

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

ESCUELA DE FARMACIA

**VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE
MANUFACTURA DEL FÁRMACO NAPROXENO SÓDICO
550mg TABLETAS RECUBIERTAS EN EL LABORATORIO
STEIN CORP.**

MODALIDAD DE TESIS PARA OBTENER POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

JOSÉ FABIÁN CALDERÓN MATA

TUTOR: MARVIN CENTENO

SEDE ARANJUEZ

MARZO, 2018

PENSAMIENTO

“Aprendí que el coraje no era la ausencia de miedo, sino el triunfo sobre él. El valiente no es quien no siente miedo, sino aquel que conquista ese miedo”.

Nelson Mandela

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a Dios y Jesús de Nazaret por guiar mi camino y fortalecer mi espíritu, llevándome a cumplir mis metas.

Dedico mi tesis con todo mi amor y cariño a mis amados padres Yoanny Calderón Quirós, y Jeannette Mata Chaves por el sacrificio y esfuerzo, por darme una carrera para mi futuro y por creer en mi capacidad, aunque hemos pasado momentos difíciles, siempre han estado ahí brindándome su comprensión, cariño y amor.

A mi hermano Marcos Calderón Mata y familia por formar parte importante de mi vida, que estuvieron siempre presentes a mi lado brindando su apoyo incondicional, y además compartieron alegrías, tristezas y muchas palabras de aliento durante este proyecto.

A mi tutor Marvin Centeno por los aportes, la guía, confianza brindada y su tiempo de entrega para que esta tesis tuviera buenos resultados

Al Laboratorio Farmacéutico Stein Corp, por hacer posible el desarrollo de mi trabajo de graduación en sus prestigiosas instalaciones. Agradezco por acogerme y proporcionarme tan maravillosa experiencia.

Contenidos

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	17
Planteamiento del problema	17
Hipótesis	20
Objetivos	20
Objetivos generales.....	20
Objetivos específicos.....	20
Justificación	21
Antecedentes	24
Internacionales	24
Nacionales	28
Proyecciones	29
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	30
Normativa	30
Normativa Internacional	30
Industria farmacéutica en Costa Rica	31
Garantía de la calidad	33
Buenas Prácticas de Manufactura.....	33
Control de la calidad	36
Validación de métodos analíticos	36
Pautas de validación de métodos analíticos	37
Precisión.....	37
Exactitud	37
Límite de Detección.....	38
Límite de Cuantificación.....	38

Validación de Procesos	39
Tipos de validación de Procesos	40
Validación prospectiva.....	40
Validación retrospectiva	40
Validación concurrente	41
Componentes de la Validación	42
Cualificación de Instalación (IQ, Installation Qualification).....	42
Cualificación de Operación (OQ, Operational Qualification)	42
Cualificación de Desempeño (PQ, Performance Qualification)	42
Elementos básicos de validación	43
Métodos analíticos.....	43
Sistemas críticos de soporte.....	44
Cualificación de operarios	44
Materias primas y materiales de acondicionamiento	45
Equipo	45
Etapas del proceso	46
Diseño del producto	46
Organización del programa de validación	47
Revalidación	47
El valor de la validación	47
Mecanismo de acción de los Aines	48
Farmacocinética de los Aines	50
Indicaciones terapéuticas de los Aines	51
Interacciones de los Aines	52
Naproxeno sódico	52
Formula estructural	53

Propiedades físicas y químicas	54
Dosis	54
Advertencia y precauciones	55
Reacción adversa	55
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO	57
Enfoque	57
Diseño	58
Instrumentos y técnicas	59
Método	65
CAPÍTULO IV ANÁLISIS DE RESULTADOS	68
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	156
Conclusiones	156
Recomendaciones	159
REFERENCIAS	160
APÉNDICES	163
Apéndice A resultados del proceso de molino o micronización del principio activo (fase II).	163
Apéndice B del resultado del proceso de mezclado de polvos, granulación y líquidogranulante (fase III)	163
Apéndice C del resultado del proceso de secado (fase VI)	164
Apéndice D del resultado del proceso de mezclado final (fase VIII).....	164
Apéndice E del resultado del proceso de compresión (fase IX).....	165

Contenido de tablas

Tabla 1. Equipo de valoración del Naproxeno sódico 550mg en los laboratorios Stein.....	57
Tabla 2 Parámetros de Sistemas críticos para efectuar la validación.....	59
Tabla 3. De instalaciones necesarias para llevar el proceso de manufactura validado para el fármaco Naproxeno sódico 550mg.....	60
Tabla 4. Control de materiales.....	61
Tabla 5. Parámetros de control de molienda. Lote 1.....	70
Tabla 6 Parámetros de control de molienda. Lote 2.....	70
Tabla 7 Parámetros de control de molienda. Lote 3.....	71
Tabla 8. Parámetros de mezclado, granulación y solución aglutinante. Lote 1.....	72
Tabla 9. Parámetros de mezclado, granulación y solución aglutinante. Lote 2.....	74
Tabla 10. Parámetros de mezclado, granulación y solución aglutinante. Lote 1.....	75
Tabla 11. Parámetros de control de secado. Lote 1.....	77
Tabla 12. Parámetros de control de secado. Lote 2.....	78
Tabla 13. Parámetros de control de secado. Lote 3.....	79
Tabla 14. Parámetros de control del mezclado final. Lote 1.....	79
Tabla 15. Parámetros de control del mezclado final. Lote 2.....	80
Tabla 16. Parámetros de control del mezclado final. Lote 3.....	82
Tablas 17 Parámetros de control de compresión. Lote 1.....	85
Tablas 18 Parámetros de control de compresión. Lote 2.....	86
Tablas 19 Parámetros de control de compresión. Lote 3.....	87
Tabla 20 Prueba de desintegración. Lote 1.....	89
Tabla 21 Prueba de desintegración. Lote 2.....	90
Tabla 22 Prueba de desintegración. Lote 3.....	91
Tabla 23. Prueba de dureza. Lote 1.....	93
Tabla 24. Prueba de dureza. Lote 2.....	94
Tabla 25. Prueba de dureza. Lote 3.....	95
Tabla 26. Prueba de friabilidad. Lote 1.....	96
Tabla 27. Prueba de friabilidad. Lote 2.....	97
Tabla 28. Prueba de friabilidad. Lote 3.....	98
Tabla 29. Prueba de peso. Lote 1.....	99

Tabla 30. Prueba de peso. Lote 2.....	108
Tabla 31. Prueba de peso. Lote 3.....	118
Tabla 32. Prueba de ensayo (valoración de peso). Lote 1.....	128
Tabla 33. Prueba de ensayo (valoración de peso). Lote 2.....	130
Tabla 34. Prueba de ensayo (valoración de peso). Lote 3.....	132
Tabla 35. Prueba de disolución. Lote 1.....	134
Tabla 36. Prueba de disolución. Lote 2.....	135
Tabla 37. Prueba de disolución. Lote 3.....	136
Tabla 38. Parámetros de control de recubrimiento. Lote 1.....	139
Tabla 39. Parámetros de control de recubrimiento. Lote 2.....	140
Tabla 40. Parámetros de control de recubrimiento. Lote 3.....	141
Tabla 41. Prueba de peso después de recubrimiento. Lote 1.....	144
Tabla 42. Prueba de peso después de recubrimiento. Lote 3.....	144
Tabla 40. Prueba de peso después de recubrimiento. Lote 1.....	144
Tabla 43. Prueba de desintegración después de recubrimiento. Lote 1.....	145
Tabla 44. Prueba de desintegración después de recubrimiento. Lote 2.....	145
Tabla 45. Prueba de desintegración después de recubrimiento. Lote 3.....	145
Tabla 46. Prueba de cantidad de solventes. Lote 1.....	146
Tabla 47. Prueba de cantidad de solventes. Lote 2.....	146
Tabla 48. Prueba de cantidad de solventes. Lote 3.....	147
Tabla 49. Prueba de Valoración del principio activo 90-110%. Lote 1.....	147
Tabla 50. Prueba de Valoración del principio activo 90-110%. Lote 2.....	147
Tabla 51. Prueba de Valoración del principio activo 90-110%. Lote 3.....	148
Tabla 52. Prueba de cálculo del AV de los comprimidos recubiertos. Lote 1.....	148
Tabla 53. Prueba de cálculo del AV de los comprimidos recubiertos. Lote 2.....	149
Tabla 54. Prueba de cálculo del AV de los comprimidos recubiertos. Lote 3.....	149
Tabla 55 Parámetros para el entarimado del producto Naproxeno Sódico 550mg tabletas recubiertas. Para los 3 lotes por desarrollar.....	150
Tabla 56 Prueba de empaque primario. Lote 1 (C=conforme).....	151
Tabla 57 Prueba de empaque primario. Lote 2 (C=conforme).....	151

Tabla 58 Prueba de empaque primario. Lote 3 (C=conforme).....	151
Tabla 59 Prueba de empaque secundario.....	153
Tabla 60. Prueba de empaque terciario.....	154

Contenido de figuras

Figura 1. Liberación y síntesis de los principales eicosanoides a partir del ácido araquidónico. HPETE: ácido hidroxiperoxieicosatetranóico; LT: leucotrienos.....	49
Figura 2. Fórmula estructural del Naproxeno con sus principales grupos funcionales.....	51

El presente trabajo corresponde a una investigación de un laboratorio farmacéutico costarricense (laboratorio Stein Corp.), por la cual por cuestiones legales, se han reservado documentos con el fin de proteger los derechos de dicha empresa.

José Fabián Calderón Mata

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

El documento más antiguo donde se encuentra el término validación de procesos es el enfoque de sistema para la validación presentado en la Purdue University en septiembre de 1977. Aunque, el documento que parece ser el punto de partida de la FDA al proceso de validación fue presentado por Theodore Byers, en octubre de 1974, en donde se llamó Diseño de calidad y menciona que la FDA fue incrementando la atención en la adecuación del proceso para la producción de medicamentos.

De acuerdo con una correcta atención del proceso de medicamentos, según la FDA se tiene que complementar con la existencia con las Buenas Prácticas de Fabricación actuales (cGMP, por sus siglas en inglés), debe existir una garantía de que los materiales, las áreas de fabricación, el equipo, los procesos y los controles han sido diseñados correctamente y funcionan, según lo requerido para obtener productos con una calidad máxima en todos sus aspectos, y que esta calidad es perfectamente reproducible en cada lote que se fabrique.

La guía sobre GMP para productos farmacéuticos (sección 5 pág. 27) requiere la validación de procesos críticos, así como anotación de cambios en el proceso de fabricación que pueden afectar la calidad del producto. La experiencia muestra que pocos procesos de fabricación no contienen pasos que son "críticos" y pueden causar variaciones en la calidad del producto final.

Data que en 1906 en Estados Unidos, se aprobó la Ley de Medicamentos y Alimentos por parte de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), se hace referencia a las buenas prácticas de manufactura (BPM) y a la rigurosidad de las pruebas a las cuales se someten los medicamentos y que se incrementa de manera constante.

El punto de vista actual de la FDA exige que los fabricantes tengan un profundo conocimiento del proceso: "Validación del proceso: La recopilación y evaluación de datos, desde la etapa de diseño del proceso hasta la producción comercial, que establece evidencia de que un proceso es capaz de entregar constantemente productos de calidad".

Según las normas americanas en la industria farmacéutica en el país, en 1989, en Costa Rica, el Ministerio de Salud empieza a promover la idea de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Como lo señala Lisan (2014, párr.10) en 1993, dicho Ministerio adopta el reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación e inspección de los laboratorios farmacéuticos.

El (ICH) Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano es único al reunir a las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica para debatir sobre los aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos. Desde su creación en 1990, ICH ha evolucionado gradualmente, para responder a la cara cada vez más global del desarrollo de fármacos.

El área y ambiente de un laboratorio de producción puede modificar la seguridad, eficacia y calidad del producto. Por ello, las especificaciones para el diseño, la validación y calificación de instalaciones, sistemas y equipos para un laboratorio de farmacia se rigen en general de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura y además, de las Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Calidad (2011a, pp. 17-20)

Costa Rica se legisla por la normativa internacional en cuanto a medicamentos. Esta legislación está a cargo de entes como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Convención Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Convención Internacional de Armonización (ICH), la Organización Internacional de Estandarización (ISO), entre otros.

Según lo indica los investigadores mexicanos Hernández, Fernández, y Baptista. (2014), Un problema se expone cuando el investigador dictamina o hace una especie de pronóstico sobre el entorno al problema. En lugar de crear con afirmaciones, este pronóstico se plantea mediante la formulación de interrogaciones orientadas a dar respuestas a la complicación de la investigación. (p.50).

De acuerdo con lo citado, se pretende atender, por medio de esta investigación, los siguientes interrogantes generales:

¿Se están cumpliendo los criterios y cuáles son los diagramas de flujo de procesos de acuerdo con la validación concurrente del medicamento?

¿Se ha producido algún cambio en la fórmula maestra y los métodos, el tamaño del lote?

¿Cuáles son las pautas que deben incluirse para la validación concurrente del proceso de manufactura del medicamento Naproxeno Sódico 550mg tabletas recubiertas en el Laboratorio Stein Corp.?,

¿Existe una información, documentación adecuada y precisa para las diferentes etapas del proceso de validación concurrente?

¿Se tienen protocolos de validación llevándose una lista de todos los sistemas críticos, los atributos de calidad del producto y las principales cuantificaciones del proceso, en el laboratorio Stein Corp.?

De estos interrogatorios se deriva el siguiente interrogatorio específico:

¿Cuáles son los parámetros o elementos básicos que deben incluirse para la validación concurrente del proceso de manufactura del medicamento Naproxeno Sódico 550mg tabletas recubiertas en el Laboratorio Stein Corp.?

Hipótesis

El medicamento Naproxeno Sódico se valida de forma concurrente después de tres lotes consecutivos en el Laboratorio Stein Corp, mediante los elementos de métodos analíticos, calibración de instrumentos, sistemas críticos de soporte, cualificación de operarios, materias primas, equipo área de producción, etapas del proceso, diseño del producto; tomándose de forma práctica-teórico todos aquellos puntos que se pueden evaluar para afirmar que el proceso cumple con los estándares de calidad.

Objetivos

Objetivos generales

Analizar el proceso de validación concurrente con los elementos básicos del desarrollo del Naproxeno Sódico 550mg tabletas recubiertas en el transcurso de la manufactura por medio de tres lotes consecutivos, cumpliendo con el enfoque y los lineamientos determinados por las entidades regulatorias.

Establecer para las áreas de manufactura y control de calidad una revisión sistemática de todas las operaciones, procedimientos y equipos con el objetivo para asegurar que los productos fabricados por Laboratorios Stein siempre podrán ser reproducidos a la calidad.

Objetivos específicos

Detallar los parámetros que se incluyen en la validación concurrente del proceso de manufactura del medicamento Naproxeno Sódico 550mg tabletas recubiertas en el Laboratorio Stein Corp.

Describir las pautas que deben incluirse para la validación concurrente del proceso de manufactura del medicamento Naproxeno Sódico 550mg tabletas recubiertas en el Laboratorio Stein Corp.

Evaluar el cumplimiento de los criterios para la validación concurrente del proceso de manufactura del medicamento Naproxeno Sódico 550mg tabletas recubiertas en el Laboratorio Stein Corp.

Justificación

Chao M y Blanco, J. (2014), expresan que:

Es de suma trascendencia que el investigador evidencie su trabajo de investigación, para sí mismo y para terceros, a través de explicaciones sólidas que manifiesten el por qué se requiere destinar dinero, tiempo, talento y recursos en buscar una solución para una problemática identificada dentro de un contexto particular. (p. 22).

Las Buenas Prácticas de Manufactura establecen o miden el cumplimiento para un buen manejo de la calidad de los productos farmacéutico siendo más efectivo aplicando las medidas de seguridad, calidad y eficacia dispuestas por los laboratorios de manufactura, en donde manifiesten un uso correcto de sus recursos para dar una solución a las distintas problemáticas que existe en la actualidad en el extenso mundo de la farmacia industrial, ahorrando tiempo y dinero, además su valor se basa en el cumplimiento de fundamentos normativos internacionales en cuanto a producción de medicamentos buscando posibles soluciones.

Es decir, la seriedad en la elaboración farmacéutica exige locaciones con margen de error prácticamente a cero. Es una iniciativa que se tiene que tomar como una obligación. Dada la problemática que se plantea.

En la utilidad metodológica de la industria farmacéutica, es indiscutible la exigencia y estrictas regulaciones que deben tener los procesos para garantizar la calidad a sus productos, donde deben cumplir con las características esperadas para satisfacer las necesidades del consumidor. Entidades regulatorias como la FDA proporciona pautas para el desarrollo y fabricación de medicamentos.

Es así como la validación de procesos mediante el nuevo concepto de “ciclo vida” y el uso de herramientas estadísticas aporta un alto grado de seguridad y calidad a los productos. Por otra parte, es conveniente estudiar sobre la salud ya que es un estado de bienestar físico y mental que al perturbarse pasa a ser responsabilidad de los profesionales de la salud como médicos,

farmacéuticos, psicólogos, enfermeros y de otros profesionales que tienen como misión velar porque sea mejorada su salud.

Los fármacos figuran como relevancia a futuro puesto que son un eje significativo para el restablecimiento de esta condición en múltiples momentos; por ello, estos deben de tener altos rangos de estatutos de eficacia, seguridad, y calidad que solo la industria farmacéutica puede regular, de manera que este gremio simboliza un elemento de importancia en el sistema de atención en Costa Rica.

Es de relevancia social que la automedicación es un problema que radica consigo no solo con complicaciones, tales como el enmascaramiento de la enfermedad, aparición de efectos adversos, prolongación o agravamiento de la enfermedad, propensión o resistencia a los medicamentos empleados, facilitar el contagio y fomento de la drogodependencia, sino un problema económico creciente.

Según Pepper y Insel (2000), los antiinflamatorios no esteroideos sirven o comparten una serie de características clínicas y farmacológicas a pesar de ser químicamente diferentes. Aunque en un principio se los conoció como fármacos “aspirin-like”, debido a que la mayoría de ellos poseen los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios del ácido acetilsalicílico (AAS), en la actualidad, se los conoce más por el acrónimo AINEs, para diferenciarlos de los glucocorticoides, el otro gran grupo de fármacos usados para el tratamiento de la inflamación.

Según (Day et al, 2000), los AINEs se encuentran entre los grupos de fármacos más prescritos y consumidos en el mundo, con cifras que refieren de casi un 10 % del total de prescripciones, sin contar que cada vez, en muchos países, existen más fármacos de este grupo disponibles sin receta. En cierta manera, este consumo reflejaría la gran prevalencia de enfermedades reumáticas en la población general, y especialmente entre la población anciana, que recibe hasta el 50 % de las prescripciones de estos fármacos. Hasta un 30 % de personas por encima de los 60 años toma alguno de estos fármacos, según el país, y dado el envejecimiento progresivo de la población en el mundo occidental, es bastante probable que el uso de estos fármacos se incremente en los próximos años.

Este estudio tiene la particularidad o utilidad de que, si bien, se destaca en aplicar de forma correcta las Buenas Prácticas de Manufactura como tal, el interés se direcciona hacia los laboratorios de manufactura en especial el área de compresión, granulado y recubrimiento. Desde un punto de vista normativo farmacéutico internacional, se pretende dejar en evidencia las particularidades que debe tener un laboratorio de producción farmacéutica en Costa Rica con respecto del diseño de instalaciones, materias primas, acabados finales, personal, sistemas, ambiente, equipo, procesos de molienda, granulación, secado, compresión, recubrimiento y la correspondiente validación y calificación de estos.

La validación de procesos y de métodos de control sirve como el instrumento que va a proveer la prueba perfectamente documentada de que estos materiales, áreas de producción, equipos, procesos y controles son capaces de funcionar y continuar funcionando de acuerdo con las especificaciones y requerimientos exigidos para producir medicamentos estables, seguros y eficaces.

Se busca generar un aporte, beneficiándose el sector profesional en este caso farmacia sobre las posibles consecuencias ocasionadas por no aplicar las técnicas correctas para validar un producto, ya que esto podría forjar contrariedades morales, legales y éticas, además de problemas de salud en los consumidores.

Teniendo en cuenta el punto de vista académico, el estudio hace referencia al papel que juegan las universidades del país al añadir en los planes de estudio de la carrera de farmacia la relevancia de poseer laboratorios adecuados de control de calidad y producción e implementar las Buenas Prácticas de Manufactura, específicamente, en relación con el control de calidad para realizar pruebas de confiabilidad con una visión real de la industria.

La presente investigación es conveniente estudiarla porque gestiona servir como una fuente de referencia en cuanto al respecto de materias primas, acabados finales, personal, sistemas, ambiente, equipo, diseño de instalaciones, procesos de molienda, granulación, secado, compresión y recubrimiento obteniendo la correspondiente información para concretar la validación y calificación de estos en el país para las industrias manufactureras. De esta manera, se robustecerá el seguimiento de las condiciones internacionalmente normadas.

Por último, se encamina por realizar un artículo científico con el contenido más ilustre del estudio para la Universidad Internacional de las Américas, de manera que se dé un aporte para la comunidad estudiantil de la Escuela de Farmacia y que faculte la obtención de conocimiento sobre la validación concurrente en los laboratorios del país. Con lo anterior, se persigue enriquecer el bagaje formativo de los estudiantes y así mejorar la experiencia de los futuros y actuales profesionales en farmacia en el ámbito laboral.

Antecedentes

Para la elaboración de antecedentes históricos en dicho proyecto, se pretende efectuar una gama de búsquedas, tanto de investigaciones nacionales como mundiales que muestran la temática. Con respecto de los antecedentes internacionales, se indagó en bases de datos de universidades con acceso al público, también se obtuvo información de la Seguridad Social de la Caja Costarricense de Seguro Social (BINASSS), y la Biblioteca Nacional de Salud, así como también, la búsqueda en bases de datos como science direct, pubmed.

En cuanto a los antecedentes nacionales, se utiliza las bases de datos de universidades estatales y privadas que distribuyen la carrera de farmacia. Específicamente, se consulta la base de datos de la Universidad Internacional de las Américas (UIA), Universidad Latina de Costa Rica (U Latina), Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Además de estas instituciones académicas privadas se realizó la consulta en la Universidad de Costa Rica (UCR) por ser la única entidad estatal que da la carrera de farmacia.

Internacionales

Galeno Roma, Pergamo Grecia entre los años 130, este filósofo griego decidió en sus estudios en la medicina originar diversas preparaciones de drogas vegetales disolviendo y mezclando sus ingredientes a los que les llama “fórmulas o preparados galénicos”. Estas prácticas fueron evolucionando y en la Edad Media la cultura árabe, también, dio sus aportes con productos químicos necesitando laboratorios con hornos e instrumentos mejores y con más

espacio para la elaboración de productos. Es por ello que, posteriormente, se instalan laboratorios con maquinaria moderna, mejorando la calidad de las sustancias elaboradas.

Gracias al aporte de este filósofo se sigue investigando posibles sustancias que mejoren la calidad de la salud por medio de procesos que mejoran al transcurso de los años.

Según expresa en su publicación Exputec GmbH, Mariahilferstraße (2017), Viena, Austria. “Modelado de proceso integrado: una validación de proceso compañero de ciclo de vida.” la validación del proceso requerido de regulación de los procesos de fabricación de productos farmacéuticos, las empresas buscan identificar, controlar y monitorear continuamente la variación del proceso y su impacto en los atributos de calidad críticos (CQA) del producto final. Es difícil conectar directamente el impacto de los parámetros de un solo proceso (PP) con los CQA del producto final especialmente, en el desarrollo y la producción de procesos biofarmacéuticos, donde las operaciones de unidades múltiples se apilan juntas e interactúan entre sí.

Es transcendental resaltar la importancia que tienen las industrias farmacéuticas en la regulación de procesos ya que son los entes encargados del todo el ciclo de vida del medicamento para obtener resultados positivos.

Como lo decreta Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, (2017), (p5-11, Viena, Austria), en la bioingeniería llamada “Flujo de trabajo para la evaluación de la criticidad aplicada en la etapa de validación del proceso biofarmacéuticos” la identificación de los parámetros críticos del proceso que impactan en la calidad del producto es una tarea central durante la validación del proceso regulatorio solicitado. Comúnmente, esto se hace a través del diseño de experimentos y la identificación de parámetros que impactan significativamente en la calidad del producto (rechaza de la hipótesis nula de que el efecto es igual a 0).

Sin embargo, los parámetros que muestran una gran incertidumbre y pueden dar como resultado un límite de calidad del producto indeseable crítico para el producto, pueden pasarse por alto, esto podría ocurrir durante la evaluación de los experimentos ya que la varianza residual / no modelada en los experimentos es mayor de lo esperado.

Es de suma importancia conocer la evaluación crítica de procesos o parámetros críticos que puedan afectar la formulación magistral del medicamento para dar una respuesta final acorde.

Según Magalhaes, (2015), España “La aplicación de la validación en la industria farmacéutica” inició a mediados de los 70’s, no adquirió carácter obligatorio hasta principios de los 80’s empezó enfocada en los procesos más críticos (parenterales) y fue extendiéndose a todos los aspectos relativos a la calidad del producto (software y certificación de proveedores).

Se observa un cambio muy relativo a través de los años en cuanto a la disposición por aumentar más la calidad, tanto de productos que contienen estrictos controles, como los que son fáciles de controlar.

Geubel, Sempoux London (2003), expresa que “la calidad del medicamento se consigue en todos y cada uno de los pasos de su proceso de producción”, desde su investigación hasta el último análisis sobre el producto final. La garantía de la calidad de un producto (farmacéutico o no) deriva de una cuidadosa y sistemática atención a todos aquellos factores que pueden influir en su calidad: selección de sus componentes y materiales, diseño (de producto y proceso) adecuado y control (estadístico) del proceso.

Así mismo, con dicha publicación se refuerza la dura tarea que tienen los principales entes industriales para dar con calidad y satisfacción en la elaboración de sus medicamentos.

Alam,(2012), USA en su artículo “Proceso de validación farmacéutica”, incluye los requerimientos regulatorios para el proceso de validación, el cual es un tema de interés para la tesis, ya que como objetivo se pretende analizar si los estatutos regulatorios son cumplidos en la elaboración del proceso de manufactura, encontrándose dentro de la legislación, según la FDA desde 1978 hasta el 2011 y la normativa de EMEA del 2012; también, se observa que cuenta con información sobre los principios básicos del proceso de validación farmacéutica y la actividad en general.

Hardt y Valdés, Estados Unidos. (2002), ha informado que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inducen daño hepático. Los patrones de la lesión, generalmente, van desde elevaciones leves de las enzimas hepáticas hasta, a veces, insuficiencia hepática fulminante grave. Del mismo modo, el naproxeno es un AINE derivado de ácido propiónico que se introdujo en 1980 y ha estado disponible como medicamento de venta libre desde 1994, pero rara vez se ha informado que causa daño hepático.

La investigación surge que el Naproxeno es un fármaco de suma importancia en cuanto a la mejora de la salud, siendo éste un producto estrella de los laboratorios Stein Corp; por lo que resulta de mucho interés investigar sus propiedades y su desarrollo en la fabricación de éste.

J. Catalán, Phys. Chem, Argentina (2009) , (pp. 5951 - 59960) manifiestan que en su revista “Proceso de Validación Farmacéutica Industrial” la validación, las fases, los pasos, documentación, proceso de validación, los conceptos básicos, principios básicos, tipos de validación, estrategias, consideraciones y la necesidad de inspecciones en la industria farmacéutica se agrupan hacia un correcto uso de buenas prácticas de manufactura, esta información está enlazada con el tema de tesis, por lo cual se puede incluir en la teoría para conceptualizaciones necesarias para el entendimiento de éste.

Parra, Lima, Perú (2015) estipula que “la vocación de la industria farmacéutica desde siempre ha sido producir medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad”. Con los años, se han ido desarrollando recomendaciones e incorporando requerimientos que han evolucionado hasta una reglamentación estricta. La industria farmacéutica disfruta de una imagen de calidad excelente.

Al elaborar sus productos destinados a curar la enfermedad, salvar vidas o mejorar la calidad de vida, no puede haber el mínimo margen para el error. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de control y fabricación, se exige una mejora continua y máximas garantías de la calidad. Y es en el avance para conseguir un total dominio de la calidad, cuando surge el concepto de validación.

Nacionales

Según Intedya (2017) los principios activos farmacéuticos no se administran generalmente en su estado puro. Los fármacos son frecuentemente mezclados con una gran cantidad de materiales excipientes para formar unidades de dosificación para la administración a pacientes. Los comprimidos son las unidades de dosificación más comúnmente producidos. Los procesos para la producción de comprimidos se conocen y han sido conocidos durante un periodo determinado suficiente para permitir del desarrollo de un gran número de modificaciones.

Quesada (2009) en su artículo “Análisis de las Buenas Prácticas de Manufactura en el Laboratorio de Soluciones Parenterales de la Caja Costarricense de Segura Social”, denota la necesidad de analizar el cumplimiento de las BPM en uno de los laboratorios de la institución mencionada. Con una metodología cuantitativa descriptiva, este proyecto define las BPM de manera clara y concisa, además de establecer y definir conceptos indispensables para la investigación.

Proyecciones

La presente investigación se efectúa desde la sugerencia de que se convierta en una aportación para un mundo tan extenso como lo es la industria farmacéutica del país sobre los requisitos exigibles que se regulan por los entes dedicados a la verificación de cambios en los procesos o evaluación de para la validación de procesos de manufactura. Se busca el enriquecimiento de los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas, brindándoles información acerca de los parámetros críticos que se utilizan, actualmente, para tener un producto aceptado en el mundo de farmacia, además de las pautas para una correcta validación y calificación del área, sistemas y equipos de éste.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

A manera introductoria, es preciso indicar que en este capítulo se recopilan una serie de elementos contextuales y teóricos conceptuales que dan sustento al problema de la investigación. Tomando como punto de partida, es transcendental traer a colación lo consolidado por Bernal (2010), “(...) como la ciencia es una exploración permanente del conocimiento válido, cada nueva indagación debe fundamentarse en el sensatez existente y de igual manera asumir una posición frente al mismo.” (p.124).

Con el fin de lograr una sistematización y estructura ordenada, se aclara que la presente investigación, se subdivide en etapas, separadas, distinguidas y relacionadas entre sí.

En concordancia expositiva de este apartado, es preciso incluir una serie de axiomas que procuran aclarar los descriptores inmersos en la temática por investigar. Se trata de una serie de conceptualizaciones relacionadas con el objeto de estudio. El orden de presentación de la terminología relevante asume un orden descriptivo, de lo general a lo específico.

Normativa

Normativa Internacional

En Costa Rica, se implementa la regulación farmacéutica, según instituciones internacionales relacionadas con este sector. Las organizaciones que destacan en cuanto a lo mencionado son la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Internacional de Estandarización (ISO), la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA).

La Organización Internacional para la Estandarización nace en 1947 y promueve el desarrollo de la estandarización y las actividades relacionadas con ella en el mundo, con la orientación de cooperación de la esfera a nivel intelectual, científico, tecnológico y económico, según ISO (2017, párr. 1). De acuerdo con ISOTools (2017), las normas ISO se crean para “ofrecer orientación, coordinación, simplificación y unificación de criterios” (párr. 6).

Estas normas a nivel mundial fomentan el alcance y mantenimiento de la calidad, aumentan la productividad y la competitividad, así como la mejora continua.

La OMS (2017, párr. 1-2) fue fundada en 1948 y es una organización que cumple con ofrecer liderazgo en relación con la salud mundial, determina líneas de investigación y estimula la producción, difusión y aplicación de conocimientos importantes; además, establece normas y promueve el seguimiento de la aplicación de este conocimiento, formula opciones de política que reúnen principios éticos y de fundamentos científico. También, sigue la situación en cuanto a salud se refiere y determina las tendencias sanitarias.

Por su parte, la ICH se funda en 1990 y tiene como objetivo hacer las recomendaciones pertinentes para lograr la armonización en cuanto a la interpretación y aplicación de directrices técnicas y requisitos para la industria farmacéutica. Esta organización reúne a las autoridades reguladoras de los países avanzados en la farmacéutica las cuales son: Reino Unido, Japón y Estados Unidos, de acuerdo con ICH (2017, párr. 1-11).

En el caso de la FDA (2016, párr. 1-4), ésta fue constituida en 1906 y se responsabiliza al asegurar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos al regular el uso humano y veterinarios, vacunas y productos biológicos, dispositivos médicos, alimentos, cosméticos y suplementos dietéticos. Esta organización beneficia la salud pública y provee información necesaria, exacta, con base científica, que permite asegurar la calidad de los productos farmacéuticos y alimenticios.

Industria farmacéutica en Costa Rica

Años atrás en Costa Rica, los medicinas antiguamente se elaboraban en boticas. Eran establecimientos en donde existía un sector concreto para la atención de los clientes y otro para la fabricación de los productos farmacéuticos por parte de un boticario. De acuerdo con Proexport (2004, p. 7), es hasta la década de los 30 que, con la creación de la Facultad de Farmacia, se aplica de manera científica la confección de medicamentos en el país. En la época de los años cincuenta, se da inicio formal a la industria farmacéutica costarricense.

Con la instauración de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) en 1941, la demanda de medicamentos en el país es mayor y crece proporcionalmente al sector farmacéutico industrializado de Costa Rica. Según Proexport (2004, p. 8), este ente es el principal importador y consumidor de 43 medicamentos en el país con un 75% de participación, mientras que las farmacias privadas representan un 25%. Por ello, se dice que el sector público crea la oportunidad de fundar empresas privadas dedicadas a la manufactura de fármacos debido a tan alta necesidad.

De acuerdo con el autor citado supra (2004, p. 11), la industria farmacéutica costarricense es competitiva y con un nivel de especialización considerable, por lo cual este sector se direcciona a un crecimiento a nivel tecnológico y comercial. Esto predice el avance en cuanto al control de calidad debido a que las condiciones para los medicamentos van a ser cada vez más estrictas.

Actualmente, el sector farmacéutico industrial nacional está evolucionando en cuanto a diversas áreas como el mercado, normativas y tecnologías para la manufactura y control de calidad. Esto ocasiona una ratificación de la calidad de los productos medicamentosos nacionales y una mayor rigurosidad en las pruebas a las que se someten los productos farmacéuticos.

Un caso particular con respecto de este avance nacional, en materia farmacéutica, se registra a la compañía STEIN Corp, fundada en 1980 como una compañía costarricense dedicada a la producción y comercialización de medicamentos para uso humano, además de ser un laboratorio que atiende el mercado nacional, evolucionando a una Corporación que abarca distintos ámbitos del quehacer farmacéutico, se encuentra ubicada a 600 metros sur de la intersección de Taras de Cartago, sobre la Carretera Interamericana, Cartago, 930-1007; en Stein la palabra futuro ha sido la clave del éxito manteniendo la mirada fija en el porvenir, está siempre en marcha, enfrentando los retos con optimismo y adaptándolos a los nuevos tiempos.

Cada reto es una oportunidad a la que se suma talento para producir éxito, la capacidad para comprender el tiempo es parte del pensamiento estratégico de la corporación. En Stein, se está alineado a la nueva cultura mundial de cumplimiento de estándares de calidad y competitividad, lo cual le permite estar a la vanguardia como una corporación de trayectoria y

credibilidad en la región. La primera década de este siglo nuevo (2000-2010) estuvo marcada por grandes desafíos con cambios en la legislación de temas como la propiedad intelectual.

El reto de la empresa es que se dé una expansión que se plasme en una mejora de la calidad de vida de los clientes, asegurándoles acceso a medicamentos elaborados con los más altos estándares de excelencia y calidad garantizando los más altos estándares de calidad.

Garantía de la calidad

El concepto de garantía de la calidad es muy amplio, y abarca todos los aspectos que influyen individual y colectivamente en la calidad del producto. Se define como aquellas actividades planeadas y diseñadas para asegurar que las acciones de control de calidad están siendo implementadas en forma apropiada (ISO 8402); por tanto, la garantía de la calidad incorpora las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y otros factores como el diseño la elaboración del producto. El sistema de garantía de la calidad apropiado para la fabricación de productos farmacéuticos debe asegurar que los productos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las BPM y otros códigos relacionados, tales como las BPL, asegurando que las operaciones de control y producción estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPM.

Buenas Prácticas de Manufactura

Intenya (2017, párr. 1) establece que las Buenas Prácticas de manufactura son herramientas para la obtención de productos seguros para el consumo humano, centralizándose en la higiene y la manipulación. Son distinguidos para el diseño y funcionamiento de los establecimientos y el desarrollo de procesos y productos. Estas prácticas contribuyen a garantizar una producción segura, saludable e inocua de productos farmacéuticos. El autor mencionado supra (2017) indica que:

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) se aplican en todos los procesos de elaboración y manipulación de medicamentos y son una herramienta fundamental para la

obtención de productos inocuos. Constituyen un conjunto de principios básicos con el objetivo de garantizar que los productos se fabriquen en condiciones sanitarias adecuadas y se disminuyan los riesgos inherentes a la producción y distribución. (párr.4).

Por otra parte, han sido desarrolladas para asegurar que los productos farmacéuticos se fabriquen consecuentemente y controladas por los patrones de calidad apropiados para su utilización. Es así que las BPM constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme con las condiciones exigidas para su comercialización. Las Buenas Prácticas de Manufactura se refieren, tanto a la producción como al control de calidad.

Los requisitos básicos del control de calidad son:

Instalaciones adecuadas, personal entrenado y procedimientos aprobados que deben estar disponibles para el muestreo, inspección y pruebas de materias primas, materiales de embalaje, productos intermedios y finales.

Las muestras de materias primas, los materiales de embalaje, productos intermedios, productos a granel y productos terminados, que son procesados por personal o por métodos aprobados por el Control de Calidad. Los métodos analíticos deben estar validados.

Los registros son realizados manualmente y/o por instrumentos que demuestren que todo el muestreo, inspecciones y procedimientos analíticos requeridos se llevan a cabo.

Ningún lote de productos se pone a la venta o se suministra antes de la certificación por una persona autorizada, en la que se indique que cumpla los requerimientos de la autorización de comercialización.

Se reservan muestras de dirigencia suficientes de materias primas y productos, para permitir un examen futuro de productos, si fuesen necesarios y que el producto se guarda en su empaque final, conllevando de manera paralela un buen uso de buenas prácticas de laboratorio.

Buenas prácticas de laboratorio

Son las normas y procedimientos de operación oficiales considerados como requerimientos mínimos para promover la calidad e integridad de un producto.

Las Buenas Prácticas de Laboratorio nacen de la necesidad de contar con datos analíticos de confianza y de un seguimiento de todo el proceso, para poder juzgar de la seguridad de un producto. Las BPL, pretenden promocionar la calidad y validez de los datos de los análisis. Además, facilita el comportamiento adecuado del estudio, promueve su exacto y completo reporte de los medios por los cuales se puede verificar la integridad de estos. Para llevar a cabo las normas de BPL, un laboratorio analítico deberá estar organizado de tal modo que cumpla con las condiciones siguientes:

Cada estudio a llevar a cabo, debe fijarse un director, quien será responsable del desarrollo general y la parte técnica del estudio, así como la interpretación, análisis, documentación e informes de los resultados.

Debe designarse una unidad de Garantía de la Calidad para auditar los estudios del laboratorio y los datos correspondientes.

El personal de laboratorio debe estar calificado para seguir directrices y realizar los procedimientos de análisis apropiadamente.

Todas las actividades del laboratorio deben realizarse de acuerdo con procedimientos de operación estándar (POES), correctamente escritos y entrenados, aprobados por la administración.

Las Buenas Prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos se refieren además, a temas como al sistema de gestión de calidad, instalaciones, equipos, instrumentos y otros dispositivos, calibración, verificación del desempeño y calificación de equipos e instrumentos.

De acuerdo con la OMS (2011, pp. 2-4), estas prácticas proporcionan recomendaciones para el sistema de gestión de calidad y el cumplimiento de éstas; además, ayudan a promover la armonización internacional de prácticas de laboratorio de manera que con ello se pueda

demostrar la confiabilidad de los resultados realizados en las pruebas elaboradas en dichos laboratorios.

Las Buenas Prácticas (BPL) para laboratorios de control de calidad se basan en requisitos internacionales y proporcionan una guía detallada para estos laboratorios que lleven un estricto control de la calidad para promover la mejor en la calidad de la salud.

Control de la calidad

El control de la calidad forma parte de las Buenas Prácticas de Manufactura, en el cual se encuentran involucrados el muestreo, las especificaciones, y las pruebas, así como también, el procedimiento de organización, documentación y autorización que aseguren la realización de las pruebas pertinentes, y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su venta y provisión, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria; como prueba de que los controles y lo antes visto se acarrean protocolos de validación para medir el desempeño de los laboratorios farmacéuticos.

Validación de métodos analíticos

La validación de un método analítico es el proceso por el cual se establece, por medio de estudio de laboratorio, que las características de desempeño del método reúnen los requisitos para las aplicaciones analíticas concebidas. Las características de desempeño se expresan en función de los parámetros analíticos que serán descritos más adelante; efectuados de modo que queda demostrado que se puede confiar en un método para producir el resultado esperado dentro de límites definidos.

Pautas de validación de métodos analíticos

Precisión

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia o de dispersión de los resultados de la prueba, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a muestras múltiples de una muestra homogénea. Es la medida de cuán cerca están los valores unos de otros para un número de mediciones bajo las mismas condiciones analíticas. La precisión de un método analítico generalmente se expresa como la desviación estándar relativa (RSD) cuyo valor debe ser menor o igual al 2% para análisis por HPLC (Coeficiente de Validación).

La ICH (International Conference of Harmonization), ha utilizado tres componentes para definir la precisión:

- Repetitividad o Capacidad de repetición
- Precisión Intermedia
- Reproducibilidad o Capacidad de reproducción

Exactitud

La exactitud de un método analítico es la proximidad entre los resultados obtenidos por ese método y el valor real. La exactitud puede a menudo expresarse como un porcentaje de recuperación, por medio de la valoración de cantidad desconocidas agregadas de analitos. Representa el grado en que un método analítico es exacto para los fines propuestos.

Para formulaciones como tabletas, esto puede significar una evaluación potencial de la interacción del principio activo con los excipientes en un diluyente. Este test evalúa la especificidad del método en la presencia de los excipientes desde las condiciones de trabajo observadas para el análisis de un producto. Para el análisis de un producto farmacéutico, las exactitudes evaluadas por el análisis de una mezcla con cantidades conocidas de componentes.

Entre los procedimientos para determinar la exactitud de un método de análisis cabe citar:

- Comparar el método propuesto con otro cuya exactitud haya sido ya establecida.
- Comprobar este parámetro, utilizando como muestra un patrón de calidad certificada.
- Aplicar el método analítico a una muestra o mezcla de excipientes a las que se añaden cantidades conocidas de un analito.

Límite de Detección

El límite de detección es un parámetro de pruebas de límite. Es la concentración más baja de analito que pueda detectarse, pero no necesariamente cuantificarse, desde las condiciones experimentales establecidas. De esta manera, las pruebas de límites solamente fundamentan que la concentración del analito está por encima o por debajo de un nivel de seguridad.

Este parámetro hace referencia a la mínima concentración del compuesto en estudio que es posible detectar con certeza, es decir, que se puede diferenciar la respuesta dado por un blanco, el cual contiene todos los componentes de la muestra menos el compuesto de estudio.

Límite de Cuantificación

El límite de cuantificación es un parámetro de las valoraciones cuantitativas de compuestos que se encuentran en baja concentración en la matriz de una muestra, como por ejemplo impurezas en materias primas y productos de degradación en productos terminados. Se define como la mínima concentración del analito que puede determinarse con precisión y exactitud aceptable en una muestra, desde las condiciones establecidas.

Linealidad y Rango

La linealidad de un método analítico es su capacidad de producir resultados que son directamente proporcionales o mediante una transformación matemática bien definida se convierten directamente proporcionales a la concentración de analito dentro de un intervalo dado.

La linealidad generalmente se expresa en función de la varianza alrededor de la pendiente de la recta de regresión calculada, según una relación matemática establecida, a partir de los resultados obtenidos mediante el análisis de muestra con diferentes concentraciones de analito.

El rango de un método analítico es el intervalo entre los niveles superior e inferior del analito, incluyendo estos valores, que se ha demostrado son determinados con precisión, exactitud y linealidad, empleando el método tal como está escrito.

La linealidad de un método analítico se determina mediante el tratamiento matemático de los resultados obtenidos a partir del análisis de muestras con concentraciones de analito a lo largo del rango propuesto por el método. El tratamiento normalmente es el cálculo de una recta de regresión, por el método de cuadrados mínimos, de los resultados de la prueba frente a las concentraciones de analito.

Validación de Procesos

Cuando se habla de validación es frecuente emplear los términos “cualificación” y “validación” como si se tratara del mismo concepto. En realidad, cualificar se limita por asignar cualidades o características a las técnicas, máquinas, aparatos e instrumentos de medición, materiales, áreas de trabajo e incluso a los mismos operarios. Por otra parte, validar es comprobar y certificar que un método, un proceso o un sistema cumplen totalmente aquello para lo que han sido cualificados los elementos que lo componen.

Según Goutte , Departamento de Desarrollo de Procesos e Ingeniería, (2002) Suiza, es un programa documentado que asegura que un proceso determinado proporciona de forma homogénea y reproducible un producto que cumple con las especificaciones previamente establecidas con comprobación formal y sistemática de que un proceso de fabricación y análisis de un producto que satisface los requisitos de calidad de acuerdo con los métodos de producción y control establecidos, además de aseguramiento, con evidencia documentada, de que un proceso

se desarrolla tal y como está previsto, y que se desarrollará de la misma forma en el futuro, mientras no haya cambios o se demuestre que los cambios introducidos no han afectado la calidad del proceso.

En consecuencia, la validación de procesos es un estudio científico de un proceso, con el fin de demostrar que el proceso se encuentra bajo control, así como determinar las variables que influyen en el proceso, estableciendo límites para estas variables y controles en proceso de estas variables.

Un autoclave se cualifica, como parte de la validación de un proceso de esterilización de un producto; un espectrofotómetro se cualifica como parte de la validación de un método espectrofotométrico de análisis (que esté calibrado p. ej). En realidad, el concepto de validación es amplio, y abarca la cualificación como requisito del proceso mismo de validación, asimismo como los tipos de validación que en él engloban.

Tipos de validación de Procesos

Validación prospectiva

Utiliza información generada durante todas las etapas de desarrollo del producto y está basado en análisis de datos obtenidos a través del diseño y desarrollo de un protocolo de validación, la validación prospectiva se lleva a cabo durante las etapas evolutivas, efectuando esta validación, se realiza el primer lote y se compara con el desarrollado por investigación y desarrollo, después se elabora el segundo lote y se compara con el primero y así sucesivamente hasta el tercer lote. Se comercializa hasta que se culmine el tercer lote.

Validación retrospectiva

Se sustenta en el análisis de datos de lotes que han sido elaborados con anterioridad. Se requiere que el proceso en estudio haya permanecido inalterado por un período razonable siendo

útil como base del diseño de validación prospectiva, este tipo de validación puede utilizarse solo en procesos no estériles.

La validación retrospectiva es el análisis de los resultados acumulados de la producción pasada para evaluar la uniformidad de un proceso incluyendo análisis de tendencias en los resultados de los ensayos y un examen minucioso de todas las desviaciones registradas del proceso. Es importante analizar de diez a quince lotes preparados durante doce meses para obtener una visión estadísticamente significativa. Según estudios no es el método preferido de validación y debe usarse solo en casos excepcionales.

Es pues, una revisión “histórica” de la calidad del producto que permite, al final, establecer que los productos y los procesos implicados en su fabricación han sido reproducibles con una calidad satisfactoria, y podrán ser reproducidos fielmente en el futuro.

En ocasiones, las conclusiones obtenidas en una validación retrospectiva deben ser reforzadas con una cualificación de los equipos, calibración de instrumentos de medición y revalidación de métodos analíticos. Es indudable que si la documentación de los datos de proceso de los lotes es deficiente, la validación retrospectiva resulta imposible.

Validación concurrente

El estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que está provisto basados en resultados obtenidos paralelamente durante la distribución del producto que involucra al proceso en cuestión.

Se realiza al mismo tiempo que se fabrican los primeros tres lotes de fabricación, empleando un protocolo que incluye una serie de controles y límites establecidos que forman parte de las mediciones que se efectuarán de rutina, siempre que se fabrique el mismo producto. De esta manera, se verifica y documenta de forma permanente que el proceso se encuentra bajo control.

Componentes de la Validación

Cualificación de Instalación (IQ, Installation Qualification)

Comprende la documentación que prueba que cada elemento de la instalación en un área específica, sistemas de soporte y equipos, han sido correctamente instalados y calibrados, cumplen con las especificaciones de diseño previamente establecidas y se siguen las recomendaciones del fabricante de los equipos para su instalación y mantenimiento (Se realiza solo una vez si no se hacen cambios).

Cualificación de Operación (OQ, Operational Qualification)

Incluye las pruebas documentadas de que la instalación, sistema de soporte y equipos funcionan de la forma esperada desde los parámetros normales de operación que se hayan previsto (conocer cómo funciona la máquina, manuales de manejo del equipo, los procedimientos operativos estandarizados para el armado, limpieza, desarmado, operación, etc.)

Cualificación de Desempeño (PQ, Performance Qualification)

Se lleva a cabo como parte de la validación del proceso propiamente dicho, para demostrar que la instalación, sistema de soporte o equipo específico funciona correctamente dentro de los límites de aceptación establecidos en un protocolo, para la obtención de un producto con calidad reproducible (Equipo x en situación real con un producto permite obtener producto dentro de los estándares)

Elementos básicos de validación

Métodos analíticos

Incluyen los métodos empleados para determinar concentración de principio activo, niveles de contaminación microbiológica, pureza de materias primas, etc. La cualificación de instrumentos y validación de métodos analíticos deben demostrar su precisión, especificidad, sensibilidad, exactitud, repetitividad, reproducibilidad, linealidad, límite de detección, límite de cuantificación y robustez.

Es fundamental el disponer de métodos analíticos validados para el estudio de numerosos procesos, tales como mezcla, homogeneización, esterilización, filtración, etc., pues ello permite detectar con certeza si hay retención por adsorción, descomposición durante el proceso o mala distribución del principio activo.

La validación de métodos analíticos es considerada en la actualidad como parte integral del desarrollo de un nuevo producto, es una de las partes de la validación del proceso de producción de un nuevo producto que se completa más tempranamente.

Calibración de instrumentos

Los procesos farmacéuticos hacen uso de dispositivos de medición para su control. Este control puede ser manual o automático, pero en cualquier caso la correcta calibración del instrumento es crítica para el proceso. Entre los instrumentos que deben calibrarse se encuentran: termómetros, manómetros, medidores de humedad relativa, conductímetros, cronómetros, etc. En un laboratorio de control de calidad deben calibrarse, por ejemplo, las balanzas, viscosímetros, pH metros, espectrofotómetros, etc.

La calibración puede definirse como la comparación de un instrumento o dispositivo de medida contra un patrón de medida o un instrumento cuya precisión haya sido certificada, con el fin de detectar, correlacionar, reportar y/o eliminar mediante ajustes cualquier desviación con respecto de la lectura tomadas como estándar.

Sistemas críticos de soporte (aire comprimido, agua, vapor, filtración del aire, etc.)

La cualificación de los sistemas de soporte consta de 3 fases:

Diseño del sistema: debe haber un plano técnico que indique por dónde pasan los distintos elementos (aire, filtros, electricidad, vapor, etc.)

Instalación y desafío: establecer qué tan bien funciona el sistema bajo condiciones definidas de estudio (por ejemplo: abrir puertas que desafían condiciones de presión y ver si el restablecimiento es tan rápido como se había previsto).

Monitorización: establecer la monitorización permanente para asegurar que el sistema funciona dentro de parámetros establecidos

La instalación y desafío incluye revisar que el diseño es adecuado y su funcionamiento es correcto, aún desde condiciones extremas de desafío (p.ej.: pruebas de funcionamiento de filtros HEPA).

Finalmente, la monitorización es la certificación de que existen dispositivos de control que permiten dar un seguimiento continuado del funcionamiento correcto de los sistemas (por ejemplo, conductímetros para el sistema de agua, manómetros para medir diferenciales de presión entre distintas zonas de un área para productos estériles, contadores de partículas, etc.).

Cualificación de operarios

Es verdaderamente el elemento más importante de un proceso. Es imposible afirmar que un proceso se encuentra bajo control si el elemento humano no está cualificado. Ello implica que los operarios deben ser bien entrenados en todos los aspectos de su trabajo (aspectos técnicos, de supervisión, cGMP, etc.).

En el entrenamiento debe hacerse hincapié en la importancia de no introducir cambios en los procesos validados, pues con frecuencia los problemas y fallos detectados en procesos perfectamente estudiados y validados se deben a un cambio introducido por un operario, aún con la mejor de las intenciones.

Materias primas y materiales de acondicionamiento

La cualificación de materias primas y material de empaque incluye el establecimiento de especificaciones para todos los parámetros críticos de estos materiales. Con frecuencia, las materias primas tienen especificaciones precisas no descritas o exigidas en las monografías farmacopeicas, tal como el tamaño y forma de las partículas.

Por otra parte, los proveedores de estas materias primas y envases deben ser cualificados mediante el análisis de la calidad de muestras e inspección de sus instalaciones. Finalmente, la cualificación del material de envasado incluye los estudios que permiten asegurar su compatibilidad con el producto.

Equipo

La cualificación del equipo incluye el proceso de selección, seguido de su instalación y la verificación de que el equipo funciona correctamente. También, abarca el desarrollo e implementación de procedimientos estándar de operación del equipo, un programa de mantenimiento preventivo, la validación de procedimientos de limpieza y el entrenamiento de los operarios y supervisores en el manejo del equipo.

Los procedimientos de limpieza son críticos en el caso de productos estériles, pues deben garantizar la eliminación de microorganismos y disminuir al mínimo la cantidad de pirógenos, sin dejar residuos de los agentes de sanitización empleados.

Los equipos modernos pueden ser controlados por computadora, pero el sistema computadorizado debe cualificarse, también los fabricantes de estos equipos suministran el software necesario para mantener el equipo constantemente cualificado.

Áreas de producción

En la etapa de diseño se considera entre otras cosas, el estudio del flujo de materiales y personal para evitar la contaminación cruzada, la ubicación de los equipos, las superficies y acabados y los procedimientos de limpieza de las áreas. La etapa de construcción requiere de una supervisión cuidadosa para asegurarse de que se cumplan todas las especificaciones.

El proceso de verificación es simultáneo a la construcción, y culmina con la instalación de equipos y sistemas críticos de soporte. Esta fase de verificación debe documentarse, y si fuera necesario, se deberán modificar especificaciones y planos de ingeniería.

Finalmente, es necesario establecer un sistema de mantenimiento y monitorización.

Etapas del proceso

Cada producto farmacéutico consta de diversas etapas en el proceso de fabricación siendo que cada etapa debe cualificarse para validar el proceso completo.

Diseño del producto

El diseño del producto comprende la formulación, acondicionamiento primario y secundario, etiquetado, procedimiento básico de fabricación, especificaciones y métodos analíticos y de control. En otras palabras, es la creación del Registro Maestro del producto, sustentado por estudios que muestren que la fórmula en su envase final es estable, segura y eficaz, y que el procedimiento propuesto permite obtener un producto con las características de calidad definidas mediante especificaciones.

Organización del programa de validación

El grupo de personas que conforman el equipo de validación debe incluir especialistas en las siguientes áreas:

Control de calidad: que incluye a) análisis químico, b) análisis microbiológico, c) garantía de la calidad

Producción

Ingeniería

Desarrollo de nuevos productos

Entrenamiento del personal

Estadística

Seguridad

Proveeduría

Regulaciones y legislación

La responsabilidad y coordinación del programa de validación suele ser la responsabilidad del gerente de planta o del director técnico del laboratorio farmacéutico.

Revalidación

En general, siempre y cuando las condiciones y parámetros de control no varíen, el sistema continúa validado, o como se dice frecuentemente, el proceso está “bajo control”. La introducción de un cambio que puede afectar a la idoneidad del procesos establecido por la validación podrá exigir una nueva validación, es decir, una revalidación parcial o total de dicho proceso.

El valor de la validación

La validación de procesos no es simplemente una obligación impuesta por las Buenas Prácticas de Fabricación de la Industria Farmacéutica, obligación que debe acatarse para fabricar de acuerdo con las leyes y regulaciones modernas.

La validación de procesos es una seguridad para la empresa, pues a pesar del costo inicial del programa, la reducción de los errores y desviaciones de parámetros conduce a una disminución de los costos de la no conformidad de productos (reprocesos, recuperaciones de productos ya distribuidos, reclamaciones, destrucciones y posibilidad de pérdida de imagen de la compañía, etc.).

Por otra parte, la validación de procesos es una pieza clave en la optimización de procesos, y en el Sistema de Garantía de la Calidad. Siendo importante la toma en cuenta de los procesos de manufactura como pieza fundamental para llevar a cabo todas las disposiciones expuestas con anterioridad

Mecanismo de acción de los Aines

Los AINEs son, en general, ácidos débiles que son secuestrados al interior de las células que se encuentran en medios ácidos, como es el caso del estómago, el riñón o las articulaciones inflamadas; este proceso se denomina atrapamiento iónico (Day et al, 2000). El principal mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición de la actividad de la enzima ciclooxigenasa, y por consiguiente, la supresión de la síntesis de prostanoïdes (Pepper, 2000; Day et al, 2000; Brooks et al, 1991).

Este grupo de sustancias incluye a prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TXs), que son miembros de la familia de los eicosanoides, grupo de sustancias lipídicas que poseen un gran espectro de acciones biológicas. Los prostanoïdes tienen semividas cortas y actúan a nivel local (autacoides), regulando procesos homeostáticos como la protección gástrica, vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria (PGI₂) o estimulación de la misma (TXA₂), relajación o constricción de la vía aérea y estimulación de la contracción uterina.

Asimismo, participan en el aumento de la filtración glomerular y de la excreción de agua y sodio, aumento de la temperatura corporal, aumento de actividad de osteoblastos y osteoclastos y disminución de la presión intraocular. Las prostaglandinas, también regulan situaciones

patológicas, como pueden ser los procesos inflamatorios, el dolor y la fiebre (Pepper, 2000; Insel, 1996; Kaplan-Machlis et al, 1999).

Básicamente, los AINEs se unirían a la COX, bloqueando la transformación de ácido araquidónico en prostaglandinas. Este bloqueo puede provocar que el metabolismo del ácido araquidónico se desplace a otra ruta: la de la lipooxigenasa, lo que dará lugar a un aumento de la producción de otros mediadores químicos, pertenecientes igualmente a la familia de los eicosanoides, como son los leucotrienos (LTs).

/

Aunque se ha visto en estudios *in vitro* y en animales que ciertos AINEs, como indometacina y diclofenaco, pueden inhibir, también, la formación de leucotrienos al bloquear la vía de la lipooxigenasa (Brooks et al, 1991), en general, los AINEs no bloquean esta ruta metabólica ni la formación de otros mediadores inflamatorios (Insel, 1996). Esta ausencia de efecto sobre leucotrienos y otros mediadores ha dado lugar a la teoría de que son estas sustancias las responsables del edema y broncoespasmo secundario a la ingesta de AINEs en algunos pacientes asmáticos. (Pepper, 2000).

Durante veinte años, hasta principios de la década de los noventa, se pensó que los AINEs actuaban a través de la inhibición de una forma única de COX. Esta inhibición explicaría sus efectos terapéuticos en los lugares de inflamación, y también los efectos tóxicos en la mucosa gástrica (Kaplan-Machlis et al, 1999; Mitchell et al, 1999). En 1991, se comprobó que no existía una sola enzima, sino que al menos había dos tipos: se denominaron COX-1 y COX-2.

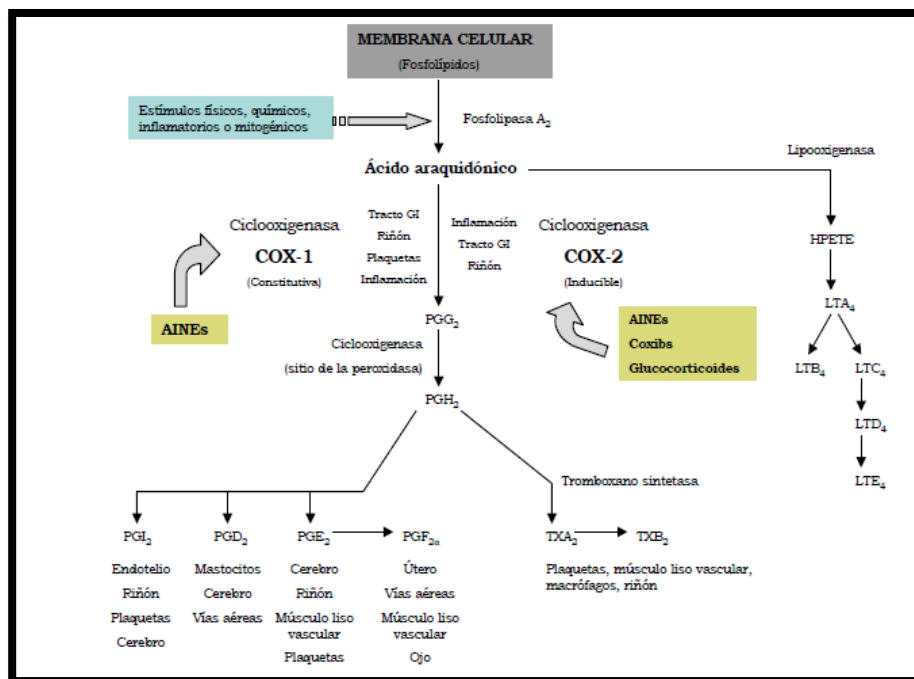


Figura 1. Liberación y síntesis de los principales eicosanoides a partir del ácido araquidónico. HPETE: ácido hidroxiperoxieicosatetranoico; LT: leucotrienos (Modificado de Pepper, 2000)

Farmacocinética de los Aines

En general, la mayoría de los AINEs comparte las mismas características farmacocinéticas. Como ácidos orgánicos que son, estos fármacos se absorben de forma rápida y casi completa cuando se administran por vía oral, y aunque la velocidad de absorción puede verse afectada por la administración de alimentos, no ocurre lo mismo con la cantidad total de fármaco absorbido (Pepper, 2000; Day et al, 2000).

Este punto es importante, dado que la forma habitual de administración de estos fármacos es durante las comidas, para minimizar el daño local en la mucosa gástrica. El metabolismo de primer paso en el hígado es mínimo o no existe (Brooks et al, 1991). Los AINEs se unen de forma importante, hasta un 90 %, a proteínas plasmáticas (albúmina), por lo que su volumen de distribución es bajo (Day et al, 2000; Brooks et al, 1991). No obstante, el grado de unión a

proteínas depende de las dosis de fármaco, ya que la unión es saturable, disminuyendo el porcentaje a altas dosis (Pepper, 2000).

El fármaco libre difunde a través de las membranas celulares y se une a la COX. La proporción de fármaco libre se verá afectada por múltiples factores, como la concentración plasmática de albúmina, sexo, edad, interacciones con otros fármacos a este nivel, y alteraciones hepáticas o renales. En caso de insuficiencia renal o de hipoalbuminemia por cualquier otra causa, por ejemplo, en pacientes con artritis reumatoide, la proporción de fármaco libre se verá incrementada (Day et al, 2000; Brooks et al, 1991).

Al ser ácidos orgánicos, estos fármacos se acumularán en los sitios de inflamación, como el líquido sinovial de las articulaciones. La mayoría de los AINEs se metaboliza por conjugación u oxidación en el hígado a compuestos inactivos, aunque algunos como sulindaco o nabumetona, que realmente son profármacos, en lo que son convertidos a compuestos activos.

Los AINEs se excretan normalmente por vía urinaria, bien por filtración glomerular o bien por secreción tubular. La excreción de algunos AINEs como fenoprofeno, naproxeno, diflunisal, ketoprofeno o indometacina se verá reducida en caso de que exista alteración en la función renal, aunque, en general, se puede decir que la eliminación de los AINEs disminuirá con la edad.

Indicaciones terapéuticas de los Aines

Los efectos analgésicos de los AINEs se consiguen a nivel central y periférico. Cuando se produce una reacción inflamatoria, las PGs que se sintetizan van a sensibilizar las fibras nerviosas encargadas de transmitir los impulsos dolorosos. El resultado es que se percibirá dolor con estímulos que normalmente no son dolorosos. Al bloquearse la síntesis periférica de PGs, el umbral del dolor volverá al punto de partida. También, se ha visto que los AINEs actuarían a niveles espinal y supra espinal, aunque no se sabe aún cuál de las isoenzimas de la COX estaría implicada en el componente central del dolor.

En general, los AINEs son eficaces en dolores leves o moderados en diversas localizaciones, controlándose mejor los dolores inflamatorios o postoperatorios crónicos que los

neurogénicos o viscerales (abdomen agudo, cólicos renales o biliares, pericarditis, infarto de miocardio).

Interacciones de los Aines

Como cualquier grupo de fármacos, los AINEs presentan una serie de interacciones, tanto de tipo farmacocinético como fármaco dinámico, con diversos fármacos. Las interacciones farmacocinéticas pueden referirse a la acción de los AINEs sobre el metabolismo o la eliminación de otros compuestos como metotrexate, litio, digoxina o difenilhidantoína; el posible aumento de concentraciones plasmáticas de algunos β - bloqueantes, antidepresivos y antipsicóticos debido a que celecoxib interfiere en la función de CYP2D6; o la alteración en la eliminación de zidovudina por parte del paracetamol.

También se tendrán interacciones farmacocinéticas en sentido inverso, es decir, otros fármacos que pueden modificar la absorción de los AINEs (metoclopramida y cafeína aumentando la de aspirina, colestiramina y antiácidos disminuyendo la de AINEs en general), o su aclaramiento (zafirlukast, fluconazol o fluvastatina disminuyen el de celecoxib; probenecid el de AINEs en general y el ácido ascórbico el de salicilatos).

Naproxeno sódico

El Naproxeno Sódico es un miembro de la familia de los AINES con un grupo ácido arilacético, actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, pero su mecanismo exacto de actuación es desconocido. Por ser muy soluble en agua, es rápida y completamente absorbido en el tracto gastrointestinal luego de su administración oral y por ello, se obtienen niveles plasmáticos adecuados que permiten iniciar el alivio del dolor dentro de 20 minutos de su administración oral.

Los niveles plasmáticos se obtienen dentro de 1 a 2 horas dependiendo de su administración con alimentos. Se une muy bien a la albúmina, por lo que, una vida media más larga en sangre que otros analgésicos, llegando hasta 12 horas por dosis, la máxima concentración en la sangre tiene lugar el tratamiento a las 2-4 horas tras la ingestión.

El Naproxeno Sódico no deprime el sistema nervioso central, por no ser narcótico ni inductor del metabolismo enzimático. Es empleado en el dolor suave a moderado, la fiebre, la inflamación y rigidez provocado por afecciones como la osteoartritis, artritis reumatoidea, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, lesiones, calambres menstruales, tendinitis, bursitis y en el tratamiento de la dismenorrea primaria.

El Naproxeno Sódico se metaboliza completamente en el hígado a 6-Odimetilnaproxeno, se elimina aproximadamente el 95 % de la dosis de Naproxeno por la orina como Naproxeno inactivado. La excreción renal tiene correlación estrecha con la disminución de las concentraciones plasmáticas con las heces se excreta tan solo el 3 % o menos.

Formula estructural

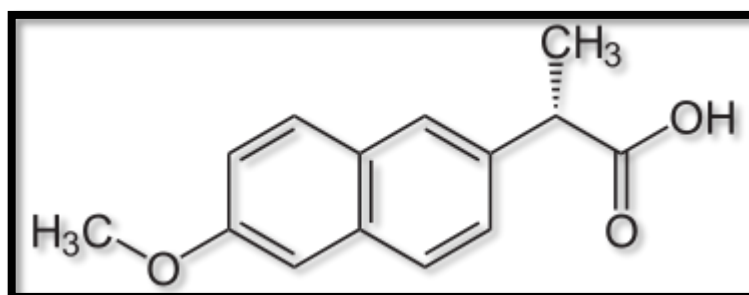


Figura 2. Fórmula estructural del Naproxeno con sus principales grupos funcionales

Propiedades físicas y químicas

Estado físico: Sólido

Color: Blanco

Olor: Ligero

Punto de fusión 154 – 158 °C

Solubilidad en Agua, Éter, Cloroformo

Insoluble Etanol

Dosis

Adultos: como pauta general, la dosis diaria oscilará entre 550 mg y 1.100 mg, recomendándose como dosis inicial 550 mg seguida de 275 mg cada 6-8 horas, según sea la intensidad del proceso. Cuando se administre durante períodos prolongados, la dosis se ajustará, según la respuesta clínica del paciente. En la dismenorrea, se recomienda una dosis inicial de 550 mg, seguida de 275 mg cada 6 a 8 horas.

En la crisis de migraña, se recomienda una dosis de 825 mg al primer síntoma, seguida de 275 mg al cabo de media hora. 2 de 8 En la menorragia, la dosis recomendada es de 825-1.375 mg/día, repartida en dos tomas, durante el primer día de menstruación. A continuación, seguir con 550-1.100 mg/día, durante los cuatro días siguientes como máximo.

En pacientes que toleran bien dosis menores y sin antecedentes de enfermedad gastrointestinal, la dosis puede aumentarse a 1650 mg al día en las fases de crisis o exacerbaciones agudas durante un período no superior a las dos semanas, puesto que estas dosis más altas resultan en una mayor incidencia de efectos secundarios gastrointestinales.

En niños como analgésico y antipirético, se administrará una dosis inicial de 11 mg/kg seguida de 2,75 a 5,5 mg/kg cada 8 horas. Tras el primer día de tratamiento, la dosis no excederá los 16,5 mg/kg diarios.

Advertencia y precauciones

La seguridad de uso en niños menores de dos años no ha sido establecida. Riesgos gastrointestinales Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el Naproxeno se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible.

Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado, también, debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de 3 de 8 ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Reacción adversa

Se han observado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos gastrointestinales: las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos.

También, se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis. También, se puede producir estomatitis ulcerativa. 6 de 8 Trastornos del sistema nervioso: cefaleas, meningitis

aséptica, disfunción cognoscitiva, dificultades para la concentración, insomnio, alteraciones visuales. Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus, vértigo, hipoacusia.

Trastornos cardíacos y vasculares: se han notificado edema, vasculitis, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus).

CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente apartado, se pretende describir los principales elementos que son vitales para la metodología investigativa con el fin de realizar el trabajo final de graduación para la comprensión de las actividades y procedimientos efectuados durante el desarrollo de éste. El plan de investigación constituye un conglomerado de apartados que se encuentran relacionados uno con el otro.

Conforme con Cabrero y Richart (2016), en esta indagación, la orientación es cuantitativo y el diseño es transversal descriptivo, respectivamente.

Ruiz (2011), Hernández, Fernández y Baptista (2014), indican que

una vez que seleccionamos el diseño de investigación apropiado y la muestra adecuada de acuerdo con nuestro problema de estudio e hipótesis (si es que se establecieron), la siguiente etapa consiste en recolectar los datos pertinentes sobre los atributos, conceptos o variables de las unidades de muestreo/ análisis o casos (participantes, grupos, fenómenos, procesos, organizaciones, etcétera) (p.198).

Enfoque

El enfoque cuantitativo simboliza un conjunto de técnicas, es probador y secuencial. Se muestra en etapas que anteceden a la siguiente y no se pueden evitar pasos, el orden de éste es estricto, aunque de ser necesario algunos de los periodos se pueden modificar. La exploración se debe definir para realizar objetivos y preguntas; posteriormente, se elabora un marco teórico mediante una revisión de información acerca del tema.

De las inquietudes que se instauran, se define una hipótesis y se decretan las variables para ejecutar un programa a fin de patentizar. Se tantean las variables y se analizan mediciones utilizando métodos estadísticos para confeccionar conclusiones, según lo expuesto por los autores Fernández, Baptista y Hernández, (2014, p. 4).

Para dar entendimiento a los objetivos y preguntas, se sigue un orden de procesos sucesivos previamente establecidos para un mejor proceso, de manera que una fase procede al completarse la anterior

Diseño

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014); en ocasiones, el experimentador está interesado en analizar efectos en el mediano o largo plazo, porque tiene bases para suponer que la influencia de la variable independiente sobre la dependiente tarda en manifestarse. La serie cronológica diseño es en el que se efectúan al paso del tiempo varias observaciones o mediciones sobre una o más variables, sea o no experimental.

Aplica a cualquier diseño en el que se efectúe al paso del tiempo varias observaciones o mediciones sobre una o más variables, sea o no experimental, sólo que en este caso se les llama experimentales porque reúnen los requisitos para serlo. (p. 147)

En este proyecto, se va a describir el proceso de validación de un laboratorio de manufactura farmacéutica; además, se va a detallar una validación concurrente con todos sus parámetros medibles e involucrados, a partir de una validación retrospectiva al paso del tiempo con observaciones experimentales de parámetros de distintos lotes de producción del fármaco Naproxeno Sódico 550mg en el laboratorio Stein Corp.

Instrumentos y técnicas

Los siguientes equipos son los que se utilizarán para la validación del Naproxeno Sódico tableta de 550mg

Tabla 1. Equipo de valoración del Naproxeno sódico 550mg en los laboratorios Stein

Equipo y modelo	Código Equipo	Fecha aprobación IQ y código	Fecha aprobación OQ y código	Fecha ultimo mantenimiento	Fecha de última calibración y código del certificado
Balanza analítica	03BA17	P-IQ-03BA17-01	P-OQ-03BA17-01	NA	26-6-2017 CC-050-699-17
Balanza semi-analítica	03BA18	P-IQ-03BA18-01	P-OQ-03BA18-01	NA	26-6-2017
Balanza tipo romana	03BA19	P-IQ-03BA19-01	P-OQ-03BA19-01	NA	NA
Cuchara 30 mL	C-01	NA	NA	NA	NA
Cuchara 60 mL	C-02	NA	NA	NA	NA
Cuchara 100 mL	C-03	NA	NA	NA	NA
Mezclador de Volteo 500Kg	MA-1003	P-IQ-MA1003-01	P-OQ-MA003-01	23-03-2017	NA
Molino Fitz Patrick	MA1001	P-IQ-MA101-01	P-OQ-MA1001-01	23-04-2017	NA
Horno de lecho fluido Glatt	MA2000-01	P-IQ-MA2000-01	P-OQ-MA2000-01	30-6-2017	NA
Tabletera Rotativa	MA4010-01	P-IQ-MA4001-01	P-OQ-MA4001-01	15-6-2017	NA
Granulador Mixer	MA2010	P-IQ-MA2010-01	P-OQ-MA2010-01	30-2-2017	NA

Durómetro	03DU1 1	P-IQ-03DU11	P-OQ- 03DU11	20-1-2017	NA
Friabilizador	03FB02	PI-03FE02-01	P-OQ- 03FE2-01	25-11- 2017	NA
Desintegrador	03DT0 3	P-IQ-03DT03- 01	P-OQ-	06-11-207	NA
Balanza de Humedad	01BHU M-01	P-IQ- 01BHMU-01	P-OQ- BHUM-02	30-06- 2017	NA
Bomba de recubrimiento Vector	04BM0 2	P-IQ-04BM02- 01	P-OQ- 04BM02-01	6-12-2017	NA
Bomba Peristáltica	04BP02	P-IQ-04BP02- 01	P-OQ- 04BP02	09-12- 2017	NA
Pistolas de presión	NA	NA	NA	NA	NA
Ultraturrax	MA601 9	P-IQ- MA6019-01	P-OQ- MA6019-01	15-09- 2017	NA
Bomba de vacío para trasiego de Suspensión	BV- 3070	P-IQ-BV- 3070-01	P-OQ- BV3070-01	06-062017	NA
Medidor de pH Fisher Scientific	PH- 2040	P-IQ-PH- 2040-01	P-OQ-PH- 2040	30-05- 2017	NA
Encelofanadora	ENC- 0730	P-IQ-ENC- 0730-01	P-OQ-ENC- 0730	25-04- 2017	NA
Balanza Dinámica	BADI- 1034	P-IQ-BADI- 1030-01	P-OQ- ENC0730-01	07-12- 2017	NA
Apilador	API- 0587	P-IQ-API- 0587-01	P-OQ-API- 0587-01	30-11- 2017	NA
Equipo para determinar permeabilidad	EQP- 6070	P-IQ-EQP- 6070-01	P-OQ-EQP- 6070-01	25-07- 2017	NA
Inyector	INY-	P-IQ-INY-	P-OQ-INY-	20-05-	NA

	6049	6049-01	6049-01	2017	
--	------	---------	---------	------	--

Los siguientes son instrumentos de sistemas por utilizar con previa valoración de cada uno de ellos

Tabla 2 Parámetros de Sistemas críticos para efectuar la validación

Sistema	Código	Fecha aprobación OQ y código	Fecha aprobación Validación PQ y código	Fecha última calificación y código del certificado
Aire comprimido	AC-AREA200	P-OQ-AC-AREA200-01	P-IQ-AC-AREA200-01	12-06-2017
Sistema HVAC	HVAC-AREA200	P-OQ-HCAC-AREA200-01	P-IQ-HVAC-AREA200-01	06-07-2017
Sistema de tratamiento de agua purificada	SAD-1030	P-OQ-SAD-1030-01	P-IQ-SAD-1030-01	30-05-2017

Las instalaciones necesarias para llevar a cabo la validación del fármaco en el laboratorio Stein Corp.

Tabla 3. De instalaciones necesarias para llevar el proceso de manufactura validado para el fármaco Naproxeno sódico 550mg

Área	Código de la sala.	Fecha aprobación IQ y código	Fecha aprobación OQ y código	Fecha última calificación y código del certificado
Dispensado	102	P-IQ-102-01	P-OQ-102-01	30-05-2017
Amasado	201	P-IQ-201-01	P-OQ-201-01	06-04-2017
Granulado	201	P-IQ-201-01	P-OQ-201-01	06-06-2016
Secado	201	P-IQ-201-01	P-OQ-201-01	30-5-2017
Mezclado	200	P-IQ-200-01	P-OQ-200-01	14-07-2017
Compresión	220	P-IQ-220-01	P-OQ-220-01	03-07-2017
Pruebas Físicas	221	P-IQ-221-01	P-OQ-221-01	15-07-2017
Recubrimiento	226	P-IQ-226-01	P-OQ-226-01	30-07-2017
Almacenamiento	230	P-IQ-230-01	P-OQ-230-01	14-05-2017
Encelofanado	402	P-IQ-402-01	P-OQ-402-01	30-07-2017
Empaque	406	P-IQ-406-01	P-OQ-406-01	06-07-2017
Área de Cuarentena	500	NA	NA	NA
Almacén	408	P-IQ-408-01	P-OQ-408-01	30-06-2017

Los materiales del proceso de manufactura serán los siguientes:

Tabla 4. Control de materiales

Código del Material	Materia prima	Proveedor	Origen	Fecha de la calificación	Código de calificación
99000284	Naproxeno Sódico	Glenmark pharmaceuticals limited	India	30-05-2017	BC
98000136	Celulosa microcristalina 102	Corporacion Quirsa, S.A	Guatemala	12-09-2017	CC
98000085	Calcio Fosfato Dibásico Anhidro	Glenmark pharmaceuticals limited	India	17-10-2017	BC
98000177	Croscarmelosa Sódica	Baselux S.A	Uruguay	06-05-2017	AC
98000300	Magnesio Estearato	Egis pharmaceuticals PLC	Hungria	21-09-2017	CC
98000396	Silicio Dióxido Coloidal	Algon Corporation	USA	15-11-2017	BC
98000431	Talco Simple	Colorquimica S.A	Colombia	11-12-2016	CC
98000271	Copovidona	Glenmark pharmaceuticals limited	India	06-07-2017	BC
98000039	Alcohol Etilico	Glenmark pharmaceuticals limited	India	03-05-2017	BC
98000000	Agua Desionizada	Colorquimica S.A	Colombia	06-07-2017	CC
RECUBRIMIENTO					
98000319	Methocel E5(Hypromellosa 2910)	Algon Corporation	USA	30-10-2017	BC
98000373	Polietilenglicol 8000	Colorquimica	Colombia	10-10-2017	CC

		S.A			
98000431	Talco Simple	Egis Pharmaceuticals PLC	Hungria	14-05-2017	CC
98000159	Color azul FD&C 1Cl 42090 Iaca.	Colorquimica S.A	Colombia	30-11-2017	CC
98000438	Titanio Dióxido	Agencias Maldonado S.A	Guatemala	12-02-2017	BB
98000326	Metil Parabeno	Glenmark pharmaceuticals limited	India	24-06-2017	BC
98000283	Lactosa Monohidratado 350 (MESH)	Baselux S.A	Uruguay	30-05-2017	AC
98000000	Agua Desionizada	Colorquimica S.A	Colombia	15-02-2017	CC
98000083	Butilhidroxitolueno	Algon Corporation	USA	06-07-2017	BC
98000039	Alcohol -etílico	Colorquimica S.A	Colombia	05-11-2017	CC

Método

El proceso de validación concurrente del Naproxeno sódico se hará desde condiciones de recolección de datos de forma retrospectiva, primeramente tomando de 1 a 3 lotes que se dividirán por etapas de proceso para la recolección de datos plasmados desde la verificación del proceso de manufactura, tomando todos aquellos parámetros críticos comparándolos y exhibiendo resultados exactos y precisos con una reproducibilidad por comprobar para obtener 3 lotes de forma concurrente y confrontarlos con los de la validación anterior y dar como valido el proceso de validación del Naproxeno sódico 550mg .El protocolo de validación se llevará a cabo de la siguiente manera:

Como primera parte se tendrá realizado por un departamento de aseguramiento de la calidad con sus nombres fecha y firma. Seguido, tendrá un revisado por el departamento de gerencia de ingeniería, de producción y del jefe del sistema integrado de calidad.

Posterior, se obtendrá el aprobado por parte del departamento de gerencia de la calidad para continuar con la valoración. En la etapa siguiente se detallará el alcance, la justificación del estudio, se hará una breve descripción de las responsabilidades del personal con el fin de saber cómo es distribuida cada acción del personal.

Se pondrá el tipo de estudio que es llevado a cabo tomando como referencia el documento interno llamado PMV-001-07 “Plan Maestro de Validación”. Se efectuará una terminología que servirá como abreviaciones utilizadas en el protocolo para un mejor entendimiento, llevará el nombre del personal a cargo de validación con fecha y firma.

Como pre-requisitos de la validación se tienen que tomar en cuenta los equipos, las instalaciones, los sistemas que sean necesarios para efectuar de modo exitoso este proceso; la validación de métodos analíticos es fundamental que sea contemplado con su respectiva codificación del informe y fecha de aprobación del informe de forma tabulada.

La validación toma en cuenta los materiales (materia prima) como soporte esencial de este mismo se especifica los proveedores, el origen, la fecha de calificación y el código de

calificación; junto a los materiales de empaque. Al mismo período se define la fórmula cualitativa de los materiales, exponiendo los resultados de la forma más sencilla para un buen entendimiento de forma tabulada.

El protocolo llevará una parte donde se describe el procedimiento, esto con el fin de dar a conocer las pautas que dicta este producto; complementando con un flujograma que dé a entender de forma resumida las etapas que lleva el proceso describiéndose los parámetros más críticos por seguir en el proceso.

En cuanto al análisis de riesgos va ser un parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un impacto sobre un atributo crítico de calidad, y por lo tanto, debe ser monitoreado o controlado para asegurarse que el proceso produce la calidad deseada y esto será evaluado, realizando los controles críticos de calidad. Estos serán mencionados y evaluados en cada una de las pruebas por realizar.

Ahora bien, las etapas de producción de manufactura son llevadas a cabo desde parámetros que se tomarán en cuenta en este proyecto se describen las etapas de producción, como primera parte se acogerá la molienda 1 que tiene el fin disminuir el tamaño de partícula del ingrediente activo Naproxeno Sódico y de los excipientes celulosa microcristalina 102, calcio fosfato dibásico anhidro y la croscarmelosa Sódica, como molienda 2 disminuir el tamaño de partícula de los excipientes celulosa microcristalina 102 (2), silicio dióxido coloidal y croscarmelosa sódica (2), como molienda 3 disminuir el tamaño de partícula de los excipientes magnesio estearato y talco simple.

Posterior a lo anterior, habrá una etapa de mezcla que tiene como fin favorecer el proceso de mezcla del ingrediente activo con otras materias primas de la molienda 1; al llevarse con la solución aglutinante adecuada para la sucesiva fase de granulación; en sí este proceso determina las condiciones para la obtención de un granulado apropiado para las sucesivas fases de secado, homogeneización y compresión, en cuenta sus parámetros críticos apropiados.

La molienda 4 permite disminuir el tamaño de los gránulos resultantes del paso anterior con el fin de facilitar el proceso de secado. Ahora bien, el secado determina las condiciones para

la obtención de un granulado adecuado desde el punto de vista de la humedad residual, para las fases posteriores de homogeneización del gránulo y compresión; la molienda 5 permite establecer las condiciones para la obtención de un granulado adecuado desde el punto de vista de la granulometría para la posterior fase de compresión moliendo la fase anterior.

Por último, se efectuará la mezcla final favoreciendo la incorporación del estearato de magnesio y Talco Simple de la mezcla 3 como lubricante a la mezcla final mezclándolo con la fase anterior.

La expresión de los resultados de cada ensayo serán consignados en una planilla de verificaciones en un anexo, que describe el tipo de prueba realizado, los resultados obtenidos, los criterios de aceptación para cada verificación y la evaluación de cada una de ellas.

El manejo de no conformidades de todas las desviaciones encontradas en los ensayos se resumirán en un registro desviaciones, de acuerdo con el “PEO-AC-007 acciones correctivas y preventivas” y serán evaluadas por el gerente del área correspondiente donde se genera la desviación, con el fin de determinar el impacto de cada una de ellas en cuanto si son mayor, menor o crítica.

La resolución final una vez concluidas las verificaciones del protocolo y el análisis de las no conformidades encontradas se deberá redactar una conclusión final.

El informe de calificación deberá concluir sobre el estado final del equipo en términos de aprueba o no aprueba, y deberá confirmarse esta condición con las firmas de revisión y aprobación de la Validación, en el Informe.

CAPÍTULO IV ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para efectos de la presentación de este capítulo, el análisis de resultados obtenidos en la validación concurrente del proceso de manufactura del medicamento Naproxeno Sódico 550mg tabletas recubiertas en el Laboratorio Stein Corp se da una exposición y estudio de cada uno de los objetivos específicos, las interrogantes que dieron origen a estos y las variables sobre las cuales se rige la investigación, así como de la fundamentación conclusiva de cada objetivo.

En esta sección, se pretende dar a conocer el procedimiento analítico al cual se someten los resultados de la investigación una vez realizada la recolección y registro de estos. Los datos recopilados para los objetivos, en su mayoría, son de naturaleza comparativa y descriptiva, los cuales se basan en el Reglamento Técnico de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica (2007b).

De acuerdo con Carrión (2003),

Una vez que se ha realizado la recopilación y registro de datos, estos deben someterse a un proceso de análisis o examen crítico que permita precisar las causas que llevaron a tomar la decisión de emprender el estudio y ponderar las posibles alternativas de acción para su efectiva atención. (p. 49).

Por ello, la finalidad del análisis es fijar los fundamentos para el desarrollo de un tratamiento e interpretación adecuada de los resultados obtenidos durante el proyecto de investigación. Esto con el fin de ofrecer el entendimiento de estos, así como para introducir las medidas de mejoramiento en las condiciones adecuadas.

Se establecen para las áreas de manufactura y control de calidad una revisión sistemática de todas las operaciones, procedimientos y equipos con el objetivo de asegurar que los productos fabricados por Laboratorios Stein siempre podrán ser reproducidos a la calidad requerida.

El proceso de producción que lleva a la obtención de comprimidos puede realizarse, según distintos métodos que se diferencian por el método aplicado y por el tipo de equipamiento utilizado.

Se discutieron tres procesos para llevar a cabo el proceso:

Granulación por vía humedad: realizable, tanto en amasadora tradicional o rápida como en granulador de lecho fluido (método utilizado para la manufactura del Naproxeno 550mg tabletas recubiertas)

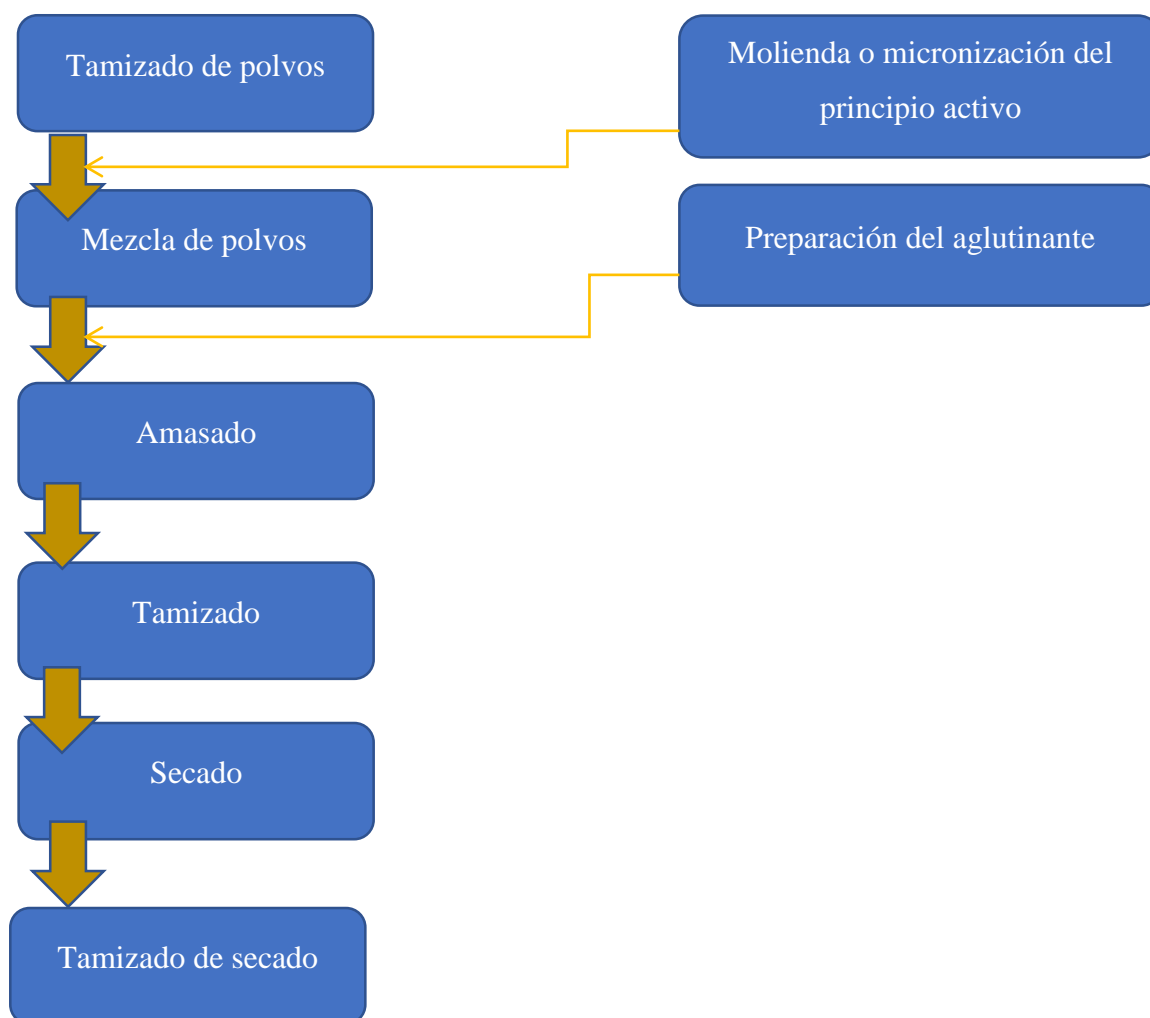
Granulación por vía seca: realizable, tanto por doble compresión como por medio de un proceso de compactación.

Compresión directa.

Tamizado de polvo (fase I)

Se realiza con objetivo de reducir y homogeneizar la granulometría de polvo utilizado, a fin de favorecer la obtención de una buena homogeneidad en la distribución de los componentes. Esta operación se aplicó a los excipientes y al principio activo. La maquinaria utilizada en esta fase fueron los vibradores o tamices rotativos que obligan al polvo a través de una malla de dimensiones preestablecidas.

A continuación, se detalla el diagrama de flujo y de fases operativas



Las variables operativas por tomar en cuenta fueron:

La luz neta de la malla

La velocidad de la máquina (velocidad del sistema rotativo)

Intensidad de la vibración

Los parámetros que se controlaron son:

Granulometría de polvo después de tamizado

De acuerdo en el curso de desarrollo; en función de las especificaciones del producto, de las características del producto y de las características tecnológicas del polvo se tomaron en cuenta, también, los siguientes parámetros de validación:

Densidad aparente y compactada

Características de caída (ángulo de reposo y velocidad de caída)

Normalmente, esta fase carece de valor crítico, la validación solo es necesaria cuando se ha demostrado que la granulometría de polvo es determinante respecto de las características tecnológicas o biofarmacéuticos del producto. No es realizada por no poseer un valor crítico correspondiente.

Se rige basado en el procedimiento PEO-ID-008-5 para la prueba de tamizado.

Apéndice A resultados del proceso de molino o micronización del principio activo (fase II)

En esta fase el objetivo fue reducir la granulometría del principio activo en consideración a las exigencias específicas relativas a las propiedades biofarmacéuticas (disolución) y/o tecnológicas (uniformidad de distribución) del producto acabado. La maquinaria, en este , el molino se basa en sistemas mecánicos o neumáticos para la reducción de la granulometría del polvo. Teniendo en cuenta las variables de la luz neta de la malla, la velocidad de la malla, la presión del gas de acondicionamiento y la velocidad de alimentación del polvo.

Se controlaron los siguientes parámetros:

La granulometría del principio activo después de la micronización o molido; valorando en esta fase del proceso del área superficial (varía en función a la granulometría). Posterior a esto, se efectuaron pruebas de micronización a distintas velocidades de alimentación baja (871rpm), media (1173rpm), y alta (1768rpm) valorándose el efecto sobre la granulometría, siendo la más

acta la velocidad media dando las mejores condiciones granulométricas para el Naproxeno 550mg tabletas recubiertas.

Tabla 5. Parámetros de control de molienda. Lote 1

Parámetros de control de molienda:		
Número de lote: #1	Especificación	Resultado
Área Superficial	Apéndice A	Apéndice A
Malla	20	20
Posición	Cuchillas al frente	Cuchillas al frente óptima posición
Velocidad	Media (1173rpm)	Velocidad media aplicada

Tabla 6 Parámetros de control de molienda. Lote 2

Parámetros de control de molienda:		
Número de lote: #2	Especificación	Resultado
Área Superficial	Apéndice	Apéndice
Malla	20	20
Posición	Cuchillas al frente	Cuchillas al frente óptima posición
Velocidad	Media	Velocidad media aplicada

Tabla 7 Parámetros de control de molienda. Lote 3

Parámetros de control de molienda:		
Número de lote: #3	Especificación	Resultado
Área Superficial	Apéndice	Apéndice
Malla	20	20
Posición	Cuchillas al frente	Cuchillas al frente óptima posición
Velocidad	Media	Velocidad media aplicada

Apéndice B del resultado del proceso de mezclado de polvos (fase III)

Se realizó con el fin de obtener una mezcla homogénea de polvos previa a la granulación que va, generalmente, procedida de fases de premezcla de principio activo con cantidades proporcionales de uno o varios excipientes, utilizándose la maquinaria de mezclador de polvos y en algunos casos se puede utilizar la misma maquinaria de granulación.

Se toman en cuenta las variables operativas como lo es el tiempo de mezcla, para este producto el tiempo de mezcla correspondió a una hora y veinte minutos promedio a una velocidad de mezcla de 100rpm con una carga del mezclador diseñada para 500kg. El parámetro crítico para esta fase es la uniformidad de distribución del principio activo en la mezcla

En este caso, la validación de esta fase, la variable operativa normalmente considerada es el tiempo de mezcla, siendo la velocidad y la carga, preestablecidas en la puesta a punto del proceso, por lo tanto, el tiempo de mezcla se valora con la uniformidad de distribución del principio activo.

Preparación del líquido granulante (fase IV)

Se preparó una solución por utilizar en la granulación humedad en la que consistió en la disolución o dispersión de un agente aglutinante (copovidona) en un disolvente adecuado (agua y alcohol). Para ello, se emplea un reactor provisto de un sistema de agitación, además de un sistema de calentamiento. Se presentan variables operativas, tales como la velocidad de agitación la cual debe de ser constante, el tiempo de agitación que corresponde a un minuto y cuarenta y

tres segundos el suficiente para disolver el aglutinante, la temperatura del líquido importante para controlar las propiedades químicas, y tiempo de conservación antes de la utilización ya que éste puede afectar la composición de la solución.

Los parámetros de control desarrollados en esta fase pertenecen a las propiedades organolépticas (aspecto, color y transparencia), además de su viscosidad, pH, y carga microbiana.

Granulación humedad (fase V)

En esta fase, se desarrolló una masa adecuada a partir de la mezcla de polvos por adición de líquido aglutinante gracias al uso de maquinaria como el mezclador y granulador mixer para polvos, teniendo en cuenta las variables operativas como el tiempo de adición del líquido aglutinante en este producto es de una hora con quince minutos promedio, la temperatura del polvo y la velocidad del granulador. Así mismo, se toma en cuenta los parámetros de control como lo fueron las propiedades organolépticas (aspecto que es quebradizo al tomarse con las manos dando la óptima consistencia, el amperaje que es de ocho amperios establecidos útil para medir en función de las características tecnológicas del granulado.

Todas estas variables enumeradas se asumen como un valor crítico, dado la validación de esta fase es oportuno valorar los límites de seguridad de las variables operativas.

Tabla 8. Parámetros de mezclado, granulación y solución aglutinante. Lote 1

Parámetros de mezclado, granulación y solución aglutinante.		
Número de lote:#1	Especificación	Resultado
Características del proceso	Características organolépticas (color, transparencia, aspecto, viscosidad).	Color: blanco para la mezcla y color gris para la solución. Transparencia: NA en mezcla, translucido para la solución. Aspecto: Compactado y homogéneo en la mezcla, sin grumos en la solución. Viscosidad: NA en la mezcla, alto grado de viscosidad para la solución.

Equipo por utilizar	Granulador mixer MA-2000 Chopper: Fija Aspa: Fija Capacidad máxima: 40kg Capacidad mínima: 20kg	Granulador mixer MA-2000 Chopper: Fija Aspa: Fija Capacidad máxima: 40kg Capacidad mínima: 20kg
Tiempo de mezcla	2-3 min	2.5min
Tiempo de adicción del granulante	1.428min promedio	1.427min promedio
Velocidad de adicción del aglutinante	12-13mg/seg	12.895mg/seg
pH solución granulante	4-6	4.5
Velocidad de bomba	2 bar	2bar
Altura del espesor	13cm	13cm
Tiempo de amasado	30seg	30seg
Aspecto del granulado	Homogéneo, bien húmedo con pocos gránulos.	Distribución uniforme, con gránulos que se deforman con la presión de la mano.
Carga microbiana	<100ufc/g	0
Bacterias	<10ufc/g	0
Hongos	<10ufc/g	0
Levaduras	<10ufc/g	0
Prueba de la mano	Quebradizo al tomarse con la mano	Efectivamente se desborona al hacer presión con la mano.
Amarrado	Compactado y amarrado	Compactado y amarrado eficaz

Tabla 9 Parámetros de mezclado, granulación y solución aglutinante. Lote 2

Parámetros de control mezclado, granulación y solución aglutinante:		
Número de lote:#2	Especificación	Resultado
Características del proceso	Características organolépticas (color, transparencia, aspecto, viscosidad).	Color: blanco para la mezcla y color gris para la solución. Transparencia: NA en mezcla, translucido para la solución. Aspecto: Compactado y homogéneo en la mezcla, sin grumos en la solución. Viscosidad: NA en la mezcla, alto grado de viscosidad para la solución.
Equipo por utilizar	Granulador mixer MA-2000 Chopper: Fija Aspa: Fija Capacidad máxima: 40kg Capacidad mínima: 20kg	Granulador mixer MA-2000 Chopper: Fija Aspa: Fija Capacidad máxima: 40kg Capacidad mínima: 20kg
Tiempo de mezcla	2-3 minutos	2.5min
Tiempo de adición del granulante	1.428min promedio	1.427min promedio
pH solución granulante	4-6	4.9
Velocidad de adición del aglutinante	12-13mg/seg	12.678mg/seg
Velocidad de bomba	2 bar	2 bar
Altura del espesor	13cm	13cm
Tiempo de amasado	30seg	30seg
Aspecto del granulado	Homogéneo, bien húmedo con pocos gránulos.	Distribución uniforme, con gránulos que se deforman con la presión de la mano.
Carga microbiana	<100ufc/g	0

Bacterias	<10ufc/g	0
Hongos	<10ufc/g	0
Levaduras	<10ufc/g	0
Prueba de la mano	Quebradizo al tomarse con la mano	Efectivamente se desborona al hacer presión con la mano.
Amarrado	Compactado y amarrado	Compactado y amarrado eficaz

Tabla 10 Parámetros de mezclado, granulación y solución aglutinante. Lote 3

Parámetros de control:		
Número de lote:#3	Especificación	Resultado
Características del proceso	Características organolépticas (color, transparencia, aspecto, viscosidad).	Color: blanco para la mezcla y color gris para la solución. Transparencia: NA en mezcla, translucido para la solución. Aspecto: Compactado y homogéneo en la mezcla, sin grumos en la solución. Viscosidad: NA en la mezcla, alto grado de viscosidad para la solución.
Equipo por utilizar	Granulador mixer MA-2000 Chopper: Fija Aspa: Fija Capacidad máxima: 40kg Capacidad mínima: 20kg	Granulador mixer MA-2000 Chopper: Fija Aspa: Fija Capacidad máxima: 40kg Capacidad mínima: 20kg
Tiempo de mezcla	2-3 minutos	2.7min
Tiempo de adición del granulante	1.428min promedio	1.421min promedio
pH solución granulante	4-6	5.1

Velocidad de adición del aglutinante	12-13mg/seg	12.578mg/seg
Velocidad de bomba	2 bar	2 bar
Altura del espesor	13cm	13cm
Tiempo de amasado	30seg	30seg
Aspecto del granulado	Homogéneo, bien húmedo con pocos gránulos.	Distribución uniforme, con gránulos que se deforman con la presión de la mano.
Carga microbiana	<100ufc/g	0
Bacterias	<10ufc/g	0
Hongos	<10ufc/g	0
Levaduras	<10ufc/g	0
Prueba de la mano	Quebradizo al tomarse con la mano	Efectivamente se desborona al hacer presión con la mano.
Amarrado	Compactado y amarrado	Compactado y amarrado eficaz

Apéndice C del resultado del proceso de secado (fase VI)

Se cumple con el objetivo de eliminar el solvente (agua y alcohol para el Naproxeno 550mg tabletas recubiertas) utilizado en la preparación del líquido aglutinante y, por lo tanto, presente en el granulo húmedo. Utilizando la maquinaria del lecho fluido, en este caso, la fase de secado tiene lugar inmediatamente después de la fase de granulación. Para esta fase, se consideran las variables operativas como la temperatura de aire de entrada del secado que, en este caso, es de 60-70°C, temperatura de salida del aire extraído dando como reporte entre 55 y 60°C, además del caudal del aire de secado, así mismo, la temperatura del producto que oscila entre los 60 y 70°C , el tiempo de secado que fluctúa entre las dos horas y medias por tanda, la frecuencia y duración de los intervalos de saturación de los filtros y por último, la cantidad de carga que ondea entre los 55 y 60Kg.

Por otra parte, se detallan los parámetros de control que cabe resaltar como lo son la humedad residual que para este producto ondea entre 2.5 y 3.5%, se considera, también, el perfil térmico que caracteriza la aptitud del producto secado.

En cuanto al criterio se estima una fase, por lo general, bastante crítica puesto que la humedad y los solventes orgánicos residuales pueden afectar las características tecnológicas (por ejemplo, la compresión) y de estabilidad del producto. En caso de un principio activo termolábil en las condiciones operativas, es necesario determinar los límites de seguridad de la temperatura y del tiempo de secado.

Como alternativa se plantea la reproducibilidad y fiabilidad de la fase de secado, se pueden comprobar verificando, en varios lotes producidos aplicando las mismas condiciones operativas, la correspondencia con las especificaciones, con especial referencia al solvente residual y a los productos de degradación o valoración.

Tamizado de secado (fase VII)

Tiene como objetivo uniformar la granulometría del granulado seco, esta fase tiene valor crítico puesto que la operación de tamizado contribuye a determinar las características tecnológicas de granulo que, a su vez, afectan las sucesivas fases de la mezcla y compresión, generalmente, no es necesaria en esta fase una validación específica.

Tabla 11. Parámetros de control de secado. Lote 1.

Parámetros de control de secado		
Número de lote: #1	Especificación	Resultado
Equipo por utilizar	Horno de lecho fluido Glatt Matt-2000 Capacidad max:100kg Capacidad min:33kg	Verificado: Horno de lecho fluido Glatt Matt-2000 Capacidad utilizada:60.597kg Capacidad min:33kg
Frecuencia y duración de sacudidas	Cada 5 minutos	Se realizan cada 5 minutos
Humedad residual	2.5%-3.5%	2.75%
Consistencia del granulado seco	Quebradizo cuando se toma con la mano	Frágil al tomar con las manos se hace polvo.

Tabla 12 Parámetros de control de secado. Lote 2

Parámetros de control de secado		
Número de lote: #2	Especificación	Resultado
Equipo por utilizar	Horno de lecho fluido Glatt Matt-2000 Capacidad max:100kg Capacidad min:33kg	Verificado: Horno de lecho fluido Glatt Matt-2000 Capacidad utilizada:61.241kg Capacidad min:33kg
Frecuencia y duración de sacudidas	Cada 5 minutos	Se realizan cada 5 minutos
Humedad residual	2.5%-3.5%	3.2%
Consistencia del granulado seco	Quebradizo cuando se toma con la mano	Quebrantable al tomar con las manos se hace polvo.

Tabla 13 Parámetros de control de secado. Lote 3

Parámetros de control de secado		
Número de lote: #3	Especificación	Resultado
Equipo por utilizar	Horno de lecho fluido Glatt Matt-2000 Capacidad max:100kg Capacidad min:33kg	Verificado: Horno de lecho fluido Glatt Matt-2000 Capacidad utilizada:60.597kg Capacidad min:33kg
Frecuencia y duración de sacudidas	Se realizan cada 5 minutos	Se realizan cada 5 minutos
Humedad residual	2.5%-3.5%	2.76%
Consistencia del granulado seco	Quebradizo cuando se toma con la mano	Frágil al tomar con las manos se hace polvo.

Apéndice D del resultado del proceso de mezclado final (fase VIII)

En esta fase, se obtiene una mezcla homogénea del granulado con los componentes añadidos en seco, como es lubricante (magnesio estearato), antes de proceder a la fase de compresión. Para esta fase, se utiliza una mezcladora de polvo donde las variables por considerar fueron el tiempo de mezcla, la velocidad de mezcla, y la carga del mezclador.

Entre los parámetros de control destacan la densidad aparente y compactada e índices derivados, la granulometría, el ángulo de reposo y tiempo de caída, uniformidad de contenido en principio activo, otro parámetro de control fue la fuerza de expulsión que se registra en la fase de compresión sucesiva, así también, la carga microbiana.

El valor crítico de esta fase se debe a la homogeneidad de distribución del principio activo y del lubricante, mientras la distribución homogénea del PA en el granulado está, generalmente, asegurada por la correcta ejecución de las fases anteriores, esta fase es determinante para la obtención de un granulado homogéneamente lubricado que tenga por ello, un compartimiento regular y adecuado en la sucesiva fase de compresión; se considera el tiempo de mezcla como una variable crítica.

Según los procedimientos PEO-ID-010-6 para la densidad aparente de asentamiento, para la densidad de vertido PEO-ID-007-5; para la velocidad del fluido se rige sobre el procedimiento PEO-ID-009-7

Tabla 14. Parámetros de control del mezclado final. Lote 1

Parámetros de control de mezcla final				
Número de lote: # 1	Especificación	Resultado		
Equipo por utilizar	Mezclador V (volteo) MA-1003 Capacidad total:500kg Capacidad mínima efectiva:390kg Capacidad minima:350kg	Verificado: Mezclador V (volteo) MA-1003 Capacidad total:500kg Capacidad mínima efectiva: 390kg Capacidad minima:350kg		
Tiempo de mezcla 1	20min	20min		
Tiempo de mezcla 2	5min	5min		
Potencial del granulado	90.0%-110% con desviación estándar al 2%	Potencial		
		Lado 1	Inferior	95.8%

			Medio	96.7%
			Superior	97.2%
		Lado 2	Inferior	96.1%
			Medio	97.1%
			Superior	97.3%
		Promedio	96.67%	
		Desviación	0,6228964%	
Velocidad de flujo	Masa:86.7g Altura:1cm Diámetro:0.25pulgadas			
Ángulo de reposo	Menor a 30° $\phi = \tan^{-1}\left(\frac{h}{D}\right)$ h: cateto opuesto D:hipotenusa	Ángulo 25°		
Densidad de vertido	Fórmula: masa/volumen De 0.5%-0.6%	0.57%		
Densidad aparente	Fórmula: masa/volumen De 0.7%-0.8%	0.73%		

Tabla 15 Parámetros de control del mezclado final. Lote 2

Parámetros de control de mezcla final		
Número de lote: # 2	Especificación	Resultado
Equipo por utilizar	Mezclador V (volteo) MA-1003 Capacidad total:500kg Capacidad mínima efectiva:390kg Capacidad minima:350kg	Verificado: Mezclador V (volteo) MA-1003 Capacidad total:500kg Capacidad mínima efectiva: 390kg Capacidad minima:350kg
Tiempo de mezcla 1	20min	20min

Tiempo de mezcla 2	5min	5min		
Potencial del granulado	90.0%-110% con desviación estándar al 2%	Potencial		
		Lado 1	Inferior	97.8%
			Medio	95.7%
			Superior	96.2%
		Lado 2	Inferior	97.1%
			Medio	98.1%
			Superior	99.3%
		Promedio	97.36%	
Desviación	1,317067%			
Velocidad de flujo	Masa:86.7g Altura:1cm Diámetro:0.25pulgadas			
Ángulo de reposo	Menor a 30° Menor a 30° $\phi = \tan^{-1}\left(\frac{h}{D}\right)$ h: cateto opuesto D:hipotenusa	Ángulo: 27°		
Densidad de vertido	Fórmula: masa/volumen De 0.5%-0.6%	0.59%		
Densidad aparente	Fórmula: masa/volumen De 0.7%-0.8%	0.74%		

Tabla 16 Parámetros de control del mezclado final. Lote 3

Parámetros de control de mezcla final				
Número de lote: # 3	Especificación	Resultado		
Equipo por utilizar	Mezclador V (volteo) MA-1003 Capacidad total:500kg Capacidad mínima efectiva:390kg Capacidad minima:350kg	Verificado: Mezclador V (volteo) MA-1003 Capacidad total:500kg Capacidad mínima efectiva: 390kg Capacidad minima:350kg		
Tiempo de mezcla 1	20min	20min		
Tiempo de mezcla 2	5min	5min		
Potencial del granulado	90.0%-110% con desviación estándar al 2%	Potencial		
		Lado 1	Inferior	99.4%
			Medio	95.9%
			Superior	96.2%
		Lado 2	Inferior	98.7%
			Medio	99.4%
			Superior	96.5%
		Promedio	97.68%	
Desviación	1,65579%			
Velocidad de flujo	Masa:86.7g Altura:1cm Diámetro:0.25pulgadas			
Ángulo de reposo	Menor de 30° Menor a 30° $\phi = \tan^{-1}\left(\frac{h}{D}\right)$ h: cateto opuesto D:hipotenusa	Ángulo: 26°		

Densidad de vertido	Fórmula: masa/volumen De 0.5%-0.6%	0.57%
Densidad aparente	Fórmula: masa/volumen De 0.7%-0.8%	0.73%

Apéndice E del resultado del proceso de compresión (fase IX)

Se logra la obtención de comprimidos conforme en las especificaciones establecidas; se toman en cuenta las variables de velocidad de ejercicio, velocidad de alimentación de la mezcla de polvo, el uso de la fase de pre compresión y presión correspondiente y la presión de compresión aplicada que, en este caso, es de tres tonelajes. Posteriormente, se toman los parámetros en la máquina como lo es los niveles de presión medidos y en los comprimidos obtenidos se determina uniformidad de peso, uniformidad de espesor, friabilidad y dureza.

Esta es la fase más importante ya que por ser la que origina directamente el producto acabado, el valor crítico de esta fase viene determinada por las características de compresión del granulado, las cuales se establecen durante la formulación y el desarrollo. Entre las variables operativas presentes en esta fase del proceso, la velocidad de la máquina es la que asume, generalmente, mayor importancia práctica.

Tablas 17 Parámetros de control de compresión. Lote 1

Parámetros de control de compresión		
Número de lote: # 1	Especificación	Resultado
Equipo por utilizar	Tabletera Clit 37 punzones MA-4011 Caplet 5/16"x3/4" bisectado	Verificado: Tabletera Clit 37 punzones MA-4011 Caplet 5/16"x3/4" bisectado
Tonelaje	2-2.5Kp	2.4kp
Dureza	22-24Kp	22.3kp
Peso	876±22mg	876.8±22mg
Friabilidad	Menor a 0.05%	0.01%
Altura	5.75-5.89mm	5.80mm
Desintegración	Menor a 20min	11.98min
Ancho	5-6mm	5.83mm
Longitud	18-19mm	18.7mm
Actividad de agua	Menor a 0.5%	0.1%
Disolución	85% (<4minutos)	87.5%
Valoración del Principio Activo	90.0%-110%	98.9%
Humedad residual	Menor a 2.5%	2.3%
Uniformidad de contenido	85%-115%	99.87%
Descripción	Tableta forma oblonga capsular, núcleo color blanco homogéneo, biconvexa	Tableta capsular oblonga, de color blanco homogéneo, biconvexa bordes lisos.

Tabla 18 Parámetros de control de compresión. Lote 2

Parámetros de control de compresión		
Número de lote: # 2	Especificación	Resultado
Equipo por utilizar	Tabletera Clit 37 punzones MA-4011 Caplet 5/16"x3/4" bisectado	Verificado: Tabletera Clit 37 punzones MA-4011 Caplet 5/16"x3/4" bisectado
Tonelaje	2-2.5Kp	2.3kp
Dureza	22-24Kp	23.6kp
Peso	876±22mg	876.1±22mg
Friabilidad	Menor a 0.05%	0.0%
Altura	5.75-5.89mm	5.60mm
Desintegración	Menor a 20min	14.18min
Ancho	5-6mm	5.45mm
Longitud	18-19mm	18.7mm
Actividad de agua	Menor a 0.5%	0.1%
Disolución	Mayor al 85% (<4minutos)	88.0%
Valoración del Principio Activo	90.0%-110%	99.54%
Humedad residual	Menor a 2.5%	2.4%
Uniformidad de contenido	85%-115%	98.77%
Descripción	Tableta forma oblonga capsular, núcleo color blanco homogéneo, biconvexa	Tableta capsular oblonga, de color blanco homogéneo, biconvexa bordes lisos.

Tabla 19 Parámetros de control de compresión. Lote 3

Parámetros de control de compresión		
Número de lote: # 3	Especificación	Resultado
Equipo por utilizar	Tabletera Clit 37 punzones MA-4011 Caplet 5/16"x3/4" bisectado	Verificado: Tabletera Clit 37 punzones MA-4011 Caplet 5/16"x3/4" bisectado
Tonelaje	2-2.5Kp	2.4kp
Dureza	22-24Kp	24.0kp
Peso	876±22mg	878.50±22mg
Friabilidad	Menor a 0.05%	0.02%
Altura	5.75-5.89mm	5.80mm
Desintegración	Menor a 20min	13.5min
Ancho	5-6mm	5.66mm
Longitud	18-19mm	18.48mm
Actividad de agua	Menor a 0.5%	0.04%
Disolución	Mayor al 80% (<45minutos)	86%
Valoración del Principio Activo	90.0%-110%	97.36%
Humedad residual	Menor a 2.5%	2.33%
Uniformidad de contenido (variación de peso)	85%-115%; (AV<15)	96.47%
Descripción	Tableta forma oblonga capsular, núcleo color blanco homogéneo, biconvexa	Tableta capsular oblonga, de color blanco homogéneo, biconvexa bordes lisos.

A continuación, se detallan las pruebas físicas realizadas a los comprimidos de Naproxeno Sódico 550mg tabletas recubiertas, según los siguientes procedimientos:

Procedimiento usado para la prueba peso, diámetro y altura PEO-PROD-001-1.

Procedimiento usado para la prueba de dureza PEO-PROD-002-01.

Procedimiento usado para la prueba la friabilidad PEO-PROD-003-01.

Procedimiento usado para la desintegración PEO-PROD-004-01.

Procedimiento usado para el análisis químico PEO-CCAL-001-03

Según la militar estándar 105D la letra de código de tamaño de muestra es la letra “P” dado que el tamaño del lote se encuentra entre 150000-500000, en función a esto se demuestra que el tamaño de muestra oscila entre 800 ya que el lote total fue de 430kg, puesto que una tableta tiene un peso de 876 gramos promedio se realiza un cálculo con el lote total en gramos dando como resultado 490865 tabletas extrapolado en la militar estándar; utilizando este valor se ubica el tamaño de muestra, aplicando un nivel de calidad aceptable de 2,5% usando un nivel de inspección II y una normal inspección de 21 aceptable.

Para obtener el tiempo que se necesitó muestrear se toma una hora se multiplica por 60000 tabletas que es la cantidad que produce la tableteadora y se divide entre el total de tabletas que en este caso es de 490865 tabletas, dando como resultado un total de 8.18 horas aproximadamente para cada prueba asegurándose que se cubra el total de muestra del lote.

Cada media hora se toman muestras para realizar el ensayo, la disolución y variación de peso tomados de una vuelta de la tableteadora.

Tabla 20. Prueba física de desintegración. Lote 1

Tiempo (min) LOTE #1	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D17	D18	D19	D20
30	11,03	11,6	10,8	10,55	10,6	11,03	11,56	10,8	13,6	10,8	11,03	11,56	10,6	10,55	11	10,6	10,2	10,2
60	10,4	10,7	10,9	11,7	11,6	10,4	10,70	10,9	14,7	10,9	10,4	10,7	11,55	11	10,4	11,55	10,44	11,4
90	11,55	11,5	11,9	11,1	11,4	11,55	11,40	11,9	10,2	11,9	11,5	11,5	11,4	11,54	11,98	11,4	11,88	11,7
120	12,6	12,9	12,8	10,66	12,6	12,6	12,90	12,8	12,6	12,8	12,3	12,9	12,6	12,6	12,65	12,6	11,85	12,47
150	11,5	11,2	11,8	11,23	11,1	11,5	11,20	11,8	11,3	11,8	11,5	11,4	11,14	11,88	11,85	11,14	12,4	11,74
180	11,8	11,6	11,2	11,85	11,2	11,8	11,60	11,2	10,5	11,2	11,9	11,6	11,2	11,66	11,4	11,2	11,09	11,55
210	11,35	14,7	14,5	12	14,6	11,35	14,80	14,5	11,6	14,5	14,5	14,95	14,55	14,7	14,55	14,55	14,6	14,58
240	10,55	10,5	10,2	13,6	10,4	10,55	10,80	10,2	12	10,2	10,65	11,25	10,44	10,98	10,55	10,44	10,54	10,45
270	11,7	16,4	12,6	14,7	12,6	11,7	12,5	16,4	11,4	12,6	11,2	12,6	12,56	12,85	11,1	12,56	11,25	12,55
300	11,1	11,5	11,3	10,22	11,3	11,1	11,30	11,5	11	11,3	11,36	14,5	11,25	10,77	11,96	11,25	11,47	11,88
330	10,66	10,5	10,5	12,6	10,3	10,66	10,5	10,5	10,4	10,5	10,9	15,4	10,33	10,22	10,85	10,33	10,5	10,71
360	11,23	11,4	11,6	11,25	11,9	11,23	11,36	11,4	11,6	11,6	11,3	11,99	11,64	11,9	11,47	11,64	11,44	11,96
390	11,85	11,7	12	10,52	12,4	11,85	11,80	11,7	12,6	12	11,54	11,8	12,4	11,99	11,88	12,4	12,69	11,99
420	12	11,9	11,4	11,64	14,4	12	11,65	11,9	11,5	11,4	11,66	11,64	11,8	11,7	11,55	11,8	11,55	11,88
450	13,6	11,7	12,6	12	14,6	13,6	11,90	11,7	11,8	12,6	13,4	11,95	12,4	14,6	13,4	12,4	12,47	14,5
480	14,7	14,5	14	11,4	12	14,7	14,90	14,5	11,4	14	14,8	14,8	14,6	11,2	14,12	14,6	14,9	14,1

D21	D22	D24	D25	D26	D27	D28	D29	D30	D31	D32	D33
10,6	11,1	11,03	10,9	11	10,2	11,35	11,2	10,8	11,03	11,56	12,9
11	10,66	10,4	10,7	10,4	11,4	10,52	11,6	10,9	10,4	10,70	11,2
11,5	11,23	11,55	11,9	11,98	11,7	12,5	14,7	11,9	11,55	11,40	11,6
12,6	11,85	12,6	12,5	12,65	12,47	11,3	10,5	12,8	12,6	12,90	14,7
11,9	12	11,5	11,7	11,85	11,74	10,5	11,9	11,8	11,5	11,20	10,5
11,7	12,44	11,8	11,2	11,4	11,55	11,36	11,3	11,2	11,8	11,60	11,9
14,7	14,6	11,35	14,5	14,55	14,58	11,9	10,56	14,5	11,35	14,80	11,3
11	12,3	10,52	10,2	10,55	10,45	11,65	11,65	10,2	10,55	10,80	10,56
12,9	14,77	12,5	10,6	11,1	12,55	11,6	11,8	12,6	11,7	12,5	11,65
10,8	11,64	11,3	11,7	11,96	10,77	14	11,58	11,3	11,1	11,30	11,8

10,2	10,99	10,5	10,2	10,85	10,22	10,85	11,9	10,5	10,66	10,5	11,58
11,9	11,6	11,36	11,7	11,47	11,9	11,47	11,1	11,6	11,23	11,36	11,9
12	11,8	11,9	12,4	11,88	11,99	11,88	11,96	12	11,85	11,80	11,99
11,7	11,77	11,65	11,8	11,55	11,7	11,55	10,85	11,4	12	11,65	11,7
14,6	13,4	11,6	12,6	13,4	14,6	13,4	11,47	12,6	13,6	11,90	14,6
11,2	14,6	14	14	14,12	11,2	14,12	11,88	14	14,7	14,90	11,2

Tabla 21. Prueba física de desintegración. Lote 2

Tiempo (min) LOTE #2	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D17	D18	D19	D20
30	11,55	11,3	10,5	10,44	10,6	11,03	11,56	10,8	13,6	10,8	10,55	11,3	10,6	10,55	11	10,6	10,2	10,2
60	10,4	11,8	10,6	11,4	11,7	10,4	10,70	10,9	14,7	10,9	11,66	11,8	11,55	11	10,4	11,55	10,44	11,4
90	11	11,4	11,8	11,6	11,4	11,55	11,40	11,9	10,2	11,9	11,4	11,4	11,4	11,54	11,98	11,4	11,88	11,7
120	12,9	12,6	11,5	11,8	12,8	12,6	12,90	12,8	12,6	12,8	12,8	12,6	12,6	12,6	12,65	12,6	11,85	12,47
150	11,7	11,5	12,6	10,25	11,1	11,5	11,20	11,8	11,3	11,8	11,14	11,5	11,14	11,88	11,85	11,14	12,4	11,74
180	11,7	11,9	12,3	11,98	14,5	11,8	11,60	11,2	10,5	11,2	14,5	11,9	11,2	11,66	11,4	11,2	11,09	11,55
210	11,22	14,8	14,2	12,6	11,5	11,35	14,80	14,5	11,6	14,5	11,5	14,8	14,55	14,7	14,55	14,55	14,6	14,58
240	10,77	10,5	10,6	13,4	10,77	10,55	10,80	10,2	12	10,2	10,77	10,5	10,44	10,98	10,55	10,44	10,54	10,45
270	11,3	13,2	10,6	14,5	12,7	11,7	12,5	16,4	11,4	12,6	12,66	13,2	12,56	12,85	11,1	12,56	11,25	12,55
300	11,7	11,9	11,5	10,66	12,9	11,1	11,30	11,5	11	11,3	12,88	11,9	11,25	10,77	11,96	11,25	11,47	11,88
330	10,77	10,7	10,6	12,6	10,3	10,66	10,5	10,5	10,4	10,5	10,25	10,7	10,33	10,22	10,85	10,33	10,5	10,71
360	11,66	11,4	11,4	11,3	12	11,23	11,36	11,4	11,6	11,6	11,95	11,4	11,64	11,9	11,47	11,64	11,44	11,96
390	12,8	11,6	12,6	10,77	12,8	11,85	11,80	11,7	12,6	12	12,78	11,6	12,4	11,99	11,88	12,4	12,69	11,99
420	12,9	11,8	11,4	11,98	15	12	11,65	11,9	11,5	11,4	14,99	11,8	11,8	11,7	11,55	11,8	11,55	11,88
450	12,3	11,7	14	12,9	14,7	13,6	11,90	11,7	11,8	12,6	14,66	11,7	12,4	14,6	13,4	12,4	12,47	14,5
480	14,1	14,5	14,6	11,4	14,3	14,7	14,90	14,5	11,4	14	14,3	14,5	14,6	11,2	14,12	14,6	14,9	14,1

D21	D22	D24	D25	D26	D27	D28	D29	D30	D31	D32	D33
10,5	11,1	11,03	10,9	11	10,2	11,35	11,2	10,8	11,03	11,56	12,9
10,6	10,66	10,4	10,7	10,4	11,4	10,52	11,6	10,9	10,4	10,70	11,2
11,8	11,23	11,55	11,9	11,98	11,7	12,5	14,7	11,9	11,55	11,40	11,6
11,5	11,85	12,6	12,5	12,65	12,47	11,3	10,5	12,8	12,6	12,90	14,7
12,6	12	11,5	11,7	11,85	11,74	10,5	11,9	11,8	11,5	11,20	10,5

12,3	12,44	11,8	11,2	11,4	11,55	11,36	11,3	11,2	11,8	11,60	11,9
14,2	14,6	11,35	14,5	14,55	14,58	11,9	10,56	14,5	11,35	14,80	11,3
10,6	12,3	10,52	10,2	10,55	10,45	11,65	11,65	10,2	10,55	10,80	10,56
10,6	14,77	12,5	10,6	11,1	12,55	11,6	11,8	12,6	11,7	12,5	11,65
11,5	11,64	11,3	11,7	11,96	10,77	14	11,58	11,3	11,1	11,30	11,8
10,2	10,25	10,5	10,2	10,85	10,22	10,85	11,9	10,5	10,66	10,5	11,58
11,9	11,95	11,36	11,7	11,47	11,9	11,47	11,1	11,6	11,23	11,36	11,9
12	12,78	11,9	12,4	11,88	11,99	11,88	11,96	12	11,85	11,80	11,99
11,7	14,99	11,65	11,8	11,55	11,7	11,55	10,85	11,4	12	11,65	11,7
14,6	14,66	11,6	12,6	13,4	14,6	13,4	11,47	12,6	13,6	11,90	14,6
11,2	14,3	14	14	14,12	11,2	14,12	11,88	14	14,7	14,90	11,2

Tabla 22 Prueba de desintegración. Lote 3

Tiempo (min) LOTE #3	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D17	D18	D19	D20
30	11,03	11,6	10,8	10,55	10,6	11,03	11,56	10,8	13,6	10,8	10,6	10,2	10,2	10,5	11,03	10,88	11,56	10,8
60	10,4	10,7	10,9	11,7	11,6	10,4	10,70	10,9	14,7	10,9	11,55	10,44	11,4	10,6	10,4	10,66	10,70	10,9
90	11,55	11,5	11,9	11,1	11,4	11,55	11,40	11,9	10,2	11,9	11,4	11,88	11,7	11,8	11,55	11,9	11,40	11,9
120	12,6	12,9	12,8	10,66	12,6	12,6	12,90	12,8	12,6	12,8	12,6	11,85	12,47	11,5	12,6	12,5	12,90	12,8
150	11,5	11,2	11,8	11,23	11,1	11,5	11,20	11,8	11,3	11,8	11,14	12,4	11,74	12,6	11,5	11,7	11,20	11,8
180	11,8	11,6	11,2	11,85	11,2	11,8	11,60	11,2	10,5	11,2	11,2	11,09	11,55	12,3	11,8	11,2	11,60	11,2
210	11,35	14,7	14,5	12	14,6	11,35	14,80	14,5	11,6	14,5	14,55	14,6	14,58	14,21	11,35	14,5	14,80	14,5
240	10,55	10,5	10,2	13,6	10,4	10,55	10,80	10,2	12	10,2	10,44	10,54	10,45	10,55	10,52	10,22	10,80	10,22
270	11,7	16,4	12,6	14,7	12,6	11,7	12,5	16,4	11,4	12,6	12,56	11,25	12,55	10,6	12,5	10,6	12,5	16,4
300	11,1	11,5	11,3	10,22	11,3	11,1	11,30	11,5	11	11,3	11,25	11,47	11,88	11,5	11,3	11,65	11,30	11,5
330	10,66	10,5	10,5	12,6	10,3	10,66	10,5	10,5	10,4	10,5	10,33	10,5	10,71	10,22	10,5	10,2	10,5	10,5
360	11,23	11,4	11,6	11,25	11,9	11,23	11,36	11,4	11,6	11,6	11,64	11,44	11,96	11,9	11,36	11,65	11,36	11,4
390	11,85	11,7	12	10,52	12,4	11,85	11,80	11,7	12,6	12	12,4	12,69	11,99	11,99	11,9	12,4	11,80	11,7
420	12	11,9	11,4	11,64	14,4	12	11,65	11,9	11,5	11,4	11,8	11,55	11,88	11,7	11,65	11,8	11,65	11,85
450	13,6	11,7	12,6	12	14,6	13,6	11,90	11,7	11,8	12,6	12,4	12,47	14,5	14,6	11,6	12,6	11,90	11,74
480	14,7	14,5	14	11,4	12	14,7	14,90	14,5	11,4	14	14,6	14,9	14,1	11,2	14	14	14,90	14,5

D21	D22	D24	D25	D26	D27	D28	D29	D30	D31	D32	D33
13,6	10,8	11,3	10,6	10,55	11,03	11,56	10,6	10,6	11,56	10,55	11,1
14,7	10,9	11,8	11,6	11	10,4	10,7	11,55	11	10,7	11,99	10,66
10,2	11,9	11,4	11,4	11,54	11,5	11,5	11,4	11,5	11,5	11,5	11,23
12,6	12,8	12,6	12,6	12,6	12,3	12,9	12,6	12,6	12,9	11,8	11,85
11,3	11,8	11,5	11,1	11,88	11,5	11,4	11,14	11,9	11,2	11,35	12
10,5	11,2	11,9	11,2	11,66	11,9	11,6	11,2	11,7	11,6	10,55	12,44
11,6	14,5	14,8	14,6	14,7	14,5	14,95	14,55	14,7	14,7	11,7	14,6
12	10,22	10,5	10,4	10,98	10,65	11,25	10,44	11	10,5	11,1	12,3
11,4	12,6	13,2	12,6	12,85	11,2	12,6	12,56	12,9	11,9	10,66	14,77
11	11,25	11,9	11,3	10,77	11,36	14,5	11,25	10,8	12,8	11,23	11,64
10,4	10,52	10,7	10,3	10,22	10,9	15,4	10,33	10,2	11,8	11,85	10,25
11,6	11,64	11,4	11,6	11,9	11,3	11,99	11,64	11,9	11,2	12	11,95
12,6	12	11,6	12,4	11,99	11,54	11,8	12,4	12	14,5	12,44	12,78
11,5	11,4	11,8	11,8	11,7	11,66	11,64	11,8	11,7	10,22	14,6	14,99
11,8	12,6	11,7	12,4	14,6	13,4	11,95	12,4	14,6	16,4	12,3	14,66
11,4	14	14,5	14,6	11,2	14,8	14,8	14,6	11,2	14,55	14,77	14,3

Tabla 23. Prueba de dureza. Lote 1

Tiempo (min) LOTE #1	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20
30	22,1	22,9	22,4	23,1	22,9	22,4	22,4	22,9	23	22,6	23,1	22,47	23,4	22,4	22,9	22,4	22,6	22,8	22,4	22,6
60	22	22,1	22,4	22,5	22,9	22,4	22,6	22,1	22,7	23,4	23,4	22,4	23	22,45	22,1	24	23,99	23,4	22,6	23,4
90	22,9	22,5	23,3	24,1	23	22,9	22,6	22,5	23,4	22,7	22,6	22,45	22,85	22,71	22,47	24	23,44	22,5	22,6	22,7
120	22,9	22,4	23,6	22,5	22,8	22,9	22,8	22,4	23,4	22	22,7	22,71	22,5	24	22,4	22,9	22,8	22,9	22,8	22
150	22,98	22,5	22,4	22,9	22,6	22,1	22,6	22,5	24	22,9	22,57	24	22,45	23,54	22,45	22,36	22,45	23,4	22,6	22,9
180	22,8	22,7	22,7	23,4	22,1	22,98	23,54	22,7	22,7	23	22,45	23,54	22,65	22,4	22,71	22,98	22,98	23	23,5	22,98
210	22,6	24	24,6	23	22,6	22,7	22,5	24	22,9	22,8	23,5	22,4	22,4	22,9	24	22,7	23,47	22,85	22,5	22,8
240	22,1	23,5	22,5	22,85	22,4	23,4	24,1	23,5	22,6	22,6	22,47	22,56	22,8	22,1	23,54	23,4	23,1	22,5	24,1	22,6
270	22,6	22,4	22,3	22,5	22,5	23,4	22,5	22,4	22	22,1	22,80	22,6	24,2	22,47	22,4	23,4	22,5	22,45	22,5	22,1
300	22,4	22,6	22,1	22,45	22,7	24	22,9	22,9	22,5	22,6	22,56	22,14	22,6	22,4	22,9	24	24,1	22,65	22,9	22,6
330	22,52	22,6	22,5	22,65	22,5	22,7	23,4	22,1	23	22,4	22,14	23,4	22,54	22,45	22,7	22,7	22,5	22,4	23,4	22,4
360	22,65	22,1	22,5	22,4	22,5	22,92	23	22,5	22,6	22,5	22,32	22,5	22,47	22,71	22,92	22,92	22,9	22,92	23	22,52
390	22,5	23,4	22,7	22,8	22,6	22,58	22,85	22,4	22,9	22,7	22,98	23,54	23,47	24	22,58	22,58	23,4	22,58	22,9	22,65
420	22,5	22,6	24	24,2	23,9	22	22,5	22,5	23,7	22,5	22,98	22,47	22,47	22,01	22	22	23	22	22,5	22,5
450	22,6	22,2	22,5	22,6	23,4	22,1	22,45	22,7	23,4	22,5	23,14	24,66	24	22,98	22,1	22,1	22,85	22,1	22,5	22,5
480	22,5	22,5	23	22,54	22,9	23,14	22,1	24	24	22,1	23,97	24	22,99	23,45	23,14	23,14	22,5	23,14	22,1	22,06

Tabla24 Prueba de dureza. Lote 2

Tiempo (min) LOTE #2	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20
30	22,4	22,4	22,9	22,98	22,6	22,1	22,9	22,4	23,1	22,4	22,85	22,4	22,6	22,9	23,4	22,1	24	22,98	22,4	22,1
60	22,4	22,6	22,1	22,7	23,4	22	22,1	22,4	22,5	22,5	22,5	24	23,99	22,4	23	22,9	22,98	23,45	22,5	23,14
90	22,9	22,6	22,5	23,4	22,7	22,9	22,47	23,3	24,1	22,7	22,45	24	23,44	22,4	22,85	22,1	22,7	23,4	23,4	22,85
120	22,9	22,8	22,4	23,4	22	22,9	22,4	23,6	22,5	24	22,65	22,9	22,8	22,9	22,5	22,47	23,4	22,7	22,6	22,5
150	22,1	22,6	22,5	24	22,9	22,98	22,45	22,4	22,9	23,5	22,4	22,36	22,45	22,9	22,45	22,4	23,4	22	22,7	22,1
180	22,98	23,5	22,7	22,7	23	22,8	22,71	22,7	23,4	22,4	22,8	22,98	22,98	22,1	22,65	22,45	24	22,9	22,57	23,14
210	22,7	22,5	24	22,92	22,8	22,6	24	24,6	23	22,9	24,2	22,7	23,47	22,98	22,4	22,71	22,7	22,98	22,45	22,45
240	23,4	24,1	23,5	22,58	22,6	22,1	23,54	22,5	22,9	22,1	22,6	23,4	23,1	22,7	22,8	24	22,92	22,8	23,5	22,1
270	23,4	22,5	22,4	22	22,1	22,6	22,4	22,3	22,5	22,5	22,54	23,4	22,5	23,4	24,2	23,54	22,58	22,6	22,47	22,5
300	24	22,9	22,9	22,45	22,6	22,4	22,56	22,1	22,5	22,4	22,4	24	24,1	23,4	22,6	22,4	22	22,1	22,80	22,06
330	22,7	23,4	22,1	22,99	22,4	22,65	24	22,9	22,9	22,4	22,14	23,4	22,54	24	22,54	22,9	22,45	22,6	22,56	22,77
360	22,92	23	22,5	22,55	22,5	22,5	22,7	23,4	22,1	22,5	22,32	22,5	22,47	22,4	22,47	24	24,1	22,65	22,9	22,6
390	22,58	22,9	22,4	22,85	22,7	22,5	22,92	23	22,5	22,7	22,98	23,54	23,47	22,45	23,47	22,7	22,5	22,4	23,4	22,4
420	22	22,5	22,5	23,7	22,5	22,6	22,58	22,9	22,4	22,5	22,98	22,47	22,47	22,71	22,47	22,92	22,9	22,92	23	22,52
450	22,1	22,5	22,7	23,4	22,5	23,9	22	22,5	22,5	22,5	23,14	24,66	24	24	24	22,58	23,4	22,58	22,9	22,65
480	23,14	22,1	24	24	22,1	23,4	22,1	22,5	22,7	22,1	23,97	24	22,99	22,01	22,99	22	23	22	22,5	22,5

Tabla 25. Prueba de dureza. Lote 3

Tiempo (min) LOTE #3	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20
30	22,4	23,1	22,4	22,85	22,4	22,6	22,4	22,9	23	22,6	22,1	22,98	22,4	22,1	22,4	22,98	22,6	22,6	22,4	22,98
60	22,4	22,5	22,5	22,5	24	23,99	22,6	22,1	22,7	23,4	22	23,45	22,49	23,14	22,4	23,45	23,4	23,99	22,4	22,7
90	23,3	24,1	22,7	22,45	24	23,44	22,6	22,5	23,4	22,7	22,9	23,4	23,4	22,85	22,9	23,4	22,7	23,44	23,3	23,4
120	23,6	22,5	24	22,65	22,9	22,8	22,8	22,4	23,4	22	22,9	22,7	22,6	22,5	22,9	22,7	22	22,8	23,6	23,4
150	22,41	22,9	23,5	22,4	22,4	22,45	22,6	22,5	24	22,9	22,98	22	22,7	22,1	22,1	22	22,9	22,45	22,4	24
180	22,7	23,4	22,4	22,8	23	22,98	23,54	22,7	22,7	23	22,8	22,9	22,57	23,14	22,98	22,9	22,98	22,98	22,7	22,7
210	24,6	23	22,9	24,2	22,7	23,47	22,5	24	22,9	22,8	22,6	22,98	22,45	22,45	22,7	22,98	22,8	23,47	24,6	22,92
240	22,5	22,9	22,1	22,6	23,4	23,1	24,1	23,5	22,6	22,6	22,1	22,8	23,5	22,1	23,4	22,8	22,6	23,1	22,5	22,58
270	22,3	22,5	22,5	22,54	23,4	22,5	22,5	22,4	22	22,1	22,6	22,6	22,47	22,5	23,4	22,6	22,1	22,5	22,3	22
300	22,1	22,5	22,4	22,4	24	24,1	22,9	22,9	22,5	22,6	22,4	22,1	22,80	22,06	24	22,1	22,6	24,1	22,1	22,45
330	22,9	22,9	22,4	22,14	23,4	22,54	23,4	22,1	23	22,4	22,65	22,6	22,56	22,77	22,7	22,6	22,4	22,54	22,9	22,99
360	23,4	22,1	22,5	22,32	22,5	22,47	23	22,5	22,6	22,5	22,5	22,65	22,9	22,6	22,92	22,65	22,52	22,47	23,4	22,55
390	23	22,5	22,7	22,98	23,5	23,47	22,85	22,4	22,9	22,7	22,5	22,4	23,4	22,4	22,58	22,4	22,65	23,47	23	22,85
420	22,85	22,4	22,5	22,98	22,5	22,47	22,5	22,5	23,7	22,5	22,6	22,92	23	22,52	22	22,92	22,5	22,47	22,9	23,7
450	22,5	22,5	22,5	23,14	24,7	24	22,45	22,7	23,4	22,5	23,9	22,58	22,85	22,65	22,1	22,58	22,5	24	22,5	23,4
480	22,45	22,7	22,1	23,97	24	22,99	22,1	24	24	22,1	23,4	22	22,5	22,5	23,14	22	22,06	22,99	22,5	24

Tabla 26. Prueba de friabilidad. Lote 1

Tiempo (min) LOTE #1	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20
30	0,01	0	0,02	0,01	0,02	0,03	0,01	0,03	0,04	0,01	0,01	0,04	0,03	0,01	0,03	0,04	0,01	0,01	0,04	0,01
60	0	0,01	0,01	0,06	0,04	0,04	0,01	0,03	0,04	0,05	0,03	0,0	0,01	0,01	0,03	0,04	0,05	0,03	0,0	0,05
90	0,01	0,02	0,01	0,04	0,05	0,05	0,04	0,01	0,02	0,00	0,01	0,03	0,01	0,01	0,01	0,02	0,00	0,01	0,03	0,00
120	0,01	0,05	0,01	0,02	0,01	0,04	0,04	0,07	0,02	0,01	0,04	0,01	0,05	0,04	0,07	0,02	0,01	0,04	0,01	0,01
150	0,04	0,03	0,01	0,01	0,06	0,04	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,0	0,5	0,04	0,02	0,01	0,01	0,01	0,0	0,01
180	0,04	0,01	0,02	0,06	0,07	0,04	0,01	0,04	0,04	0,01	0,03	0,0	0,01	0,05	0,04	0,04	0,01	0,03	0,0	0,01
210	0,05	0,03	0,06	0,04	0,04	0,05	0,0	0,01	0,02	0,01	0,01	0,04	0,05	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,04	0,01
240	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	0,01	0,00	0,04	0,0	0,01	0,03	0,04	0,01	0,00	0,04	0,01
270	0,02	0,04	0,04	0,01	0,01	0,02	0,01	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,04	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01
300	0,04	0,05	0,04	0,01	0,0	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	0,01	0,05	0,04	0,07	0,02	0,03	0,04	0,01	0,05	0,04
330	0,04	0,04	0,04	0,06	0,07	0,08	0,02	0,0	0,01	0,01	0,03	0,4	0,04	0,05	0,0	0,01	0,01	0,03	0,4	0,01
360	0,04	0,01	0,03	0,04	0,05	0,07	0,08	0,01	0,07	0,04	0,06	0,08	0,04	0,09	0,01	0,07	0,04	0,06	0,08	0,04
390	0,06	0,01	0,07	0,09	0,08	0,04	0,06	0,05	0,04	0,64	0,054	0,04	0,044	0,66	0,05	0,04	0,64	0,054	0,04	0,64
420	0,01	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01	0,00	0,04	0,05	0,06	0,04	0,04	0,8	0,04	0,04	0,05	0,06	0,04	0,04	0,06
450	0,07	0,01	0,01	0,03	0,02	0,02	0,02	0,04	0,06	0,08	0,04	0,00	0,01	0,01	0,04	0,06	0,08	0,04	0,00	0,08
480	0,01	0,1	0,00	0,01	0,00	0,04	0,4	0,05	0,4	0,05	0,06	0,04	0,08	0,08	0,05	0,4	0,05	0,06	0,04	0,01

Tabla 27. Prueba de friabilidad. Lote 2

Tiempo (Min)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20
LOTE #2																				
30	0,3	0,04	0,01	0	0,01	0	0	0,04	0,01	0	0,01	0,01	0,03	0	0,04	0,01	0,3	0,01	0,04	0
60	0,03	0,01	0	0,01	0	0,01	0,01	0,04	0	0,01	0	0	0,01	0,01	0,01	0	0,03	0	0,01	0,01
90	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01	0,02	0,04	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,04
120	0,07	0,02	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01	0,07	0,01	0,05	0,01	0,01	0,05	0,05	0,021	0,01	0,07	0,01	0,02	0,01
150	0,02	0,01	0,04	0,03	0,04	0,03	0,01	0,02	0,04	0,03	0,04	0,04	0,5	0,03	0,01	0,04	0,02	0,04	0,01	0,01
180	0,04	0,04	0,04	0,01	0,04	0,01	0	0,04	0,04	0,01	0,04	0,04	0,01	0,01	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0
210	0,01	0,02	0,05	0,03	0,05	0,03	0,01	0,01	0,05	0,03	0,05	0,05	0,05	0,03	0,02	0,05	0,01	0,05	0,02	0,01
240	0,01	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,01	0,01	0,01	0,01	0,0	0,01	0,04	0,01	0,01	0,01	0,04	0,02
270	0,03	0,02	0,02	0,04	0,02	0,04	0,02	0,01	0,02	0,04	0,02	0,02	0,02	0,04	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02
300	0,02	0,03	0,04	0,05	0,04	0,05	0,01	0,02	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,05	0,03	0,04	0,02	0,04	0,03	0,01
330	0,01	0,01	0,04	0,04	0,04	0,04	0,02	0,1	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0	0,04	0,01	0,04	0,01	0,02
360	0,01	0,07	0,04	0,01	0,04	0,01	0,021	0,03	0,04	0,01	0,04	0,04	0,04	0,01	0,01	0,04	0,01	0,04	0,07	0,021
390	0,05	0,04	0,06	0,01	0,06	0,01	0,1	0,05	0,06	0,01	0,06	0,06	0,044	0,01	0,04	0,06	0,05	0,06	0,04	0,1
420	0,04	0,06	0,01	0,01	0,01	0,01	0	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	0,8	0,01	0,01	0,01	0,04	0,01	0,06	0
450	0,07	0,05	0,07	0,014	0,07	0,014	0,01	0,01	0,07	0,01	0,07	0,07	0,01	0,014	0,01	0,07	0,07	0,07	0,05	0,01
480	0,05	0,04	0,01	0,1	0,01	0,1	0,01	0,05	0,01	0,1	0,01	0,01	0,08	0,1	0	0,01	0,05	0,01	0,04	0,01

Tabla 28 Prueba de friabilidad. Lote 3

Tiempo (min)	F1	F2	F3	F4
-----------------	----	----	----	----

Tabla 29. Prueba de peso. Lote 1

Tiempo (min) y número de vueltas		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P17	P18	P19
LOTE#1																					
30min	1 vuelta	875	879	876	874	879	875	879	876	874	879	875	879	879	875	875	879	876	874	879	875
	2 vuelta	876	876	875	876	877	876	876	875	876	877	876	876	877	876	876	876	875	876	877	876
	3 vuelta	874	874	874	877	876	874	874	874	877	876	874	874	876	874	874	874	874	877	876	874
	4 vuelta	878	876	876	875	877	878	876	876	875	877	878	876	877	878	878	876	876	875	877	878
	5 vuelta	876	875	876	874	875	876	875	876	874	875	876	875	875	876	876	875	876	874	875	876
60min	1 vuelta	874	875	874	876	874	874	875	874	876	874	874	875	874	874	874	875	874	876	874	874
	2 vuelta	874	874	873	875	874	874	874	873	875	874	874	874	874	874	874	874	873	875	874	874
	3 vuelta	876	870	876	877	871	876	870	876	877	871	876	870	871	876	876	870	876	877	871	876
	4 vuelta	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	873	876	876	876	876
	5 vuelta	874	875	871	871	879	874	875	871	871	879	874	875	879	874	874	875	871	871	879	874
90min	1 vuelta	875	879	876	875	879	876	879	875	879	876	874	879	874	879	876	879	875	879	876	874
	2 vuelta	876	876	875	876	876	875	877	876	876	875	876	877	876	877	875	877	876	876	875	876
	3 vuelta	874	874	874	874	874	874	876	874	874	874	877	876	877	876	874	876	874	874	874	877
	4 vuelta	878	876	876	878	876	876	877	878	876	876	875	877	875	877	876	877	878	876	876	875
	5 vuelta	876	875	876	876	875	876	875	876	875	876	874	875	874	875	876	875	876	875	876	874

120min	1 vuelta	874	875	874	874	875	874	874	874	875	874	876	874	876	874	874	874	874	875	874	876	
	2 vuelta	874	874	873	874	874	873	874	874	874	873	875	874	875	874	873	874	874	874	874	873	875
	3 vuelta	876	870	876	876	870	876	871	876	870	876	877	871	877	871	876	871	876	870	876	877	
	4 vuelta	876	873	876	876	873	876	876	876	873	876	876	876	876	876	876	876	876	873	876	876	
	5 vuelta	874	875	871	874	875	871	879	874	875	871	871	879	871	879	871	879	874	875	871	871	
150min	1 vuelta	875	879	876	874	879	875	879	879	875	879	875	879	876	874	875	879	879	875	879	875	
	2 vuelta	876	876	875	876	877	876	876	877	876	877	876	876	875	876	876	876	877	876	877	876	
	3 vuelta	874	874	874	877	876	874	874	876	874	876	874	874	874	877	874	874	876	874	876	874	
	4 vuelta	878	876	876	875	877	878	876	877	878	877	878	876	876	875	878	876	877	878	877	878	
	5 vuelta	876	875	876	874	875	876	875	875	876	875	876	875	876	874	876	875	875	876	875	876	
180min	1 vuelta	874	875	874	876	874	874	875	874	874	874	874	875	874	876	874	875	874	874	874	874	
	2 vuelta	874	874	873	875	874	874	874	874	874	874	874	874	873	875	874	874	874	874	874	874	
	3 vuelta	876	870	876	877	871	876	870	871	876	871	876	870	876	877	876	870	871	876	871	876	
	4 vuelta	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	873	876	876	876	876	
	5 vuelta	874	875	871	871	879	874	875	879	874	879	874	875	871	871	874	875	879	874	879	874	
210min	1 vuelta	874	879	875	879	876	874	879	874	879	879	876	879	875	879	874	879	874	879	879	876	
	2 vuelta	876	877	876	876	875	876	877	876	877	876	875	877	876	876	876	877	876	877	876	875	
	3 vuelta	877	876	874	874	874	877	876	877	876	874	874	876	874	874	877	876	877	876	874	874	

	4 vuelta	875	877	878	876	876	875	877	875	877	876	876	877	878	876	875	877	875	877	876	876
	5 vuelta	874	875	876	875	876	874	875	874	875	875	876	875	876	875	874	875	874	875	875	876
240min	1 vuelta	876	874	874	875	874	876	874	876	874	875	874	874	874	875	876	874	876	874	875	874
	2 vuelta	875	874	874	874	873	875	874	875	874	874	873	874	874	874	875	874	875	874	874	873
	3 vuelta	877	871	876	870	876	877	871	877	871	870	876	871	876	870	877	871	877	871	870	876
	4 vuelta	876	876	876	873	876	876	876	876	876	873	876	876	876	873	876	876	876	876	876	873
	5 vuelta	871	879	874	875	871	871	879	871	879	875	871	879	874	875	871	879	871	879	875	871
270min	1 vuelta	874	875	874	875	879	876	874	879	875	879	879	875	879	876	876	874	879	875	879	879
	2 vuelta	874	874	873	876	876	875	876	877	876	876	877	876	876	875	875	876	877	876	876	877
	3 vuelta	876	870	876	874	874	874	877	876	874	874	876	874	874	874	874	877	876	874	874	876
	4 vuelta	876	873	876	878	876	876	875	877	878	876	877	878	876	876	876	875	877	878	876	877
	5 vuelta	874	875	871	876	875	876	874	875	876	875	875	876	875	876	876	874	875	876	875	875
300min	1 vuelta	874	879	875	874	875	874	876	874	874	875	874	874	875	874	874	876	874	874	875	874
	2 vuelta	876	877	876	874	874	873	875	874	874	874	874	874	874	874	873	873	875	874	874	874
	3 vuelta	877	876	874	876	870	876	877	871	876	870	871	876	870	876	876	877	871	876	870	871
	4 vuelta	875	877	878	876	873	876	876	876	876	873	876	876	873	876	876	876	876	876	876	873
	5 vuelta	874	875	876	874	875	871	871	879	874	875	879	874	875	871	871	871	879	874	875	879
330min	1 vuelta	876	874	874	876	879	875	879	876	874	879	874	879	879	875	875	879				

	5 vuelta	879	874	879	874	875	879	874	879	874	875	871	871	875	879	879	874	879	874	875	871	
450min	1 vuelta	874	879	879	874	879	874	879	879	876	879	875	879	879	874	874	879	879	876	879	875	
	2 vuelta	876	877	876	876	877	876	877	876	875	877	876	876	877	876	876	877	876	875	877	876	
	3 vuelta	877	876	874	877	876	877	876	874	874	876	874	874	876	877	877	876	874	874	876	874	
	4 vuelta	875	877	876	875	877	875	877	876	876	877	878	876	877	875	875	877	876	876	876	877	878
	5 vuelta	874	875	875	874	875	874	875	875	876	875	876	875	875	874	874	875	875	876	875	876	
480min	1 vuelta	876	874	875	876	874	876	874	875	874	874	874	875	874	876	876	874	875	874	874	874	
	2 vuelta	875	874	874	875	874	875	874	874	873	874	874	874	874	875	875	874	874	873	874	874	
	3 vuelta	877	871	870	877	871	877	871	870	876	871	876	870	871	877	877	871	870	876	871	876	
	4 vuelta	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	
	5 vuelta	871	879	875	871	879	871	879	875	871	879	874	875	879	871	871	879	875	871	879	874	

P20	P21	P22	P23	P24	P25	P26	P27	P28	P29	P30	P31	P32	P33
879	879	875	874	879	875	879	876	875	879	876	874	879	875
876	877	876	876	877	876	876	875	876	876	875	876	877	876
874	876	874	877	876	874	874	874	874	874	874	877	876	874
876	877	878	875	877	878	876	876	878	876	876	875	877	878

875	875	876	874	875	876	875	876	876	875	876	874	875	876
875	874	874	876	874	874	875	874	874	875	874	876	874	874
874	874	874	875	874	874	874	873	874	874	873	875	874	874
870	871	876	877	871	876	870	876	876	870	876	877	871	876
873	876	876	876	876	876	873	876	876	873	876	876	876	876
875	879	874	871	879	874	875	871	874	875	871	871	879	874
879	874	879	875	879	876	879	875	876	879	875	879	876	874
877	876	877	876	876	875	877	876	875	877	876	876	875	876
876	877	876	874	874	874	876	874	874	876	874	874	874	877
877	875	877	878	876	876	877	878	876	877	878	876	876	875
875	874	875	876	875	876	875	876	876	875	876	875	876	874
874	876	874	874	875	874	874	874	874	874	874	875	874	876
874	875	874	874	874	873	874	874	873	874	874	874	873	875
871	877	871	876	870	876	871	876	876	871	876	870	876	877
876	876	876	876	873	876	876	876	876	876	876	873	876	876
879	871	879	874	875	871	879	874	871	879	874	875	871	871
879	876	874	874	879	875	879	879	875	879	879	875	879	875
876	875	876	876	877	876	876	877	876	876	877	876	877	876
874	874	877	877	876	874	874	876	874	874	876	874	876	874

876	876	875	875	877	878	876	877	878	876	877	878	877	878
875	876	874	874	875	876	875	875	876	875	875	876	875	876
875	874	876	876	874	874	875	874	874	875	874	874	874	874
874	873	875	875	874	874	874	874	874	874	874	874	874	874
870	876	877	877	871	876	870	871	876	870	871	876	871	876
873	876	876	876	876	876	873	876	876	873	876	876	876	876
875	871	871	871	879	874	875	879	874	875	879	874	879	874
879	875	879	879	876	874	879	874	874	879	874	879	879	876
877	876	876	876	875	876	877	876	876	877	876	877	876	875
876	874	874	874	874	877	876	877	877	876	877	876	874	874
877	878	876	876	876	875	877	875	875	877	875	877	876	876
875	876	875	875	876	874	875	874	874	875	874	875	875	876
874	874	875	875	874	876	874	876	876	874	876	874	875	874
874	874	874	874	873	875	874	875	875	874	875	874	874	873
871	876	870	870	876	877	871	877	877	871	877	871	870	876
876	876	873	873	876	876	876	876	876	876	876	876	873	876
879	874	875	875	871	871	879	871	871	879	871	879	875	871
875	879	876	875	879	876	874	879	876	874	879	875	879	879
876	876	875	876	876	875	876	877	875	876	877	876	876	877

874	874	874	874	874	874	877	876	874	877	876	874	874	876
878	876	876	878	876	876	875	877	876	875	877	878	876	877
876	875	876	876	875	876	874	875	876	874	875	876	875	875
874	875	874	874	875	874	876	874	874	876	874	874	875	874
874	874	873	874	874	873	875	874	873	875	874	874	874	874
876	870	876	876	870	876	877	871	876	877	871	876	870	871
876	873	876	876	873	876	876	876	876	876	876	876	873	876
874	875	871	874	875	871	871	879	871	871	879	874	875	879
879	879	875	876	879	875	879	876	875	879	876	874	879	874
877	877	876	875	877	876	876	875	876	876	875	876	877	876
876	876	874	874	876	874	874	874	874	874	874	877	876	877
877	877	878	876	877	878	876	876	878	876	876	875	877	875
875	875	876	876	875	876	875	876	876	875	876	874	875	874

874 874 874 874 874 874 875 874 874 875

876	876	877	876	876	877	876	877	877	876	877	876	876	875
877	874	876	874	874	876	874	876	876	874	876	874	874	874
875	876	877	878	876	877	878	877	877	878	877	878	876	876
874	875	875	876	875	875	876	875	875	876	875	876	875	876
876	875	874	874	875	874	874	874	874	874	874	874	875	874
875	874	874	874	874	874	874	874	874	874	874	874	874	873
877	870	871	876	870	871	876	871	871	876	871	876	870	876
876	873	876	876	873	876	876	876	876	876	876	876	873	876
871	875	879	874	875	879	874	879	879	874	879	874	875	871
879	879	874	874	879	874	879	879	874	879	879	876	879	875
876	877	876	876	877	876	877	876	876	877	876	875	877	876
874	876	877	877	876	877	876	874	877	876	874	874	876	874
876	877	875	875	877	875	877	876	875	877	876	876	877	878
875	875	874	874	875	874	875	875	874	875	875	876	875	876
875	874	876	876	874	876	874	875	876	874	875	874	874	874
874	874	875	875	874	875	874	874	875	874	874	873	874	874
870	871	877	877	871	877	871	870	877	871	870	876	871	876
873	876	876	876	876	876	876	873	876	876	873	876	876	876
875	879	871	871	879	871	879	875	871	879	875	871	879	874

Tabla 30. Prueba de peso. Lote 2

Tiempo (min) y número de vueltas LOTE#2		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P17	P18	P19
30min	1 vuelta	879	876	875	879	876	874	879	875	875	879	876	874	879	875	879	876	874	879	875	879
	2 vuelta	876	875	876	876	875	876	877	876	876	876	875	876	877	876	876	875	876	877	876	877
	3 vuelta	874	874	874	874	874	877	876	874	874	874	874	877	876	874	874	874	877	876	874	876
	4 vuelta	876	876	878	876	876	875	877	878	878	876	876	875	877	878	876	876	875	877	878	877
	5 vuelta	875	876	876	875	876	874	875	876	876	875	876	874	875	876	875	876	874	875	876	875
60min	1 vuelta	875	874	874	875	874	876	874	874	874	875	874	876	874	874	875	874	876	874	874	874
	2 vuelta	874	873	874	874	873	875	874	874	874	874	873	875	874	874	874	873	875	874	874	874
	3 vuelta	870	876	876	870	876	877	871	876	876	870	876	877	871	876	870	876	877	871	876	871
	4 vuelta	873	876	876	873	876	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	876
	5 vuelta	875	871	874	875	871	871	879	874	874	875	871	871	879	874	875	871	871	879	874	879
90min	1 vuelta	879	875	876	879	875	879	876	874	875	879	876	875	879	876	879	875	879	876	874	874
	2 vuelta	877	876	875	877	876	876	875	876	876	876	875	876	876	875	877	876	876	875	876	876
	3 vuelta	876	874	874	876	874	874	874	877	874	874	874	874	874	874	876	874	874	874	877	877
	4 vuelta	877	878	876	877	878	876	876	875	878	876	876	878	876	876	877	878	876	876	875	875
	5 vuelta	875	876	876	875	876	875	876	874	876	875	876	876	875	876	875	876	875	876	874	874

120min	1 vuelta	874	874	874	874	874	875	874	876	874	875	874	874	875	874	874	874	875	874	876	876
	2 vuelta	874	874	873	874	874	874	873	875	874	874	873	874	874	873	874	874	874	873	875	875
	3 vuelta	871	876	876	871	876	870	876	877	876	870	876	876	870	876	871	876	870	876	877	877
	4 vuelta	876	876	876	876	876	873	876	876	876	873	876	876	873	876	876	876	873	876	876	876
	5 vuelta	879	874	871	879	874	875	871	871	874	875	871	874	875	871	879	874	875	871	871	871
150min	1 vuelta	879	879	875	879	879	875	879	875	875	879	876	874	879	875	879	879	875	879	875	876
	2 vuelta	876	877	876	876	877	876	877	876	876	876	875	876	877	876	876	877	876	877	876	875
	3 vuelta	874	876	874	874	876	874	876	874	874	874	874	877	876	874	874	876	874	876	874	874
	4 vuelta	876	877	878	876	877	878	877	878	878	876	876	875	877	878	876	877	878	877	878	876
	5 vuelta	875	875	876	875	875	876	875	876	876	875	876	874	875	876	875	875	876	875	876	876
180min	1 vuelta	875	874	874	875	874	874	874	874	874	875	874	876	874	874	875	874	874	874	874	874
	2 vuelta	874	874	874	874	874	874	874	874	874	874	873	875	874	874	874	874	874	874	874	873
	3 vuelta	870	871	876	870	871	876	871	876	876	870	876	877	871	876	870	871	876	871	876	876
	4 vuelta	873	876	876	873	876	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	876
	5 vuelta	875	879	874	875	879	874	879	874	874	875	871	871	879	874	875	879	874	879	874	871
210min	1 vuelta	879	874	874	879	874	879	879	876	874	879	875	879	876	874	879	874	879	879	876	875
	2 vuelta	877	876	876	877	876	877	876	875	876	877	876	876	875	876	877	876	877	876	875	876

	3 vuelta	876	877	877	876	877	876	874	874	877	876	874	874	874	877	876	877	876	874	874	874
	4 vuelta	877	875	875	877	875	877	876	876	875	877	878	876	876	875	877	875	877	876	876	878
	5 vuelta	875	874	874	875	874	875	875	876	874	875	876	875	876	874	875	874	875	875	876	876
240min	1 vuelta	874	876	876	874	876	874	875	874	876	874	874	875	874	876	874	876	874	875	874	874
	2 vuelta	874	875	875	874	875	874	874	873	875	874	874	874	873	875	874	875	874	874	873	874
	3 vuelta	871	877	877	871	877	871	870	876	877	871	876	870	876	877	871	877	871	870	876	876
	4 vuelta	876	876	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	876	873	876	876
	5 vuelta	879	871	871	879	871	879	875	871	871	879	874	875	871	871	879	871	879	875	871	874
270min	1 vuelta	874	879	876	874	879	875	879	879	874	875	874	875	879	876	874	879	875	879	879	879
	2 vuelta	876	877	875	876	877	876	876	877	874	874	873	876	876	875	876	877	876	876	877	876
	3 vuelta	877	876	874	877	876	874	874	876	876	870	876	874	874	874	877	876	874	874	876	874
	4 vuelta	875	877	876	875	877	878	876	877	876	873	876	878	876	876	875	877	878	876	877	876
	5 vuelta	874	875	876	874	875	876	875	875	874	875	871	876	875	876	874	875	876	875	875	875
300min	1 vuelta	876	874	874	876	874	874	875	874	874	879	875	874	875	874	876	874	874	875	874	875
	2 vuelta	875	874	873	875	874	874	874	874	876	877	876	874	874	873	875	874	874	874	874	874
	3 vuelta	877	871	876	877	871	876	870	871	877	876	874	876	870	876	877	871	876	870	871	870
	4 vuelta	876	876	876	876	876	876	873	876	875	877	878	876	873	876	876	876	876	873	876	873

	2 vuelta	874	874	874	874	874	874	874	874	873	874	874	874	874	874	874	874	874	874	873	874
	3 vuelta	876	871	871	876	871	876	870	876	871	876	871	876	870	871	876	871	876	870	876	870
	4 vuelta	876	876	876	876	876	876	873	876	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	873
	5 vuelta	874	879	879	874	879	874	875	871	879	874	879	874	875	879	874	879	874	875	871	875
450min	1 vuelta	879	879	874	879	879	876	879	875	874	879	879	874	879	874	879	879	876	879	875	879
	2 vuelta	877	876	876	877	876	875	877	876	876	877	876	876	877	876	877	876	875	877	876	877
	3 vuelta	876	874	877	876	874	874	876	874	877	876	874	877	876	877	876	874	874	876	874	876
	4 vuelta	877	876	875	877	876	876	877	878	875	877	876	875	877	875	877	876	876	877	878	877
	5 vuelta	875	875	874	875	875	876	875	876	874	875	875	874	875	874	875	875	876	875	876	875
480min	1 vuelta	874	875	876	874	875	874	874	874	876	874	875	876	874	876	874	875	874	874	874	874
	2 vuelta	874	874	875	874	874	873	874	874	875	874	874	875	874	875	874	874	873	874	874	874
	3 vuelta	871	870	877	871	870	876	871	876	877	871	870	877	871	877	871	870	876	871	876	871
	4 vuelta	876	873	876	876	873	876	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876
	5 vuelta	879	875	871	879	875	871	879	874	871	879	875	871	879	871	879	875	871	879	874	879

P21	P22	P23	P24	P25	P26	P27	P28	P29	P30	P31	P32	P33
875	879	876	874	879	875	879	879	875	874	875	879	876
876	876	875	876	877	876	876	877	876	876	876	876	875
874	874	874	877	876	874	874	876	874	877	874	874	874
878	876	876	875	877	878	876	877	878	875	878	876	876
876	875	876	874	875	876	875	875	876	874	876	875	876
874	875	874	876	874	874	875	874	874	876	874	875	874
874	874	873	875	874	874	874	874	874	875	874	874	873
876	870	876	877	871	876	870	871	876	877	876	870	876
876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876
874	875	871	871	879	874	875	879	874	871	874	875	871
876	879	875	879	876	874	879	874	879	875	876	879	875
875	877	876	876	875	876	877	876	877	876	875	877	876
874	876	874	874	874	877	876	877	876	874	874	876	874
876	877	878	876	876	875	877	875	877	878	876	877	878
876	875	876	875	876	874	875	874	875	876	876	875	876
874	874	874	875	874	876	874	876	874	874	874	874	874
873	874	874	874	873	875	874	875	874	874	873	874	874
876	871	876	870	876	877	871	877	871	876	876	871	876

876	876	876	873	876	876	876	876	876	876	876	876	876
871	879	874	875	871	871	879	871	879	874	871	879	874
875	879	879	875	879	875	879	876	874	874	875	879	879
876	876	877	876	877	876	876	875	876	876	876	876	877
874	874	876	874	876	874	874	874	877	877	874	874	876
878	876	877	878	877	878	876	876	875	875	878	876	877
876	875	875	876	875	876	875	876	874	874	876	875	875
874	875	874	874	874	874	875	874	876	876	874	875	874
874	874	874	874	874	874	874	873	875	875	874	874	874
876	870	871	876	871	876	870	876	877	877	876	870	871
876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876
874	875	879	874	879	874	875	871	871	871	874	875	879
874	879	874	879	879	876	879	875	879	879	874	879	874
876	877	876	877	876	875	877	876	876	876	876	877	876
877	876	877	876	874	874	876	874	874	874	877	876	877
875	877	875	877	876	876	877	878	876	876	875	877	875
874	875	874	875	875	876	875	876	875	875	874	875	874
876	874	876	874	875	874	874	874	875	875	876	874	876
875	874	875	874	874	873	874	874	874	874	875	874	875

877	871	877	871	870	876	871	876	870	870	877	871	877
876	876	876	876	873	876	876	876	873	873	876	876	876
871	879	871	879	875	871	879	874	875	875	871	879	871
876	874	879	875	879	879	875	879	876	875	876	874	879
875	876	877	876	876	877	876	876	875	876	875	876	877
874	877	876	874	874	876	874	874	874	874	874	877	876
876	875	877	878	876	877	878	876	876	878	876	875	877
876	874	875	876	875	875	876	875	876	876	876	874	875
874	876	874	874	875	874	874	875	874	874	874	876	874
873	875	874	874	874	874	874	874	873	874	873	875	874
876	877	871	876	870	871	876	870	876	876	876	877	871
876	876	876	876	873	876	876	873	876	876	876	876	876
871	871	879	874	875	879	874	875	871	874	871	871	879
875	879	876	874	879	874	879	879	875	876	875	879	876
876	876	875	876	877	876	877	877	876	875	876	876	875
874	874	874	877	876	877	876	876	874	874	874	874	874
878	876	876	875	877	875	877	877	878	876	878	876	876
876	875	876	874	875	874	875	875	876	876	876	875	876
874	875	874	876	874	876	874	874	874	874	874	875	874

874	874	873	875	874	875	874	874	874	873	874	874	873
876	870	876	877	871	877	871	871	876	876	876	870	876
876	873	876	876	876	876	876	876	876	876	876	873	876
874	875	871	871	879	871	879	879	874	871	874	875	871
879	875	879	875	879	876	874	879	879	875	879	875	879
877	876	877	876	876	875	876	876	877	876	877	876	877
876	874	876	874	874	874	877	874	876	874	876	874	876
877	878	877	878	876	876	875	876	877	878	877	878	877
875	876	875	876	875	876	874	875	875	876	875	876	875
874	874	874	874	875	874	876	875	874	874	874	874	874
874	874	874	874	874	873	875	874	874	874	874	874	874
871	876	871	876	870	876	877	870	871	876	871	876	871
876	876	876	876	873	876	876	873	876	876	876	876	876
879	874	879	874	875	871	871	875	879	874	879	874	879
874	879	879	876	879	875	879	879	874	874	874	879	879
876	877	876	875	877	876	876	877	876	876	876	877	876
877	876	874	874	876	874	874	876	877	877	877	876	874
875	877	876	876	877	878	876	877	875	875	875	877	876
874	875	875	876	875	876	875	875	874	874	874	875	875

876	874	875	874	874	874	875	874	876	876	876	874	875
875	874	874	873	874	874	874	874	875	875	875	874	874
877	871	870	876	871	876	870	871	877	877	877	871	870
876	876	873	876	876	876	873	876	876	876	876	876	873
871	879	875	871	879	874	875	879	871	871	871	879	875

Tabla 31. Prueba de peso. Lote 3

Tiempo (min) y número de vueltas LOTE#3		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P17	P18	P19
30min	1 vuelta	879	876	874	879	875	875	879	876	874	879	875	879	876	874	879	875	879	875	875	879
	2 vuelta	876	875	876	877	876	876	876	875	876	877	876	876	875	876	877	876	877	876	876	876
	3 vuelta	874	874	877	876	874	874	874	874	877	876	874	874	874	877	876	874	876	874	874	874
	4 vuelta	876	876	875	877	878	878	876	876	875	877	878	876	876	875	877	878	877	878	878	876
	5 vuelta	875	876	874	875	876	876	875	876	874	875	876	875	876	874	875	876	875	876	876	875
60min	1 vuelta	875	874	876	874	874	874	875	874	876	874	874	875	874	876	874	874	874	874	874	875
	2 vuelta	874	873	875	874	874	874	874	873	875	874	874	874	873	875	874	874	874	874	874	874
	3 vuelta	870	876	877	871	876	876	870	876	877	871	876	870	876	877	871	876	871	876	876	870
	4 vuelta	873	876	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	876	876	876	873
	5 vuelta	875	871	871	879	874	874	875	871	871	879	874	875	871	871	879	874	879	874	874	875
90min	1 vuelta	879	875	879	876	874	875	879	876	875	879	876	879	875	879	876	874	874	879	876	879
	2 vuelta	877	876	876	875	876	876	876	875	876	876	875	877	876	876	875	876	876	877	875	877
	3 vuelta	876	874	874	874	877	874	874	874	874	874	874	876	874	874	874	877	877	876	874	876
	4 vuelta	877	878	876	876	875	878	876	876	878	876	876	877	878	876	876	875	875	877	876	877
	5 vuelta	875	876	875	876	874	876	875	876	876	875	876	875	876	875	876	874	874	875	876	875

120min	1 vuelta	874	874	875	874	876	874	875	874	874	875	874	874	874	875	874	876	876	874	874	874
	2 vuelta	874	874	874	873	875	874	874	873	874	874	873	874	874	874	873	875	875	874	873	874
	3 vuelta	871	876	870	876	877	876	870	876	876	870	876	871	876	870	876	877	877	871	876	871
	4 vuelta	876	876	873	876	876	876	873	876	876	873	876	876	876	873	876	876	876	876	876	876
	5 vuelta	879	874	875	871	871	874	875	871	874	875	871	879	874	875	871	871	871	879	871	879
150min	1 vuelta	879	879	875	879	875	875	879	876	874	879	875	879	879	875	879	875	876	874	875	879
	2 vuelta	876	877	876	877	876	876	876	875	876	877	876	876	877	876	877	876	875	876	876	876
	3 vuelta	874	876	874	876	874	874	874	874	877	876	874	874	876	874	876	874	874	877	874	874
	4 vuelta	876	877	878	877	878	878	876	876	875	877	878	876	877	878	877	878	876	875	878	876
	5 vuelta	875	875	876	875	876	876	875	876	874	875	876	875	875	876	875	876	876	874	876	875
180min	1 vuelta	875	874	874	874	874	874	875	874	876	874	874	875	874	874	874	874	874	876	874	875
	2 vuelta	874	874	874	874	874	874	874	873	875	874	874	874	874	874	874	874	873	875	874	874
	3 vuelta	870	871	876	871	876	876	870	876	877	871	876	870	871	876	871	876	876	877	876	870
	4 vuelta	873	876	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	876	876	876	873
	5 vuelta	875	879	874	879	874	874	875	871	871	879	874	875	879	874	879	874	871	871	874	875
210min	1 vuelta	879	874	879	879	876	874	879	875	879	876	874	879	874	879	879	876	875	879	874	879
	2 vuelta	877	876	877	876	875	876	877	876	876	875	876	877	876	877	876	875	876	876	876	877

	3 vuelta	876	877	876	874	874	877	876	874	874	874	877	876	877	876	874	874	874	874	877	876
	4 vuelta	877	875	877	876	876	875	877	878	876	876	875	877	875	877	876	876	878	876	875	877
	5 vuelta	875	874	875	875	876	874	875	876	875	876	874	875	874	875	875	876	876	875	874	875
240min	1 vuelta	874	876	874	875	874	876	874	874	875	874	876	874	876	874	875	874	874	875	876	874
	2 vuelta	874	875	874	874	873	875	874	874	874	873	875	874	875	874	874	873	874	874	875	874
	3 vuelta	871	877	871	870	876	877	871	876	870	876	877	871	877	871	870	876	876	870	877	871
	4 vuelta	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	876	873	876	876	873	876	876
	5 vuelta	879	871	879	875	871	871	879	874	875	871	871	879	871	879	875	871	874	875	871	879
270min	1 vuelta	874	879	875	879	879	874	875	874	875	879	876	874	879	875	879	879	879	876	876	874
	2 vuelta	876	877	876	876	877	874	874	873	876	876	875	876	877	876	876	877	876	875	875	876
	3 vuelta	877	876	874	874	876	876	870	876	874	874	874	877	876	874	874	876	874	874	874	877
	4 vuelta	875	877	878	876	877	876	873	876	878	876	876	875	877	878	876	877	876	876	876	875
	5 vuelta	874	875	876	875	875	874	875	871	876	875	876	874	875	876	875	875	875	876	876	874
300min	1 vuelta	876	874	874	875	874	874	879	875	874	875	874	876	874	874	875	874	875	874	874	876
	2 vuelta	875	874	874	874	874	876	877	876	874	874	873	875	874	874	874	874	874	873	873	875
	3 vuelta	877	871	876	870	871	877	876	874	876	870	876	877	871	876	870	871	870	876	876	877
	4 vuelta	876	876	876	873	876	875	877	878	876	873	876	876	876	876	873	876	873	876	876	876

	5 vuelta	871	879	874	875	879	874	875	876	874	875	871	871	879	874	875	879	875	871	871	871
330min	1 vuelta	879	876	874	879	874	876	874	874	876	879	875	879	876	874	879	874	879	875	875	879
	2 vuelta	876	875	876	877	876	875	874	874	875	877	876	876	875	876	877	876	877	876	876	876
	3 vuelta	874	874	877	876	877	877	871	876	874	876	874	874	874	877	876	877	876	874	874	874
	4 vuelta	876	876	875	877	875	876	876	876	876	877	878	876	876	875	877	875	877	878	878	876
	5 vuelta	875	876	874	875	874	871	879	874	876	875	876	875	876	874	875	874	875	876	876	875
360min	1 vuelta	875	874	876	874	876	874	875	874	874	874	874	875	874	876	874	876	874	874	874	875
	2 vuelta	874	873	875	874	875	874	874	873	873	874	874	874	873	875	874	875	874	874	874	874
	3 vuelta	870	876	877	871	877	876	870	876	876	871	876	870	876	877	871	877	871	876	876	870
	4 vuelta	873	876	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	876	876	876	873
	5 vuelta	875	871	871	879	871	874	875	871	871	879	874	875	871	871	879	871	879	874	874	875
390min	1 vuelta	875	879	875	879	876	879	875	879	875	879	879	875	879	875	879	876	879	879	879	875
	2 vuelta	876	877	876	876	875	877	876	877	876	876	877	876	877	876	876	875	876	877	877	876
	3 vuelta	874	876	874	874	874	876	874	876	874	874	876	874	876	874	874	874	874	876	876	874
	4 vuelta	878	877	878	876	876	877	878	877	878	876	877	878	877	878	876	876	876	877	877	878
	5 vuelta	876	875	876	875	876	875	876	875	876	875	875	876	875	876	875	876	875	875	875	876
420min	1 vuelta	874	874	874	875	874	874	874	874	874	875	874	874	874	874	875	874	875	874	874	874

	2 vuelta	874	874	874	874	873	874	874	874	874	874	874	874	874	874	874	873	874	874	874	874
	3 vuelta	876	871	876	870	876	871	876	871	876	870	871	876	871	876	870	876	870	871	871	876
	4 vuelta	876	876	876	873	876	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	873	876	876	876
	5 vuelta	874	879	874	875	871	879	874	879	874	875	879	874	879	874	875	871	875	879	879	874
450min	1 vuelta	879	879	876	879	875	874	879	879	874	879	874	879	879	876	879	875	879	874	874	879
	2 vuelta	877	876	875	877	876	876	877	876	876	877	876	877	876	875	877	876	877	876	876	877
	3 vuelta	876	874	874	876	874	877	876	874	877	876	877	876	874	874	876	874	876	877	877	876
	4 vuelta	877	876	876	877	878	875	877	876	875	877	875	877	876	876	877	878	877	875	875	877
	5 vuelta	875	875	876	875	876	874	875	875	874	875	874	875	875	876	875	876	875	874	874	875
480min	1 vuelta	874	875	874	874	874	876	874	875	876	874	876	874	875	874	874	874	874	876	876	874
	2 vuelta	874	874	873	874	874	875	874	874	875	874	875	874	874	873	874	874	874	875	875	874
	3 vuelta	871	870	876	871	876	877	871	870	877	871	877	871	870	876	871	876	871	877	877	871
	4 vuelta	876	873	876	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	876	876	876
	5 vuelta	879	875	871	879	874	871	879	875	871	879	871	879	875	871	879	874	879	871	871	879

P20	P21	P22	P23	P24	P25	P26	P27	P28	P29	P30	P31	P32	P33
876	874	879	875	879	879	875	874	876	874	879	875	879	876
875	876	877	876	876	877	876	876	875	876	877	876	876	875
874	877	876	874	874	876	874	877	874	877	876	874	874	874
876	875	877	878	876	877	878	875	876	875	877	878	876	876
876	874	875	876	875	875	876	874	876	874	875	876	875	876
874	876	874	874	875	874	874	876	874	876	874	874	875	874
873	875	874	874	874	874	874	875	873	875	874	874	874	873
876	877	871	876	870	871	876	877	876	877	871	876	870	876
876	876	876	876	873	876	876	876	876	876	876	876	873	876
871	871	879	874	875	879	874	871	871	871	879	874	875	871
875	879	876	874	879	874	879	875	876	875	879	876	879	875
876	876	875	876	877	876	877	876	875	876	876	875	877	876
874	874	874	877	876	877	876	874	874	874	874	874	876	874
878	876	876	875	877	875	877	878	876	878	876	876	877	878
876	875	876	874	875	874	875	876	876	876	875	876	875	876
874	875	874	876	874	876	874	874	874	874	875	874	874	874
874	874	873	875	874	875	874	874	873	874	874	873	874	874
876	870	876	877	871	877	871	876	876	876	870	876	871	876

876	873	876	876	876	876	876	876	876	876	873	876	876	876
874	875	871	871	879	871	879	874	871	874	875	871	879	874
879	875	879	875	879	876	874	874	876	874	879	875	879	879
877	876	877	876	876	875	876	876	875	876	877	876	876	877
876	874	876	874	874	874	877	877	874	877	876	874	874	876
877	878	877	878	876	876	875	875	876	875	877	878	876	877
875	876	875	876	875	876	874	874	876	874	875	876	875	875
874	874	874	874	875	874	876	876	874	876	874	874	875	874
874	874	874	874	874	873	875	875	873	875	874	874	874	874
871	876	871	876	870	876	877	877	876	877	871	876	870	871
876	876	876	876	873	876	876	876	876	876	876	876	873	876
879	874	879	874	875	871	871	871	871	871	879	874	875	879
874	879	879	876	879	875	879	879	875	879	876	874	879	874
876	877	876	875	877	876	876	876	876	876	875	876	877	876
877	876	874	874	876	874	874	874	874	874	874	877	876	877
875	877	876	876	877	878	876	876	878	876	876	875	877	875
874	875	875	876	875	876	875	875	876	875	876	874	875	874
876	874	875	874	874	874	875	875	874	875	874	876	874	876
875	874	874	873	874	874	874	874	874	874	873	875	874	875

873	875	874	875	874	874	874	873	873	873	874	874	874	873
876	877	871	877	871	871	876	876	876	876	871	876	870	876
876	876	876	876	876	876	876	876	876	876	876	876	873	876
871	871	879	871	879	879	874	871	871	871	879	874	875	871
879	875	879	876	874	879	879	875	879	875	879	879	875	879
877	876	876	875	876	876	877	876	877	876	876	877	876	877
876	874	874	874	877	874	876	874	876	874	874	876	874	876
877	878	876	876	875	876	877	878	877	878	876	877	878	877
875	876	875	876	874	875	875	876	875	876	875	875	876	875
874	874	875	874	876	875	874	874	874	874	875	874	874	874
874	874	874	873	875	874	874	874	874	874	874	874	874	874
871	876	870	876	877	870	871	876	871	876	870	871	876	871
876	876	873	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876
879	874	875	871	871	875	879	874	879	874	875	879	874	879
879	876	879	875	879	879	874	874	879	874	879	874	879	879
876	875	877	876	876	877	876	876	876	876	877	876	877	876
874	874	876	874	874	876	877	877	874	877	876	877	876	874
876	876	877	878	876	877	875	875	876	875	877	875	877	876
875	876	875	876	875	875	874	874	875	874	875	874	875	875

875	874	874	874	875	874	876	876	875	876	874	876	874	875
874	873	874	874	874	874	875	875	874	875	874	875	874	874
870	876	871	876	870	871	877	877	870	877	871	877	871	870
873	876	876	876	873	876	876	876	873	876	876	876	876	873
875	871	879	874	875	879	871	871	875	871	879	871	879	875

Tabla 32. Prueba de ensayo (valoración de peso). Lote 1

Tiempo en minutos LOTE #1		E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13	E14	E15	E16	E17	E18	E19	E20	E21
30	1 vuelta	875	879	876	874	879	875	879	876	874	879	875	879	879	875	874	874	873	874	874	873	874
60	1 vuelta	876	876	875	876	877	876	876	875	876	877	876	876	877	876	876	870	876	876	870	876	871
90	1 vuelta	874	874	874	877	876	874	874	874	877	876	874	874	876	874	876	873	876	876	873	876	876
120	1 vuelta	878	876	876	875	877	878	876	876	875	877	878	876	877	878	874	875	871	874	875	871	879
150	1 vuelta	876	875	876	874	875	876	875	876	874	875	876	875	875	876	875	879	876	874	879	875	879
180	1 vuelta	874	875	874	876	874	874	875	874	876	874	874	875	874	874	876	876	875	876	877	876	876
210	1 vuelta	874	874	873	875	874	874	874	873	875	874	874	874	874	874	874	874	874	877	876	874	874
240	1 vuelta	876	870	876	877	871	876	870	876	877	871	876	870	871	876	878	876	876	875	877	878	876
270	1 vuelta	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	876	873	876	876	876	875	876	874	875	876	875
300	1 vuelta	874	875	871	871	879	874	875	871	871	879	874	875	879	874	874	875	874	876	874	874	875
330	1 vuelta	875	879	876	875	879	876	879	875	879	876	874	879	874	879	874	874	873	875	874	874	874
360	1 vuelta	876	876	875	876	876	875	877	876	876	875	876	877	876	877	876	870	876	877	871	876	870
390	1 vuelta	874	874	874	874	874	874	876	874	874	874	877	876	877	876	876	873	876	876	876	876	873
420	1 vuelta	878	876	876	878	876	876	877	878	876	876	875	877	875	877	874	875	871	871	879	874	875
450	1 vuelta	876	875	876	876	875	876	875	876	875	876	874	875	874	875	876	874	879	875	879	879	875
480	1 vuelta	874	875	874	874	875	874	874	874	875	874	876	874	876	874	875	876	877	876	876	877	876

Promedio	Ensayo 1%	Ensayo 2%	Ensayo 3%	Promedio de ensayos
875,71	99	99	98	98,60
875,23	98	98	99	98,33
874,95	99	97	98	98,00
875,8	97	98	100	98,33
875,76	98	99	99	98,66
875	97	98	98	97,66
874,23	99	98	97	98,00
874,71	98	99	98	98,33
875,33	97	97	98	97,33
874,47	97	99	98	98,00
875,85	98	98	99	98,33
875,23	99	100	99	99,33
874,95	100	99	99	99,33
875,71	99	99	98	98,66
875,76	99	98	97	98,00
875,04	98	97	97	97,33

Tabla 33. Prueba de ensayo (valoración de peso). Lote 2

Tiempo en minutos LOTE #2		E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13	E14	E15	E16	E17	E18	E19	E20	E21
30	1 vuelta	874	879	875	879	879	875	874	879	876	874	879	873	874	874	873	874	874	879	875	879	875
60	1 vuelta	876	877	876	876	877	876	876	876	875	876	877	876	876	870	876	871	876	877	876	877	876
90	1 vuelta	877	876	874	874	876	874	876	874	874	877	876	876	876	873	876	876	877	876	874	876	874
120	1 vuelta	875	877	878	876	877	878	874	876	876	875	877	871	874	875	871	879	875	877	878	877	878
150	1 vuelta	874	875	876	875	875	876	875	875	876	874	875	876	874	879	875	879	874	875	876	875	876
180	1 vuelta	876	874	874	875	874	874	876	875	874	876	874	875	876	877	876	876	876	874	874	874	874
210	1 vuelta	875	874	874	874	874	874	874	874	873	875	874	874	877	876	874	874	875	874	874	874	874
240	1 vuelta	877	871	876	870	871	876	878	870	876	877	871	876	875	877	878	876	877	871	876	871	876
270	1 vuelta	876	876	876	873	876	876	876	873	876	876	876	876	876	874	875	876	875	876	876	876	876
300	1 vuelta	871	879	874	875	879	874	874	875	871	871	879	874	876	874	874	875	871	879	874	879	874
330	1 vuelta	879	876	874	879	874	879	874	879	876	875	879	873	875	874	874	874	879	876	874	879	876
360	1 vuelta	876	875	876	877	876	877	876	876	875	876	876	876	877	871	876	870	876	875	876	876	875
390	1 vuelta	874	874	877	876	877	876	876	874	874	874	874	876	876	876	876	873	874	874	877	874	874
420	1 vuelta	876	876	875	877	875	877	874	876	876	878	876	871	871	879	874	875	876	876	875	876	876
450	1 vuelta	875	876	874	875	874	875	876	875	876	876	875	879	875	879	879	875	875	876	874	875	876
480	1 vuelta	875	874	876	874	876	874	875	875	874	874	875	877	876	876	877	876	875	874	876	875	874

Promedio	Ensayo 1%	Ensayo 2%	Ensayo 3%	Promedio de ensayos
875,85	99	98	97	98,00
875,66	99	98	97	98,00
875,33	98	98	99	98,33
875,9	97	97	99	97,66
875,47	98	97	99	98,00
874,95	98	97	100	98,33
874,33	98	99	99	98,66
874,57	99	100	100	99,66
875,52	100	99	98	99,00
874,85	99	100	98	99,00
876,09	99	99	99	99,00
875,42	99	100	100	99,66
875,04	98	100	97	98,33
875,47	97	99	99	98,33
875,71	97	100	98	98,33
875,09	97	97	97	97,00

Tabla 34. Prueba de ensayo (valoración de peso). Lote 3

Tiempo en minutos LOTE #1		E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13	E14	E15	E16	E17	E18	E19	E20	E21
30	1 vuelta	874	873	874	874	879	875	879	875	874	879	876	874	879	874	879	875	874	879	875	874	879
60	1 vuelta	870	876	871	876	877	876	877	876	876	876	875	876	877	876	877	876	876	877	876	876	877
90	1 vuelta	873	876	876	877	876	874	876	874	876	874	874	877	876	877	876	874	877	876	874	877	876
120	1 vuelta	875	871	879	875	877	878	877	878	874	876	876	875	877	875	877	878	875	877	878	875	877
150	1 vuelta	879	875	879	874	875	876	875	876	875	875	876	874	875	874	875	876	874	875	876	874	875
180	1 vuelta	877	876	876	876	874	874	874	874	876	875	874	876	874	876	874	874	876	874	874	874	876
210	1 vuelta	876	874	874	875	874	874	874	874	874	874	873	875	874	875	874	874	875	874	874	874	875
240	1 vuelta	877	878	876	877	871	876	871	876	878	870	876	877	871	877	871	876	877	871	876	877	871
270	1 vuelta	875	876	875	876	876	876	876	876	876	873	876	876	876	876	876	876	876	876	876	876	876
300	1 vuelta	874	874	875	871	879	874	879	874	874	875	871	871	879	871	879	874	871	879	874	871	879
330	1 vuelta	874	874	874	879	876	874	879	876	874	879	876	875	879	879	876	874	879	876	874	875	879
360	1 vuelta	871	876	870	876	875	876	876	875	876	876	875	876	876	876	875	876	876	875	876	876	876
390	11 vuelta	876	876	873	874	874	877	874	874	876	874	874	874	874	874	874	877	874	874	877	874	874
420	1 vuelta	879	874	875	876	876	875	876	876	874	876	876	878	876	876	876	875	876	876	875	878	876
450	1 vuelta	879	879	875	875	876	874	875	876	876	875	876	876	875	875	876	874	875	876	874	876	875
480	1 vuelta	876	877	876	875	874	876	875	874	875	875	874	874	875	875	874	876	875	874	876	874	875

Promedio	Ensayo 1%	Ensayo 2%	Ensayo 3%	Promedio de ensayos
875,9	99	100	96	98,00
875,71	100	99	98	99,00
875,52	98	98	97	97,66
876,19	97	97	96	96,66
875,38	97	99	98	98,00
874,95	98	100	96	98,00
874,28	100	99	100	99,66
874,76	99	100	99	99,33
875,76	99	99	100	99,33
874,666	99	98	99	98,33
876,23	98	98	96	97,33
875,23	97	97	99	97,66
874,66	97	97	98	97,33
875,95	100	100	98	99,33
875,61	98	96	98	97,33
875	100	96	98	98,00

Tabla 34. Prueba de disolución. Lote 1

Disolución LOTE#1	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Promedio
30	86	87	86	87	87	87	86,66
60	86	88	86	88	88	88	87,33
90	87	86	87	86	86	86	86,33
120	86	89	89	87	88	88	87,83
150	87	88	88	84	87	87	86,83
180	88	88	86	86	89	89	87,66
210	86	87	85	84	89	87	86,33
240	87	86	89	85	87	85	86,50
270	88	86	87	86	87	87	86,33
300	86	86	86	86	86	86	86,00
330	86	86	87	87	87	88	86,83
360	87	87	88	88	88	89	87,83
390	88	88	86	86	89	87	87,33
420	89	89	89	87	89	89	88,60
450	86	87	87	87	88	86	86,83
480	88	87	86	88	87	88	87,33

Tabla 35. Prueba de disolución. Lote 2

Disolución LOTE#2	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Promedio
30	86	87	87	87	87	87	86,83
60	86	88	88	88	88	88	87,66
90	87	86	86	86	86	86	86,16
120	89	87	88	88	87	87	87,66
150	88	84	87	87	84	88	86,33
180	86	86	89	89	86	86	87
210	85	84	87	87	84	86	85,6
240	89	85	85	85	85	87	86,16
270	87	87	87	87	86	88	87
300	86	86	86	86	86	89	86,5
330	87	88	88	86	87	86	87
360	88	89	89	87	88	88	88,1
390	89	87	87	86	86	87	87
420	89	89	89	87	87	88	88,1
450	88	86	86	88	87	86	86,83
480	87	88	88	86	86	88	87,15

Tabla 36. Prueba de disolución. Lote 3

Disolución LOTE#3	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Promedio
30	89	89	89	87	87	88	88,16
60	88	86	86	88	87	86	86,83
90	87	88	88	86	86	88	87,16
120	89	85	85	85	85	87	86
150	87	87	87	87	86	88	87
180	86	86	86	86	86	89	86,5
210	87	88	88	86	87	86	87
240	86	87	87	87	86	87	89,66
270	86	88	88	88	87	88	87,5
300	87	86	86	86	88	89	87
330	89	87	88	88	86	89	87,33
360	88	84	87	87	86	88	86,66
390	86	86	89	89	87	87	87,33
420	87	89	88	88	88	88	88
450	87	87	89	89	89	89	88,33
480	87	87	89	87	86	89	87,5

Apéndice F para el resultado de comprimido recubierto

El recubrimiento del Naproxeno Sódico 550mg tabletas recubiertas se efectúa desde el método de recubrimiento de película.

A continuación, se detalla el diagrama de las fases operativas



-Preparación del barniz (fase I)

Consistió en la preparación de la solución o suspensión que se aplicarán a los núcleos disolviendo o suspendiendo una sustancia filmógena en un solvente adecuado, en un reactor provisto de sistema de agitación, además de un sistema de calefacción. Se obtienen variables operativas como la velocidad de agitación la cual es constante y homogénea, el tiempo de agitación, la temperatura del barniz y tiempo de conservación antes de su utilización.

Los parámetros de control que se evaluaron fueron las propiedades organolépticas, el aspecto microbiano, la viscosidad, el pH, velocidad de sedimentación y la carga microbiana.

En cuanto a los criterios, la solución filmógena se debe de disolver llevándose a cabo a temperaturas y tiempos de agitación idóneos para la disolución de la sustancia. También, fue oportuno verificar visualmente durante la producción la claridad de la solución antes de añadir otros componentes. Se comprobó experimentalmente en los lotes fabricados las características del barniz y, eventualmente, del producto acabado asignando límites a las variables operativas.

Algunos barnices acuosos para estas películas gastroresistentes requieren la parcial o total solubilización del polímero a determinado pH, si no fuera posible se tienen que limitar las variaciones de pH entre los valores razonablemente restringidos, por ejemplo, de \pm unidades. Además, se tomaron en cuenta las propiedades reológicas de éste para establecer la aceptabilidad de la preparación del barniz. En el caso de que el barniz debiera conservarse durante más de 12 horas a temperatura ambiente o durante más de 24 horas a 4°C, será necesario verificar, en varias muestras, la respuesta específica a la carga microbiana por un periodo determinado igual al máximo tiempo de conservación.

Homogenización del barniz (fase II)

Se trata de la dispersión fina de las sustancias en suspensión (pigmentos) donde la maquinaria utilizada para esta fase son los agitadores de rotor, estator, homogeneizadores de válvula y molinos coloidales. Dentro de las variables operativas por destacar en esta fase se encuentran la velocidad y duración del proceso de homogenización y la regulación del sistema de homogenización. Los parámetros de control evaluados fueron las características organolépticas, así como el aspecto microbiano la viscosidad y la velocidad de sedimentación.

Dentro de los criterios y modalidades de validación se refiere con mayor potencial a la viscosidad recordando que la homogenización produce a menudo alteraciones que pueden ser

irreversibles. Si el grado de dispersión de una o de algunas sustancias en suspensión afectase de manera significativa la sucesiva fase de recubrimiento y/o las características del producto es de suma importancia prever el control del aspecto y un examen microscópico de la suspensión comprobando en más de una muestra de barniz la respuesta a las especificaciones establecidas.

Tabla 37. Parámetros de control de recubrimiento. Lote 1

Parámetros de control de recubrimiento (variables operativas)		
Número de lote: # 1	Especificación	Resultado
Equipo por utilizar	Bombo de recubrimiento MA-5014 Capacidad maxima del bomba:75kg	Verificado Bombo de recubrimiento MA-5014 Capacidad del bombo:71kg
Temperatura del núcleo (barniz)	35±5°C	35±5°C
Velocidad de agitación	4-6rpm	4rpm
Temperatura de tabletas	37°C	37.5°C
Temperatura de entrada de aire	90±5°C	90±5°C
Rotación	3-5rpm	3rpm
Caudal del rociado	15-20ml/min con dos mangueras de 1/2"	16ml/min con dos mangueras de 1/2"
Separación de pistolas	15cm	15cm
Distancia con respecto al lecho	25cm	25cm
Posición con respecto al lecho	Inicio de cascada	Inicio de cascada
Presión de aire en las pistolas	25-40psi	40psi
Cantidad de solución de presellado	NA	NA
Cantidad de solución de recubrimiento	16-17kg	16.87kg
Cantidad de solución de brillo	NA	NA
Parámetros de control		
Características organolépticas	Suspensión homogénea, color azul, libre de partículas extrañas.	Confirmado Suspensión

		homogénea, color azul, libre de partículas extrañas.
Viscosidad	10 cps	10 cps
Velocidad de flujo (bomba ml/min)	0.6ml/min	0.6ml/min
pH de dispersión	4-6	5.5
Velocidad de sedimentación	0.1ml/min	NA

Tabla 38. Parámetros de control de recubrimiento. Lote 2

Parámetros de control de recubrimiento (variables operativas)		
Número de lote: # 2	Especificación	Resultado
Equipo por utilizar	Bombo de recubrimiento MA-5014	Verificado Bombo de recubrimiento MA-5014
Pistolas	Dos en cada bombo	Dos en cada bombo
Temperatura del bombo (barniz)	35±5°C	35±5°C
Velocidad de agitación		
Tiempo de agitación		
Temperatura de entrada de aire	90±5°C	90±5°C
Rotación	3-5rpm	3rpm
Caudal del rociado	15-20ml/min con dos mangueras de 1/2"	16ml/min con dos mangueras de 1/2"
Separación de pistolas	15cm	15cm
Distancia con respecto al lecho	25cm	25cm
Posición con respecto al lecho	Inicio de cascada	Inicio de cascada
Presión de aire en las pistolas	40psi	40psi
Cantidad de solución de presellado	NA	NA
Cantidad de solución de recubrimiento	16-17kg	16.87kg
Cantidad de solución de brillo	NA	NA
Parámetros de control		

Características organolépticas	Suspensión homogénea, color azul, libre de partículas extrañas.	Confirmado Suspensión homogénea, color azul, libre de partículas extrañas.
Aspecto microbiológico	10 cps	10 cps
Viscosidad	0.6ml/min	0.6ml/min
pH de dispersión	4-6	5.5
Velocidad de sedimentación	0.1ml/min	NA

Tabla 39. Parámetros de control de recubrimiento. Lote 3

Parámetros de control de recubrimiento (variables operativas)		
Número de lote: # 3	Especificación	Resultado
Equipo por utilizar	Bombo de recubrimiento MA-5014	Verificado Bombo de recubrimiento MA-5014
Pistolas	Dos en cada bombo	Dos en cada bombo
Temperatura del bombo (barniz)	35±5°C	35±5°C
Velocidad de agitación	Suspensión homogénea, color azul, libre de partículas extrañas.	Confirmado Suspensión homogénea, color azul, libre de partículas extrañas.
Tiempo de agitación	10 cps	10 cps
Temperatura de entrada de aire	0.6ml/min	0.6ml/min
Rotación	4-6	5.5
Caudal del rociado	0.1ml/min	NA
Separación de pistolas	15cm	15cm
Distancia con respecto al lecho	25cm	25cm
Posición con respecto al lecho	Inicio de cascada	Inicio de cascada

Presión de aire en las pistolas	40psi	40psi
Cantidad de solución de presellado	NA	NA
Cantidad de solución de recubrimiento	16-17kg	16.87kg
Cantidad de solución de brillo	NA	NA
Parámetros de control		
Características organolépticas	Suspensión homogénea, color azul, libre de partículas extrañas.	Confirmado Suspensión homogénea, color azul, libre de partículas extrañas.
Aspecto microbiológico	10 cps	10 cps
Viscosidad	0.6ml/min	0.6ml/min
pH de dispersión	4-6	5.5
Velocidad de sedimentación	0.1ml/min	NA

Parámetros de control de las tabletas recubiertas

Características organolépticas: tableta en forma capsular bisectada, bordes lisos, color azul Pantone 286

Peso medio (incremento del peso) tiene un aumento de 20mg

Tiempo de desintegración: menor a 20 minutos (6 tabletas)

Contenido de solvente residual: menor a 500ppm de alcohol etílico. Triplicado para cada tanda

Valoración del principio activo: 90-110%

Presentados los resultados satisfactorios de la validación del proceso con sus parámetros se da por concluida la descripción detallada de los parámetros que se deben incluir en la validación concurrente del proceso de manufactura del fármaco Naproxeno Sódico 550mg tabletas recubiertas en el laboratorio Stein.

Tabla 40. Prueba de peso después de recubrimiento. Lote 1

Lote #1	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	Promedio
tanda 1	890	880	890	885	885	880	887	881	880	881	883,9
tanda 2	890	888	891	888	883	888	881	887	887	879	886,2
tanda 3	888	891	888	878	883	876	889	889	876	878	883,6
tanda 4	881	891	878	879	889	899	887	879	880	879	884,2
tanda 5	890	890	881	886	887	877	881	880	880	880	883,2
tanda 6	890	879	885	881	889	889	878	887	880	881	883,9

Tabla 41. Prueba de peso después de recubrimiento. Lote 2

Lote#2	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	Promedio
tanda 1	881	881	887	886	887	876	887	880	880	881	882,6
tanda 2	882	887	881	880	890	880	881	888	887	880	883,6
tanda 3	882	886	889	880	887	881	889	891	876	879	884
tanda 4	880	886	887	881	876	880	887	891	879	878	882,5
tanda 5	889	884	881	886	879	884	881	890	879	878	883,1
tanda 6	886	885	878	885	879	889	878	879	881	879	881,9

Tabla 41. Prueba de peso después de recubrimiento. Lote 3

Lote #3	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	Promedio
tanda 1	876	875	885	881	885	890	881	871	879	880	880,3
tanda 2	880	880	879	882	881	888	880	882	879	881	881,2
tanda 3	881	880	881	876	879	876	876	882	880	879	879
tanda 4	880	876	876	879	878	899	879	883	879	878	880,7
tanda 5	884	879	887	886	878	877	879	881	878	880	880,9
tanda 6	889	879	881	881	879	876	878	881	880	881	880,5

Tabla 42. Prueba de desintegración después de recubrimiento. Lote 1

Lote#1	d1	d2	d3	d4	d5	d6	Promedio
tanda 1	10	12	11	12	12	12	11,5
tanda 2	11	11	12	11	12,6	12,3	11,65
tanda 3	12	12	12	10	11,4	12,8	11,7
tanda 4	11	12	11	11	11,9	12,5	11,56667
tanda 5	12	11	11	12	11,87	12,1	11,66167
tanda 6	10	12	12	11,5	11,9	12,4	11,63333

Tabla 43. Prueba de desintegración después de recubrimiento. Lote 2

Lote#2	d1	d2	d3	d4	d5	d6	Promedio
tanda 1	10	12	11	12	12	12	11,5
tanda 2	11,5	11,4	12	11,88	12,3	12,6	11,94667
tanda 3	11,2	11,3	12	12	12,4	12,5	11,9
tanda 4	12	12,6	2,5	12,4	11	12	10,41667
tanda 5	12,5	12,4	12,4	11,6	12,44	12	12,22333
tanda 6	12,3	12	12,7	11,4	12,5	11,9	12,13333

Tabla 44. Prueba de desintegración después de recubrimiento. Lote 3

Lote#3	d1	d2	d3	d4	d5	d6	Promedio
tanda 1	11	12	11	11	12	11,79	11,465
tanda 2	10,99	10,98	11,88	11,2	11,7	11,88	11,43833
tanda 3	11,6	11,4	12	12,4	12	12,4	11,96667
tanda 4	11,4	11,9	11,99	12,1	12,1	12,6	12,015
tanda 5	11,5	11,7	11,88	12,3	12,3	12,4	12,01333
tanda 6	11,4	11,7	11,97	11,99	11,88	12,63	11,92833

Tabla 45. Prueba de cantidad de solventes. Lote 1

Cantidad de solvente residuales			
Lote#1	ppm(alcohol etílico)		
	Muestra1	Muestra2	Muestra 3
tanda 1	0	0	0
tanda 2	0	0	0
tanda 3	0	0	0
tanda 4	0	0	0
tanda 5	0	0	0
tanda 6	0	0	0

Tabla 46. Prueba de cantidad de solventes. Lote 2

Cantidad de solvente residuales			
Lote#2	ppm(alcohol etílico)		
	Muestra1	Muestra2	Muestra 3
tanda 1	0	0	0
tanda 2	0	0	0
tanda 3	0	0	0
tanda 4	0	0	0
tanda 5	0	0	0
tanda 6	0	0	0

Tabla 47. Prueba de cantidad de solventes. Lote 3

Cantidad de solvente residuales			
Lote#3	ppm(alcohol etilico)		
	Muestra1	Muestra2	Muestra 3
tanda 1	0	0	0
tanda 2	0	0	0
tanda 3	0	0	0
tanda 4	0	0	0
tanda 5	0	0	0
tanda 6	0	0	0

Tabla 48. Prueba de Valoración del principio activo 90-110%. Lote 1

Valoración del principio activo 90-110														
Lote#1	P1	P2	P3	P4	P5	P5	P6	P7	P8	P9	Ensayo porcentaje	Ensayo 2%	Ensayo 3%	Promedio de ensayos
tanda1	890	880	890	885	885	880	887	881	880	881	99	98	99	98,67
tanda2	890	888	891	888	883	888	881	887	887	879	98	97	97	97,33
tanda3	888	891	888	878	883	876	889	889	876	878	97	98	98	97,67
tanda4	881	891	878	879	889	899	887	879	880	879	96	97	98	97,00
tanda5	890	890	881	886	887	877	881	880	880	880	99	98	97	98,00
tanda6	890	879	885	881	889	889	878	887	880	881	97	98	96	97,00

Tabla 49. Prueba de Valoración del principio activo 90-110%. Lote 2

Valoración del principio activo 90-110														
Lote#2	P1	P2	P3	P4	P5	P5	P6	P7	P8	P9	Ensayo porcentaje	Ensayo 2%	Ensayo 3%	Promedio de ensayos
tanda1	881	881	887	886	887	876	887	880	880	881	98	99	97	98,00
tanda2	882	887	881	880	890	880	881	888	887	880	97	97	98	97,33
tanda3	882	886	889	880	887	881	889	891	876	879	98	99	99	98,67
tanda4	880	886	887	881	876	880	887	891	879	878	99	97	97	97,67
tanda5	889	884	881	886	879	884	881	890	879	878	98	99	98	98,33
tanda6	886	885	878	885	879	889	878	879	881	879	97	99	97	97,67

Tabla 50. Prueba de Valoración del principio activo 90-110%. Lote 3

Valoración del principio activo 90-110														
Lote#2	P1	P2	P3	P4	P5	P5	P6	P7	P8	P9	Ensayo porcentaje	Ensayo 2%	Ensayo 3%	Promedio de ensayos
tanda1	890	880	890	885	885	880	887	881	880	881	98	97	99	98,00
tanda2	890	888	891	888	883	888	881	887	887	879	99	98	99	98,67
tanda3	888	891	888	878	883	876	889	889	876	878	98	98	98	98,00
tanda4	881	891	878	879	889	899	887	879	880	879	97	99	97	97,67
tanda5	890	890	881	886	887	877	881	880	880	880	96	99	98	97,67
tanda6	890	879	885	881	889	889	878	887	880	881	99	97	99	98,33

Tabla 51. Prueba de cálculo del AV de los comprimidos recubiertos. Lote 1

Lote#1	Cálculo del AV para 6 muestras	
Muestra	% Obtenido (VLP)	Cumple
1	98,7	CUMPLE
2	97,3	CUMPLE
3	97,6	CUMPLE
4	97,0	CUMPLE
5	98,0	CUMPLE
6	97,0	CUMPLE
AV	2,5	CUMPLE

Tabla 52. Prueba de cálculo del AV de los comprimidos recubiertos. Lote 2

Lote#2	Cálculo del AV para 6 muestras	
Muestra	% Obtenido (VLP)	Cumple
1	98,0	CUMPLE
2	97,3	CUMPLE
3	98,6	CUMPLE
4	97,0	CUMPLE
5	98,3	CUMPLE
6	97,7	CUMPLE
AV	2,5	CUMPLE

Tabla 53. Prueba de cálculo del AV de los comprimidos recubiertos. Lote 3

Lote#3	Cálculo del AV para 6 muestras	
Muestra	% Obtenido (VLP)	Cumple
1	98,0	CUMPLE
2	98,6	CUMPLE
3	98,0	CUMPLE
4	97,6	CUMPLE
5	97,6	CUMPLE
6	98,3	CUMPLE
AV	2,5	CUMPLE

Tabla 54 Parámetros para el entarimado del producto Naproxeno Sódico 550mg tabletas recubiertas. Para los 3 lotes por desarrollar

Características	Especificación	Resultado
Producto	Naproxeno Sódico 550mg Tabletas recubiertas	
Lote	1	1
Nivel de inspección	II	II
Tipo de plan	Simple	Simple
Se acepta con	5	NA
Se rechaza	6	NA
Equipo por utilizar	EM5009 Blisteadora tiene telecara (detecta cuando está vacío), equipo para determinar la permeabilidad y balanza dinámica	EM5009 Blisteadora tiene telecara (detecta cuando está vacío), equipo para determinar la permeabilidad y balanza dinámica
Temperatura del proceso	20°C	20°C
Verificación de humedad del proceso	54%	54%
Prueba de permeabilidad	Conforme	Conforme
Tiempo total (por lote)	10horas, 50000unidades por hora	10horas, 50000unidades por hora

Tabla 55 Prueba de empaque primario. Lote 1 (C=conforme)

Lote#1	Impresión del blíster	Aspecto del empaque primario	Impresión lote	Fecha elaboración y espira	Verificación de la permeabilidad	Peso del blíster
30min	c	c	c	c	C	c
60min	c	c	c	c	C	c
90min	c	c	c	c	C	c
120min	c	c	c	c	C	c

Tabla 56 Prueba de empaque primario. Lote 2

Lote#2	Impresión del blíster	Aspecto del empaque primario	Impresión lote	Fecha elaboración y espira	Verificación de la permeabilidad	Peso del blíster
30min	c	c	c	c	c	c
60min	c	c	c	c	c	c
90min	c	c	c	c	c	c
120min	c	c	c	c	c	c

Tabla 57 Prueba de empaque primario. Lote 3

Lote#3	Impresión del blíster	Aspecto del empaque primario	Impresión lote	Fecha elaboración y espira	Verificación de la permeabilidad	Peso del blíster
30min	c	c	c	c	c	c
60min	c	c	c	c	c	c
90min	c	c	c	c	c	c
120min	c	c	c	c	c	c

Para la evolución del empaque secundario y terciario, éste proceso es manual trae, con sigo 10 blísteres y cada blíster trae 10 tabletas para un total de 100 tabletas con 4908,65 tabletas y una MIL STD de nivel 2 es usado la letra L con un AQ de 2,5, por consiguiente, con 10 acepto y con 11 tabletas rechazo.

Tabla 58. Prueba de empaque secundario.

Parámetros de control para 100 estuches secundarios					
Lote#1,2 y3	Aspecto del empaque secundario	Peso de las cajas 100±0,5gramos	Lote#1,2 y3	Aspecto del empaque secundario	Peso de las cajas 100±0,5gramos
1	c	99,5	51	C	100,1
2	c	99,7	52	C	99,6
3	c	99,6	53	C	99,5
4	c	99,5	54	C	99,5
5	c	100	55	C	99,7
6	c	100,2	56	C	99,8
7	c	99,8	57	C	99,8
8	c	99,5	58	C	99,8
9	c	99,8	59	C	99,9
10	c	99,6	60	C	99,6
11	c	99,7	61	C	99,6
12	c	99,8	62	C	100
13	c	99,6	63	C	100,1
14	c	99,8	64	C	100,2
15	c	99,7	65	C	100,2
16	c	99,6	66	C	99,9
17	c	99,7	67	C	99,7
18	c	99,8	68	C	99,8
19	c	99,9	69	C	99,9
20	c	99,8	70	C	99,8
21	c	99,7	71	C	99,8
22	c	99,5	72	C	99,7
23	c	99,4	73	C	99,8
24	c	100	74	C	99,9
25	c	100,1	75	C	100,1
26	c	100,2	76	C	100,2
27	c	100	77	C	100,5
28	c	99,99	78	C	100
29	c	100	79	C	99,8

30	c	100,1	80	C	99,6
31	c	100,3	81	C	99,8
32	c	100,5	82	C	99,7
33	c	100	83	C	99,8
34	c	99,8	84	C	99,7
35	c	99,8	85	C	99,9
36	c	99,6	86	C	99,8
37	c	99,7	87	C	99,7
38	c	99,4	88	C	99,8
39	c	99,7	89	C	99,6
40	c	99,6	90	C	100,1
41	c	99,5	91	C	100,3
42	c	100	92	C	99,8
43	c	100,3	93	C	99,7
44	c	100,4	94	C	99,9
45	c	100,5	95	C	99,8
46	c	100,2	96	C	99,7
47	c	99,98	97	C	99,8
49	c	99,68	98	C	99,8
50	c	99,88	99	C	99

Para el empaque terciario que, es aquel que trae 20 cajas con 24 corrugados la muestra de 5 cajas terciarias se aceptan con 0 y se rechaza con 1 corrugado.

Tabla 59. Prueba de empaque terciario.

Prueba para 50 cajas		
Lote#1,2 y3	Peso de las cajas 17,525±0,5g	Aspecto de las cajas
1	17,5	c
2	17,52	c
3	17,5	c
4	17,52	c
5	17,55	c
6	17,5	c
7	17,5	c
8	17,5	c
9	17	c
10	17,5	c
11	17,5	c
12	17,52	c
13	17,6	c
14	17,6	c
15	17,5	c
16	17,5	c
17	17,6	c
18	17,6	c
19	17,4	c
20	17,5	c
21	17,6	c
22	17,5	c
23	17,56	c
24	17,6	c
25	17,4	c
26	17,5	c
27	17,6	c
28	17,6	c
29	17,5	c
30	17,6	c
31	17,5	c

32	17,5	c
33	17,5	c
34	17,5	c
35	17,5	c
36	17,5	c
37	17,6	c
38	17,4	c
39	17,4	c
40	17,5	c
41	17,6	c
42	17,5	c
43	17,4	c
44	17,52	c
45	17,56	c
46	17,6	c
47	17,5	c
48	17,5	c
49	17,6	c
50	17,5	c

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Las conclusiones del trabajo de investigación se presentan como datos finales de la investigación, obteniéndose la información de cierre y finalización. Estas se van a presentar de manera congruente, según el orden desarrollado durante el proyecto en cuanto a los objetivos y preguntas planteadas inicialmente.

Se describieron las pautas que deben incluirse para la validación del proceso de manufactura del fármaco Naproxeno Sódico en el laboratorio Stein, sustrayendo las definiciones y criterios que se establecen necesarios, según la normativa nacional e internacional en cuanto a la industria farmacéutica, específicamente, en parámetros de control para la validación y procesos de manufactura. Se indica que las variables de control de molienda, granulación, preparación de la solución granulante, el secado, la mezcla final, la compresión, el recubrimiento y la calidad de operación son criterios que afectan la calidad de la elaboración concurrente del fármaco realizadas en el laboratorio, por lo cual se debe a los protocolos vistos para su correcto desarrollo.

Se logró un proceso con documentación, evaluándose y verificando de manera continua, trayendo consigo, la precisión al momento de realizar la planificación, aportando la garantía de una transposición de una escala bien conducida, sin dificultad mayor, pero también, aportando la equivalencia del producto industrial, con el utilizado para ensayos clínicos; comprobando así la incidencia e implicación económica de las validaciones en la rentabilidad de las industrias farmacéuticas, mejorando en la logística interna el flujo de fabricación, ajustándose los tiempos de suministros y la espera del flujo real, detectando errores gracias a los indicadores o parámetros de procesos y por supuesto, las exigencias sanitarias.

Luego de finalizar el proceso de fabricación de los tres lotes productivos, los atributos críticos de calidad evaluados, se trataron estadísticamente para verificar su reproducibilidad entre los lotes y comprobar que el grado de variabilidad natural del proceso estuviese controlado desde los parámetros utilizados en la manufactura. Todo esto, se plasmó en un Informe de validación de parámetros de control en conjunto con las conclusiones del estudio.

La validación es un instrumento indispensable para alcanzar el objetivo vital de la industria farmacéutica produciendo medicamentos de las más alta calidad al menor costo posible, La validación de procesos es un concepto fundamental de la garantía de la calidad, y las Buenas prácticas de fabricación actuales. No puede existir un programa eficaz de garantía de la calidad sin un programa de validación.

La validación de procesos se ha venido convirtiendo en una parte integral de los sistemas de gestión de calidad de las empresas al cuidado de la salud. Esto se debe al nivel de confianza que proporciona en los productos al reducir el riesgo en todo sentido al usuario final, obteniéndose el beneficio de que el aseguramiento de la calidad sin un proceso validado, el cual implica tener el proceso de fabricación totalmente entendido y desde un estado de control tener la confianza en la calidad del producto que se fabrica es casi imposible dándose como una discrepancia a lo largo del proceso de validación, teniéndose en cuenta que las GMP y los procesos de validación son conceptos que no pueden ser separados y que son esenciales para el aseguramiento de la calidad. Frecuentemente la validación se incorpora a las prácticas de las empresas para lograr mejorar consistentemente su calidad.

Por otra parte, la reducción de costos; la experiencia muestra que un proceso validado es un proceso más eficiente y en el que se reducen los re-trabajos, los rechazos y los desperdicios. La validación de procesos es fundamentalmente una práctica de buenos negocios ya que al cumplirse con los requerimientos es muy importante, sin embargo, no se debe olvidar que las compañías al final de todo son negocios; la principal razón para la validación de los procesos es el aseguramiento de la calidad, así como la reducción de costos.

No se olvida que el principal objetivo de cualquier proceso validado es asegurar al máximo la calidad, pero sobre todo la seguridad y funcionalidad del producto que se produce, más todo cuando se habla de medicamentos como en este caso

Por consiguiente, la implicación que tiene la validación de procesos se vale de innumerables herramientas de calidad para asegurar que todo el método de validación sea correcto, pero sobre todo, efectivo. En este sentido, cada personal o equipo de validación tiene la opción y responsabilidad de aplicar el método o estrategia que sea más eficaz siempre teniendo en cuenta los principios de buenas prácticas de documentación, fabricación y mejora continua.

La metodología propuesta para la validación del proceso que se describe en este trabajo, resultó ser útil para procesos que llevan mucho tiempo trabajando en planta, de los cuales se pueda obtener información histórica confiable.

Actualmente, la validación de procesos es requisito en las industrias médicas y farmacéuticas; en el futuro, será una herramienta de calidad esencial, al igual que, también, son muchas otras, en los procesos de manufactura de cualquier industria, siguiendo la premisa de que “la calidad de un producto no se controla, se construye durante su proceso de fabricación”.

Finalmente, y en concordancia a los resultados expresados en el informe de validación, se puede concluir que tras efectuar la validación del proceso de fabricación de Naproxeno sódico 550mg tabletas recubiertas se reunió exitosamente la evidencia científica y documentada que demuestra que el proceso está controlado, es estable y que deriva en un producto que cumple sistemáticamente con las especificaciones de calidad definidas por laboratorios Stein; considerando lo anterior, se concluye que el proceso de fabricación cumple con los requerimientos y criterios de aceptación definidos en el protocolo de validación, por ende, el proceso de fabricación se considera validado.

Recomendaciones

Se sugiere evaluar los tiempos de fabricación para no tener detenidos los equipos.

Establecer charlas de capacitación al personal con la finalidad de que reciban entrenamiento continuo haciendo referencia en la importancia de su papel en el sistema de calidad y la importancia de las especificaciones establecidas en la calidad del producto terminado.

Al sector administrativo y gerencial se aconseja mantener una comunicación adecuada con los profesionales que trabajan en el laboratorio, enfatizándose por brindar las necesidades cada área de trabajo.

Teniendo en cuenta las cartas de control, se puede estudiar la estabilidad del proceso, se recomienda llevar en tiempo real del proceso de fabricación de manera que los inspectores puedan observar el comportamiento del proceso y en caso de detectar variaciones sugerir acciones para poderlas eliminar.

Realizar un estudio con otros productos que se fabriquen en la manufacturera mundial farmacéutica con la finalidad de asegurar la calidad de estos, utilizando el presente trabajo como referencia.

Se sugiere al Comité de Validación contar con los equipos necesarios para las calificaciones de la maquinaria y utensilios que posee Stein, así como de los posibles equipos que se proyecten a adquirir.

Se aconseja que, de forma práctica, los estudiantes realicen y apliquen la validación elaborando protocolos para los futuros equipos y los que se encuentran en el Laboratorio de Físicoquímica

REFERENCIAS

Alam (2012), Ley IP, Knight H. Ictericia asociada con naproxeno. *Estados Unidos Engl J Med* 2010; 295: 1201.

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Doktor-Boehringer-Gasse 5-11, 1120 Viena, Austria. sandra.abad@boehringer-ingelheim.com.

Castro M, Gaston S, Pujol M. Validación de métodos analíticos A.E.F.I., Sección catalana; Madrid, 1999.

Day R, Quinn D, Williams K, Handel M, Brooks P. Tejido conectivo y hueso trastornos Trastornos reumáticos. En: Carruthers SG, Hoffman B, Melmon KL, Nierenberg DW, editores. *Farmacología clínica de Melmon y Morrelli*. Cuarto edición. McGraw-Hill, 2000; 645-702.

Documento A.F.I. Gruppo di Studio di tecnica Farmacéutica- Repporto su “La Convalida del proceso productivo” Milano, Febbraio 2001.

Exputec GmbH, Mariahilferstraße 147, 1150 Viena, Austria. thomas.zahel@exputec.com

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos [FEUM]. (2016). Sistema de Ventilación, Calefacción y Acondicionamiento de Aire. México. Editorial de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Fauli I. Trillo; Tratado De Farmacia Galénica; Validación de Procesos y Analítica de Medicamentos; capítulo 7, pg 115-123; Madrid, 1996.

Geubel AP, Sempoux C, Rahier J. Bile duct disorders. *Clin Liver Dis*, London 2003;7:295-309

Goutte F , Guemguem F , Dragan C , Vergnault G , Wehrlé P Departamento de Desarrollo de Procesos e Ingeniería, SkyePharma AG, 51 Eptingerstrasse, CH-4132 Muttenz, Suiza.

Hernández, R, Fernández, C, y Baptista, P. (2014). Metodología de la Investigación. México: Editorial McGraw Hill.

Intedya. (2017). Buenas Prácticas de Manufactura. Recuperado de <http://www.intedya.com/internacional/103/consultoria-buenas-practicas-demanufactura-bpm.html>

J. Catalán ,J. Phys. Chem. B , 113 (2009) , pp. 5951 – 59960

Kaplan-Machlis B, Storyk B. Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2: seguridad y eficacia. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 979-88.

Magalhaes, J. (2015 de Noviembre de 2010). Obtenido de <http://manufacturaesbelta.blog.com/>

Mosquera, J, y Cabrera, L. (2005). Validación y las buenas prácticas de fabricación en la producción de ingredientes farmacéuticos activos no estériles de origen natural. *Revista CENIC. La Habana, Cuba. Volumen 36. Recuperado* <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181220525046>.

Morris JM. (1998) Et al; “Development Pharmaceutics and Process Validation”, *Drug Dev. & Ind. Pharm.* 15 (6-7), 1119-1133.

Nash R.A., (105-107, 1996)”Process Validation for solid Dosage Forms” *Pharm. Tech.* Vol 3.

Nash R.A., (38-39, 1999)”Process Validation: Solid Dosage Forms”, *Drug & Cosmetic Ind.* Vol 129.

OMS. (2011a). Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Control de Calidad. Suiza. Ediciones OMS.

OMS. (2014f). Calificación de Áreas de Almacenamiento de Temperatura Controlada. Suiza. Ediciones OMS.

OMS. (2015c). Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (992), reporte 48. Suiza. Ediciones OMS.

OMS. (2017e). Control de Calidad. Recuperado de <http://www.who.int/about/history/es/>.

OMS. (2017d). Historia de la OMS. Recuperado de <http://www.who.int/about/history/es/>.

Parra, E. (2015). Instalación de equipos aplicando las buenas prácticas de manufactura en la industria farmacéutica.” Lima, Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Recuperado de http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/4150/1/Parra_pf.pdf.

Pepper G. fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Nuevas perspectivas en una clase familiar de drogas *Clínicas de Enfermería en América del Norte*, 2000; 223-44 ..

Reyes O, Blanco, J, y Chao, M. (2014). Metodología de la Investigación Para Cursos en Línea. México, Universidad de Celaya.

RTCA. (2007b). Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica.

Centroamérica

Singh, A, Malviya, S, y Kharia, A. (2014). Demanda de la Facilidad Funcional Farmacéutica: Validación y Calificación de un Sistema HVAC. India. Revista Asiática de Farmacia. IP: 223.30.225.254.

Valdes, L y Hardt, P. (2002). Validación de una Incubadora de Laboratorio. Estados Unidos. (p.1). Revista de Tecnología de la Validación. <http://www.monografias.com/trabajos85/validacion-proceso-industria-farmacéutica/validacion-proceso-industria-farmaceutica.shtml>

Valbuena, J. (2015). Buenas Prácticas para Validar la Instalación de Autoclaves de Calor Húmedo. Zoser, publicación Z0010908.

Valdés, L y Hardt, P. (2002). Validación de una Incubadora de Laboratorio. Estados Unidos. (p.1). Revista de Tecnología de la Validación.

Venkateswara, B, Rasmitha, B, Navaneetha, K y Venkata, K. (2014). Una Revisión de la Calificación de un Autoclave, RMG, FBD, Mezclador de Cono y una Maquinada Tableteadora por Compresión. Turkayamjal, India. Revista de Tendencias Globales en Ciencias Farmacéuticas.

APÉNDICES

Apéndice A resultados del proceso de molino o micronización del principio activo (fase II)

Etapa		Molienda														
Características del proceso		Parámetros de control de molienda: Área Superficial, Perfil Térmico, Análisis Químico														
Equipo a utilizar		Molinio Fitzpatrick MA-1010														
Malla		20														
Posición		Cuchillas al Frente														
Velocidad		Media														
Etapa		Granulación														
Características del proceso		Parámetros de control de granulación: Características organolépticas(color, transparencia, aspecto), Viscosidad, Carga microbiana														
Equipo a utilizar		Granulador mixer MA-2010														
choper		fijo														
aspa		fija														
capacidad máx		100kg														
capacidad mín		carga														
Tiempo de mezcla		1y20h											promedio			
Tiempo de adición del granulat		1,428min											promedio			
Tiempo de amasado		30seg											promedio			
Aspecto del granulado		homogéneo, bien húmedo con pocas pelotas														
Fracción	Fracción	Carga	Tiempo de granulación	Cantidad de aglutinante	Cantidad adicional de aglutinante	Tipo de aglutinante	Altura del Aspesor	Presión de aire entrada	Tiempo de adición	Velocidad de amasado	Uso de aspa	Uso de Shoper	Amperaje	Aspecto del Granulado		
1	58,347	58,347	1,3	22,01	NA	NA	13	2bar	1,44	100rpm	SI	SI	8amp	Granulado optimo, polvo compactado		
2	58,346	58,346	1,3	22,01	NA	NA	13	2bar	1,45	100rpm	SI	SI	8amp			
3	58,346	58,346	1,3	22,01	NA	NA	13	2bar	1,42	100rpm	SI	SI	8amp			
4	58,346	58,346	1,3	22,01	NA	NA	13	2bar	1,44	100rpm	SI	SI	8amp			
5	58,346	58,346	1,3	22,01	NA	NA	13	2bar	1,4	100rpm	SI	SI	8amp			
6	58,346	58,346	1,3	22,01	NA	NA	13	2bar	1,44	100rpm	SI	SI	8amp			
Promedio	58,3461Kg	58,34761Kg	1,30	22,012Kg	NA	NA	13cm	2bar	1,428seg	100rpm	SI	SI	8amp			

Apéndice B del resultado del proceso de mezclado de polvos, granulación y líquidogranulante (fase III)

Etapa		Granulación														
Características del proceso		Parámetros de control de granulación: Características organolépticas(color, transparencia, aspecto), Viscosidad, Carga microbiana														
Equipo a utilizar		Granulador mixer MA-2010														
choper		fijo														
aspa		fija														
capacidad máx		100kg														
capacidad mín		carga														
Tiempo de mezcla		1y15h											promedio			
Tiempo de adición del granula		1,417min											promedio			
Tiempo de amasado		30seg											promedio			
Aspecto del granulado		homogéneo, bien húmedo con pocas pelotas														
Fracción	Fracción	Carga	Tiempo de granulación	Cantidad de aglutinante	Cantidad adicional de aglutinante	Tipo de aglutinante adicional	Altura del Aspesor	Presión de aire entrada al	Tiempo de adición del aglutinante	Velocidad de amasado	Uso de aspa	Uso de Shoper	Amperaje	Aspecto del Granulado	Velocidad de adición	
1	58,9631	58,9631	1,15	22,32	NA	NA	13	2bar	1,42	100rpm	SI	SI	8amp	Granulado optimo, polvo compactado, quebradizo al tomar con las manos	12,948	
2	58,8095	58,8095	1,15	22,32	NA	NA	13	2bar	1,43	100rpm	SI	SI	8amp		12,822	
3	58,915	58,915	1,15	22,32	NA	NA	13	2bar	1,43	100rpm	SI	SI	8amp		12,822	
4	58,961	58,961	1,15	22,32	NA	NA	13	2bar	1,43	100rpm	SI	SI	8amp		12,822	
5	58,909	58,909	1,15	22,32	NA	NA	13	2bar	1,41	100rpm	SI	SI	8amp		13,076	
6	58,911	58,911	1,15	22,32	NA	NA	13	2bar	1,42	100rpm	SI	SI	8amp		12,822	
Promedio	58,919kg	58,919kg	1,15h	22,321kg	NA	NA	13cm	2bar	1,417min/seg	100rpm	SI	SI	8amp		12,8985	

Apéndice C del resultado del proceso de secado (fase VI)

Etapa	Secado											
Características del proceso												
Equipo a utilizar	Horno de Lecho fluido Glatt MA-2000											
	capacidad máx.	100kg										
	capacidad mín.	33kg										
Frecuencia y duración de sacudidas												
Carga												
temp. Entrada	60-70 °C											
temp. Salida	58,055 °C											
t. aire frío	NA	min										
t. aire caliente	2,3	min										
humedad residu 2,7-3,5%												
Consistencia del granulado seco: Quebradizo cuando se toma con la mano												
Fracción	Carga	Tiempo de secado	Temperatura programada	Temperatura de entrada	Temperatura del producto	Temperatura de salida	Abertura del Damper entrada	Abertura del Damper de salida	Presión de sello de canasta	Presión de canasta/cuerpo	Presión de sellos de filtros	Humedad Residual
1	60,598	2,3	70,00	71,91	60,00	60,5	100%	100%	2,41%	37,18	2,44	3,50
2	60,597	2,3	70,00	70,40	66,40	61,75	100%	100%	2,41%	37,30	2,44	2,75
3	60,597	2,3	70,00	70,10	64,32	60,56	100%	100%	2,41%	37,20	2,40	2,89
4	60,597	2,3	70,00	71,71	64,90	58,83	100%	100%	2,41%	37,20	2,40	2,74
5	60,597	2,3	70,00	70,30	63,30	60,1	100%	100%	2,41%	37,21	2,40	2,99
6	60,597	2,3	70,00	71,70	64,20	62,01	100%	100%	2,41%	37,20	2,40	2,76
Promedio	60,597kg	2,30min	70°C	71.02°C	63.8553°C	58.055°C	100%	100%	2,41%	37.20bar	2.4 bar	2.53

Apéndice D del resultado del proceso de mezclado final (fase VIII)

Etapa	Mezcla Final												
Tiempo de mezcla 1	20 min												
Tiempo de mezcla 2	5 min												
Granulometría de la Mezcla Final													
Potencia del Granulado: 90.0%-110% CON DESVIACION ESTANDAR MENOR AL 2%													
Masa granulado													
análisis del granulado													
100													
	Inicial				Final								
Malla	Peso1 (Tara)	Peso2	Diferencia	Porcentaje	Peso1 (Tara)	Peso2	Diferencia	Porcentaje					
10	482,2	482,2	0	0	482,2	482,20	0		area del lado 1 en 3 partes				
20	459,6	475,5	15,9	15,98	469,60	459,50	10,10		area del lado 2 en 3 partes				
30	382,70	399,90	17,20	17,29	393,90	381,70	11,20		POTENCIA DEL GRANULADO				
40	356,30	370,80	14,50	14,57	367,20	357,10	10,90		lado 1	INFERIOR	95,8		
50	250,30	260,10	9,80	9,85	258,00	251,60	7,60			MEDIO	96,7		
60	246,80	253,20	6,40	6,43	255,40	249,70	8,60			SUPERIOR	97,2		
80	248,80	258,20	10,00	10,05	258,20	222,30	9,30		LADO 2	INFERIOR	96,1		
colector	388,60	414,00	26,00	26,13	430,50	153,53	99,60			MEDIO	97,1		
			99,50							SUPERIOR	97,3		
Velocidad	g/cm2*seg												
masa	86,70	g											
tiempo	1,00	min											
diámetro	0,25	pulgadas											
Mezclador V (volteo) MA-1003													
capacidad to	500 kg												
capacidad e	390 kg												
capacidad m	390 kg												
capacidad m	350 kg												
Densidad vertido g/mL													
masa 85 g													
volumen 150 mL													
Densidad aparente g/mL													
masa 85 g													
volumen 116 mL													
												Rendimiento	
												0,57%	
												0,73%	

Apéndice E del resultado del proceso de compresión (fase IX)

Condiciones	Tonelaje	2-2.5	Etapa	COMPRESION			
	Dureza	18-26kp	Equipo utilizado	Tabletera Clit 37 punzones			
	Peso	876mg±22mg		Código			
	Friabilidad	menor de 0.5%	Tabletera Rotativa	MA-4011			
	Altura	5,75-5,89mm	Friabilizador				
	Desintegración	menor de 20 r	Desintegrador				
Descripción: Tableta forma oblonga capsular, núcleo color			Durómetro				
bordes lisos bisectada por una cara, recubierta color celeste			Balanza	038013			
50000 comprimidos x 876=438kg			Punzón	Caplet 5/16"x3/4" bisectado superior			
Hora	Muestra	Peso				Desintegración	Altura
3,20	1	870	19,6	0,03	18,66	13,5	5,98
3,40	2	869	21,5	0,04	18,7	14,2	5,95
4,00	3	863	21,8	0	18,64	13,6	5,84
4,20	4	872	20,7	0,04	18,9	13,7	5,81
4,40	5	868	21,8	0,03	18,4	14	5,90
5,00	6	864	21,6	0,05	18,5	15	5,80
5,20	7	870	20,6	0,06	18,9	17	5,71
5,40	8	870	20,1	0	18,6	12	5,55
6,00	9	864	21,6	0,04	18	11	5,67
6,20	10	868	20,9	0,01	18,6	10	5,84

Apéndice F para el resultado de comprimido recubierto

Lote	50057M17	1										
Tamaño	450	Kg										
Etapa	Recubrimiento											
Equipo	MA 5014											
Pistolas	Dos en cada bombo (cuatro en total)											
	Especificación	Utilizado										
Temp Núcleo	35±5°C	35										
Temp Entrada Aire	90±5°C	90										
Rotación	3-5 rpm	3-may										
Caudal de Rociado	15-20ml/min con dos mangueras de 1/2"	15-20										
Separación Pistolas	15 cm	15cm										
Distancia con respecto al lecho	25 cm	25cm										
Posición con respecto al lecho	Inicio de cascada	nicio de cascada										
Presión de aire en las pistolas	40 psi	40 psi										
Observaciones: Peso promedio 900mg.												
Tanda	Hora	Temperatura de aire °C	Temperatura de las tabletas		Velocidad de flujo		Velocidad de la bomba	Presión de aire	Peso promedio de 10 tabletas		Espesor tabletas	Diámetro de tabletas
1,00	21,30	85,70	39,4	37,9	0,6	0,6	4,6	45	870	873	6,3	19,13
	22,00	85,30	38,7	38,4	0,6	0,6	4,6	45	875	880	6,12	19,1
	0,00	85,50	39,1	38,4	0,7	0,7	6,7	45	883	886	6,14	19,04
	2,00	85,50	34,4	38,4	0,7	0,7	6,7	45	886	890	6,18	19,2
	7,00	88,70	38,5	38,8	0,7	0,7	7,7	45	894	897	6,2	19,35
	7,45	88,70	38,4	39,09	0,7	0,7	7,7	45	905	909	6,14	19,22

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
2,00	7,45	85	39,8	39,09	0,6	0,6	5,3	45	869	860	6,28	19,2
	8,15	89	39,8	39,1	0,7	0,7	6,9	45	874	891	6,17	19,17
	8,45	Paro	Paro	Paro	Paro	Paro	8,5	45	887	892	6,24	19,22
	9,30	89,2	41	39	0,7	0,7	9,3	45	891	898	6,29	19,28
	9,45	82,6	37,7	40	0,7	0,7	9,6	45	897	887	6,35	19,13
	10,45	85	39	38,8	0,7	0,7	9,6	45	869	897	6,12	19,15
	11,45	86	41	39,5	0,7	0,7	9,6	45	870	870	6,12	19,22
3,00	14,30	84,8	42	39	0,6	0,6	8,4	45	875	870	6,09	19,16
	17,15	82,7	40,2	40	0,7	0,6	8,4	45	882	880	6,12	19,5
	20,15	84,7	40,8	39,15	0,7	0,6	8,4	45	888	859	6,05	19,5
	21,15	76,2	40,5	40,2	0,7	0,7	8,4	45	895	880	6,12	19,22
	22,30	83,9	40,2	40,2	0,7	0,6	8,4	45	898	891	6,07	19,2
4,00	3,00	75,8	40,2	40,9	0,6	0,7	6,9	45	868	870	6,13	19,24
	4,00	83,4	39,5	39,4	0,7	0,7	8,4	45	873	872	6,09	19,09
	5,00	79	40	39,5	0,7	0,7	8,4	45	880	886	6,25	19,15
5,00	5,15	83	41	39,9	0,6	0,7	8,6	45	890	885	6,2	19,2
	6,00	84,1	39,5	38,9	0,7	0,6	8,6	45	870	860	6,14	19,16
	6,20	82,3	38,7	40,1	0,7	0,6	8,6	45	875	865	6,07	19,24
	6,00	80,4	36,4	38,4	0,6	0,6	8,7	45	882	886	6,2	19,06
6,00	6,40	81,3	40,2	38,4	0,7	0,7	6,7	45	891	894	6,22	19,16
	7,00	84,3	36,5	37,5	0,6	0,7	6,7	45	868	897	6,16	19,14
	8,00	83	38,1	39,2	0,6	0,6	6,7	45	894	888	6,45	19,19