

*Capítulo 4:*

## DESARROLLO FARMACOTÉCNICO (II): FASE DE FORMULACIÓN Y COMPATIBILIDAD

### 4.1 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN

Habitualmente las actividades de desarrollo de un producto suelen dividirse en dos grupos, el desarrollo de la formulación y el desarrollo del proceso de elaboración, aunque se llevan a cabo a la vez.

Tras el estudio preliminar de las características físico-químicas del principio activo (solubilidad, polimorfismo, granulometría, impurezas...) llamada fase de preformulación (ver capítulo 2 de esta memoria) empieza la fase de formulación, es decir los estudios exigidos para que de la combinación entre principio activo y excipientes resulte un producto con las características requeridas. En este apartado se incluirán todas las pruebas de compatibilidad principio activo - excipiente y el efecto de la formulación sobre la disolución "in vitro". La fórmula desarrollada partía de una fórmula tipo (tabla 1) para una granulación vía húmeda (apuntes Farmacia Galénica Especial **(1)**, 1989, Dr. R. Salazar), ya que el paracetamol polvo "per se" presenta una compresibilidad difícil y un comportamiento reológico medio y suele presentar problemas de exfoliación de los comprimidos **(2)** (debido al aire atrapado o por las propias características del producto pulverulento: tamaño, forma, densidad y superficie). La mayor parte de la bibliografía tradicional reseña la necesidad de una granulación previa para obtener comprimidos de paracetamol **(3-6)** o el uso de paracetamol pretratado para compresión directa **(7, 8)**, adoptándose la

primera opción ya que por tratarse de una formulación para su aplicación en el laboratorio de prácticas de la asignatura Farmacia Galénica II, interesaba introducir el máximo de equipos farmacotécnicos en un mínimo de sesiones prácticas, con lo cual se escogió la vía húmeda para la fabricación de los comprimidos.

PRINCIPIO ACTIVO	Paracetamol
DILUYENTE	Almidón
DISGREGANTE	No especificado
AGLUTINANTE	Engrudo almidón
ANTIADHERENTE	Talco
LUBRICANTE	Estearato magnésico

*Tabla 1: Fórmula cualitativa de un comprimido.*

Además, se consideró más interesante esta vía sobre la seca o compresión directa, ya que es el método que proporciona mejores características de fluidez y compactabilidad para principios activos que estén en alta proporción en la fórmula y que presenten características de fluidez y cohesión pobres. Este punto resulta altamente interesante con el fin de que se reduzcan al máximo las variabilidades debidas a la materia prima (en la compresión directa la calidad de la materia prima y de los excipientes es vital para las características finales de la mezcla a comprimir). El objetivo de la granulación húmeda es, además de incrementar el tamaño para evitar las propiedades electrostáticas negativas de una mezcla de polvo seco, mejorar la cohesión, flujo y densidad y prevenir la segregación de los materiales de partida durante el proceso. El proceso de granulación se reconoce por su complejidad debido a las muchas variables que pueden intervenir en él. Las propiedades del granulado son muy importantes para la calidad final del producto (**9**, **10**). Desde un punto de vista económico los excipientes para compresión directa son más caros (teniendo en cuenta que será un producto del que se deberán fabricar alrededor de 100 lotes al año); interesa utilizar sustancias lo más económicas posible. Desde un punto de vista de seguridad del operador las sustancias deberán ser lo más inocuas posible, no utilizar si es posible disolventes no acuosos (utilizar preferentemente agua) y evitar la producción de polvo (el proceso de granulación vía húmeda es menos pulverulento frente al resto de granulaciones). Y sobre todo el método de granulación húmeda asegura que si falla algún paso o se comete algún error u ocurre alguna incidencia de elaboración, sea viable solventarla sobre la marcha sin malograr el proceso de elaboración o la práctica en sí misma.

Se utilizaron como excipientes los tradicionales a fin de evitar problemas y variabilidades que dificultasen su modelización posterior, con lo cual se obtuvo la fórmula, la cual sufrió diversos ajustes para determinar los porcentajes finales:

	FÓRMULA	CONTENIDO
PRINCIPIO ACTIVO	Paracetamol	150 mg
DILUYENTE	Celulosa microcristalina tipo Avicel® PH 101	100 mg
DISGREGANTE	Almidón de maíz	80 mg
AGLUTINANTE	Almidón de maíz	10 mg
ANTIADHERENTE	Talco	8 mg
LUBRICANTE	Estearato magnésico	2 mg

Tabla 2: Fórmula cuantitativa definitiva de un comprimido.

FLUJO DE FABRICACIÓN (esquema, en el capítulo 2), en cuanto al procedimiento de elaboración, también sufrió modificaciones al completarse la validación se ajustaron los parámetros a los mínimos seguros que son los que se citan a continuación:

- ❶. Tamizado de los excipientes y principio activo por un tamiz con una malla de 0,4 mm de luz.
- ❷. Mezclado en bombo en “V” (10 minutos).
- ❸. Preparación solución aglutinante: desleir el almidón en agua fría mediante agitación, calentar hasta 70-80 °C, enfriar con agitación hasta temperatura ambiente.
- ❹. Amasado: 20 minutos.
- ❺. Granulación húmeda por tamiz de Ø 2 mm.
- ❻. Secado: 18- 20 horas en estufa de bandejas.
- ❼. Tamizado: excipientes extragranulares (por tamiz de Ø 0,4 mm) y granulado seco (por tamiz de Ø 1mm).
- ❽. Mezclado en bombo “V” 10 minutos.
- ❾. Compresión en máquina excéntrica Bonals.

Analizando de forma pormenorizada la fórmula y sus componentes y funciones, puede deducirse a priori que las malas características de viscoelasticidad del principio activo paracetamol son solventadas por la formulación, al incorporar como diluyentes al Avicel PH101, con una excelente capacidad de compresibilidad (5 sobre escala de 5) y una capacidad de disgregación pobre o media (2 sobre 5) (11-12) combinado con el almidón que presenta una compresibilidad pobre (2 sobre 5) y una disgregabilidad alta (4

sobre 5). Esta mezcla [paracetamol: avicel: almidón] en proporción [1,5 : 0,6 : 0,4] es de esperar que confiera unas propiedades adecuadas al granulado.

La mezcla se aglutina por malaxadora mediante el engrudo de almidón (al 6%) ya que interesa que los comprimidos tengan una disgregación rápida **(13)** por su calidad de analgésicos. En la segunda fase se incorpora más almidón de maíz como disgregante extragranular; las partículas del almidón desintegrante se hinchan en presencia de líquidos a 38 °C y la presión de solvatación que se crea es tan grande que destruye las tramas internas formadas en la aglutinación, provocando la desintegración del comprimido. Además el almidón, a su vez, contribuye a la formulación como deslizante y antiadherente. Para mantener una buena capacidad de flujo de la mezcla se vuelve a adicionar Avicel PH101, que actuará como deslizante, mientras que el talco actuará como antiadherente y el estearato magnésico como lubricante. Respecto al agua, se considera que el agua residual será de alrededor del 2-5%.

PARTE 1ª: GRANULACIÓN HÚMEDA % Fórmula mg/ comp

PRINCIPIO ACTIVO	Paracetamol	42,85 %	150 mg
DILUYENTE	Avicel PH 101	17,14 %	60 mg
DISGREGANTE intragranular	Almidón de maíz	11,43 %	40 mg
AGLUTINANTE	Almidón de maíz <sup>1</sup>	2,89 %	10 mg

PARTE 2ª: GRANULACIÓN SECA Y COMPRESIÓN % Fórmula mg/ comp

DILUYENTE / DISGREGANTE	Avicel PH 101	11,43 %	40 mg
DISGREGANTE extragranular / DESLIZANTE	Almidón de maíz	11,43 %	40 mg
ANTIADHERENTE	Talco	2,29 %	8 mg
LUBRICANTE	Estearato magnésico	0,57 %	2 mg

Tabla 3: Ingredientes separados por fases de fabricación.

De la fabricación de tres lotes de comprimidos según la técnica y formulación indicadas, se concluye que es una fórmula robusta desde un punto de vista del laboratorio farmacotécnico, ya que proporciona poca variabilidad de los parámetros galénicos de calidad de la forma farmacéutica (dureza, peso, riqueza, disgregación y disolución) y una disgregación inmediata. Se adjuntan certificados de análisis de los lotes de laboratorio experimentales fabricados (anexados al final del capítulo), en donde pueden observarse los correctos resultados experimentales obtenidos.

<sup>1</sup> Engrudo de almidón diluido (6%)

### **4.1.1 ANÁLISIS Y ENSAYOS DE CALIDAD**

Para el análisis de las muestras elaboradas en los lotes piloto se redactó la documentación de análisis, estando formada por la ficha de análisis (**Fitxa d'anàlisi**), la hoja de análisis (**Full d'anàlisi**) y el certificado de análisis (**Certificat d'anàlisi**), documentos redactados según los preceptos de las monografías oficiales, siendo el orden de consulta y criterio aplicado, en primer lugar la Real Farmacopea Española (RFE 1997), en segundo la Farmacopea Europea (Ph Eur) y en tercer lugar la Farmacopea norteamericana (USP24).

Todos los documentos anteriores están siendo aplicados en las prácticas de la asignatura Farmàcia Galènica III, y se adjuntan en su formato definitivo como anexos en el capítulo 7. Los certificados de análisis de los lotes fabricados también se adjuntan al final.

### **4.2 ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DE EXCIPIENTES DE PARACETAMOL**

En la actualidad existen diferentes tipos de estudios (**14, 15, 16**) para obtener información sobre las interacciones entre principio activo y excipiente<sup>2</sup>:

#### ☒ Diseño factorial $2^{n-1}$

Es un tratamiento estadístico de los resultados obtenidos de un número estipulado de mezclas, en función de los n factores (es decir de los n excipientes); si están toman el valor de 1 y si no están tomarán el valor 0.

#### ☒ Diseño factorial de Placket y Burmann

La diferencia con el anterior método es que a los factores además de los excipientes se suman tres más que no son excipientes; con ello se crea una matriz de mezclas más compleja.

#### ☒ Mezclas binarias

Se mezcla el principio activo y un único excipiente y se ensaya en las diferentes condiciones que pueden influir en la estabilidad del principio activo tales como T<sup>a</sup>, HR%, oxidación, luz.

Una vez determinada la fórmula y el método de elaboración se efectúa un estudio de compatibilidad de

---

<sup>2</sup> Algunas de las técnicas estadísticas enumeradas en capítulos anteriores también son aplicables a los estudios de compatibilidad.

principio activo-excipientes, con mezclas binarias para comprobar la disponibilidad in vitro de las sustancias y si existen interacciones con el principio activo. La estabilidad física y química de una mezcla binaria entre un excipiente y el principio activo, tras ser almacenada durante un tiempo a unas determinadas condiciones forzadas, dará idea de la compatibilidad y en último término de la estabilidad de la fórmula.

De los excipientes se obtienen los espectros UV-VIS para comprobar si absorbe en la longitud de onda 244 nm (figura 1, 2, 3 y 4).

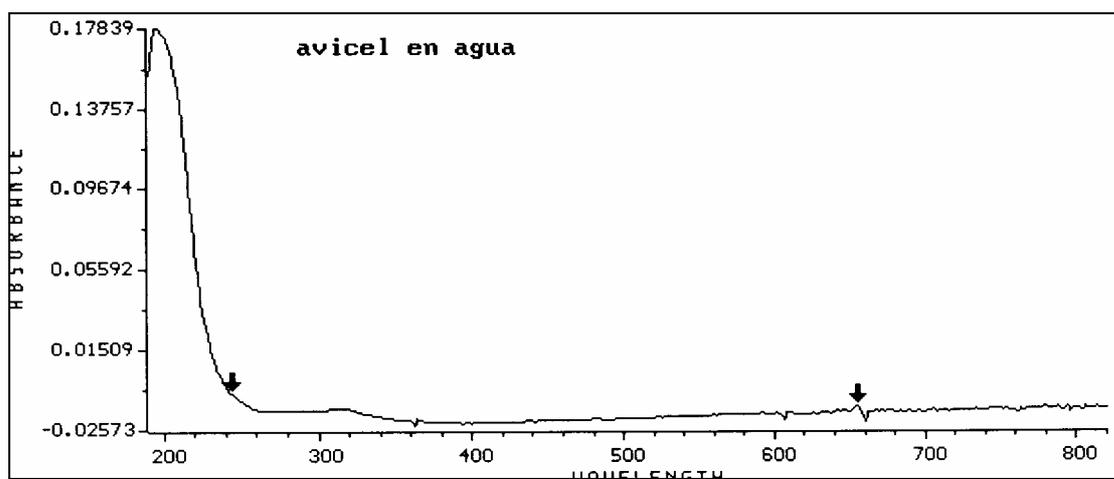


Figura 1: Espectro UV-VIS del Avicel materia prima.

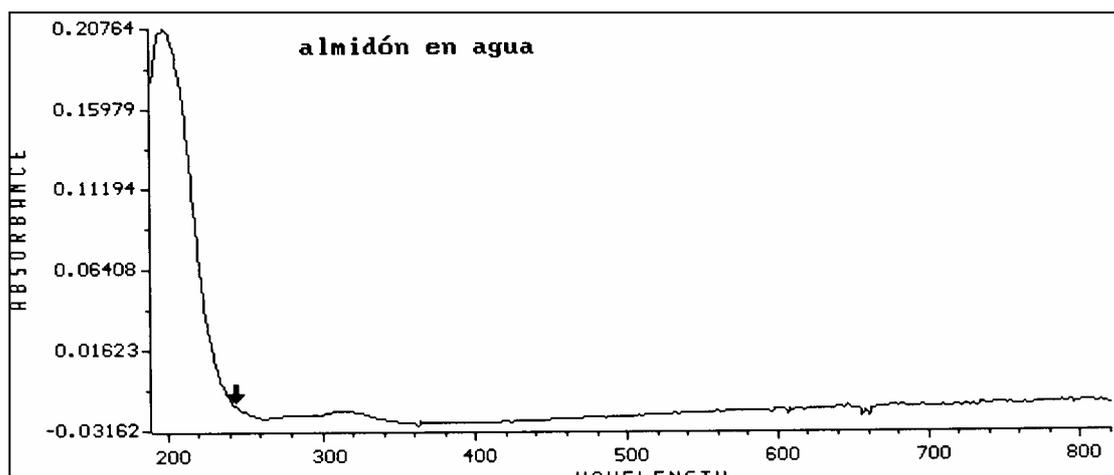


Figura 2: Espectro UV-VIS del Almidón materia prima.

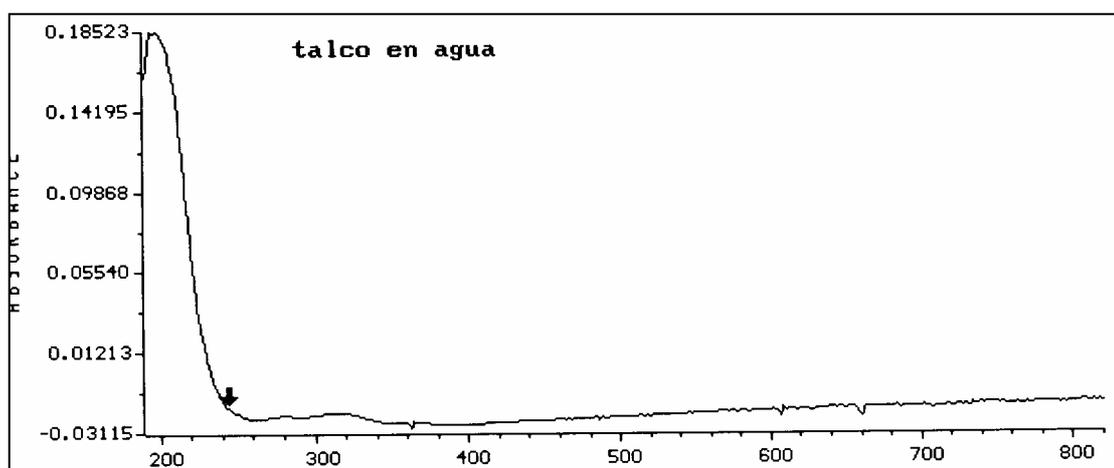


Figura 3: Espectro UV-VIS del Talco materia prima.

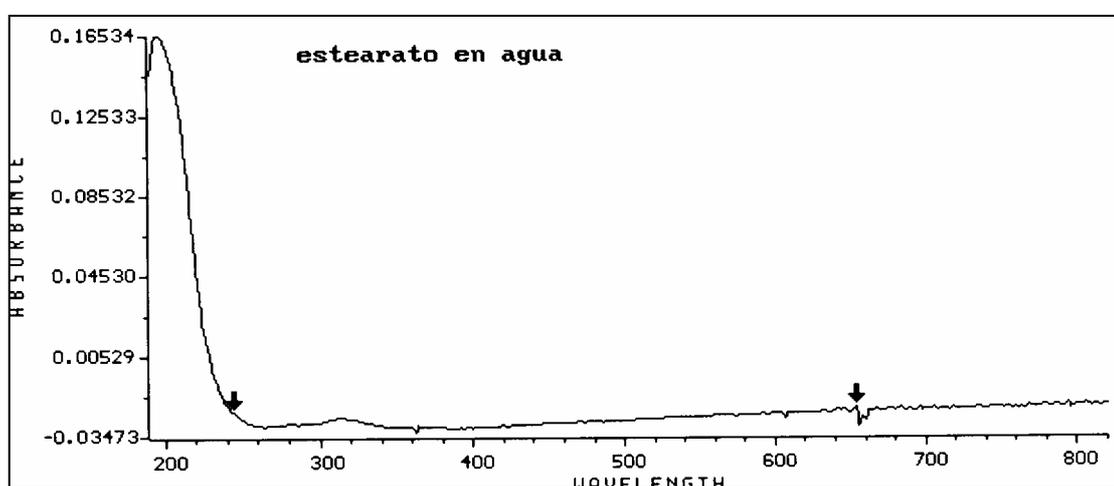


Figura 4: Espectro UV-VIS del Estearato Mg materia prima.

Se preparan las mezclas binarias por dilución progresiva de los polvos (según tablas anexas), en dos proporciones diferentes 1:1 y 1:10; se preparan por duplicado las mezclas y se acondicionan en viales de vidrio topacio (T) y blancos o transparentes (B) para estudiar el efecto de la luz en sólido y se cierran herméticamente. Se determina la absorbancia inicial por triplicado (tres alícuotas) de dos pesos diferentes de cada una de las mezclas binarias preparadas y se determina el porcentaje de paracetamol en la muestra. Los resultados experimentales de los valores iniciales de paracetamol en cada mezcla obtenidos mediante espectrofotometría UV/VIS, se indican en los cuadros 1, 2, 3 y 4.

ALMIDÓN MUESTRAS DE ENSAYO				
PROPORCIÓN	T <sup>a</sup>	HR %	VIAL	% paracetamol
1/1	25	-	B	62,4%
1/10	25	-	B	13,4%
1/1	25	-	T	62,4%
1/10	25	-	T	13,4%
1/1	30	60	B	62,4%
1/10	30	60	B	14,3%
1/1	30	60	T	62,0%
1/10	30	60	T	14,3%
1/1	40	75	B	61,5%
1/10	40	75	B	14,3%
1/1	40	75	T	62,4%
1/10	40	75	T	14,3%
1/1	55	-	B	62,2%
1/10	55	-	B	14,3%
1/1	55	-	T	62,5%
1/10	55	-	T	14,3%

*Cuadro 1: Mezclas preparadas de almidón de maíz; paracetamol.*

AVICEL MUESTRAS DE ENSAYO				
PROPORCIÓN	T <sup>a</sup>	HR%	VIAL	% paracetamol
1/1	25	-	B	60,1%
1/10	25	-	B	13,1%
1/1	25	-	T	60,0%
1/10	25	-	T	13,0%
1/1	30	60	B	60,0%
1/10	30	60	B	13,0%
1/1	30	60	T	59,6%
1/10	30	60	T	13,0%
1/1	40	75	B	59,8%
1/10	40	75	B	13,0%
1/1	40	75	T	60,0%
1/10	40	75	T	13,0%
1/1	55	-	B	60,0%
1/10	55	-	B	13,0%
1/1	55	-	T	60,0%
1/10	55	-	T	13,0%

*Cuadro 2: Mezclas preparadas de avicel; paracetamol.*

TALCO MUESTRAS DE ENSAYO				
PROPORCIÓN	T <sup>a</sup>	HR %	VIAL	% paracetamol
1/1	25	-	B	95,0%
1/10	25	-	B	64,4%
1/1	25	-	T	94,6%
1/10	25	-	T	65,2%
1/1	30	60	B	95,0%
1/10	30	60	B	64,4%
1/1	30	60	T	94,9%
1/10	30	60	T	64,9%
1/1	40	75	B	94,6%
1/10	40	75	B	64,7%
1/1	40	75	T	94,9%
1/10	40	75	T	65,0%
1/1	55	-	B	94,9%
1/10	55	-	B	65,2%
1/1	55	-	T	94,3%
1/10	55	-	T	65,2%

Cuadro 3: Mezclas preparadas de talco: paracetamol.

ESTEARATO MAGNÉSICO MUESTRAS DE ENSAYO				
PROPORCIÓN	T <sup>a</sup>	HR%	VIAL	% paracetamol
1/1	25	-	B	98,6%
1/10	25	-	B	88,4%
1/1	25	-	T	98,7%
1/10	25	-	T	88,0%
1/1	30	60	B	98,7%
1/10	30	60	B	85,7%
1/1	30	60	T	98,7%
1/10	30	60	T	87,8%
1/1	40	75	B	98,7%
1/10	40	75	B	88,2%
1/1	40	75	T	98,4%
1/10	40	75	T	88,2%
1/1	55	-	B	98,7%
1/10	55	-	B	88,0%
1/1	55	-	T	98,7%
1/10	55	-	T	88,2%

Cuadro 4: Mezclas preparadas de estearato magnésico: paracetamol.

Estos parámetros se compararán con las muestras analizadas a los tiempos de análisis (1 y 3 meses), después de haberlas mantenido en las condiciones ambientales controladas previstas de temperatura y humedad relativa:

\* Ambiente (25°C y 60% HR)

\* 30°C / 60% HR

\* 40°C / 75% HR

\* 55°C

Transcurrido el primer tiempo especificado, las muestras se analizan por el método espectrofotométrico (ya que presenta la ventaja de ser muy rápido y preciso para una tarea de análisis rutinaria) utilizando agua desionizada como medio de disolución a  $\lambda = 244$  nm y observadas comparativamente con la muestra control (temperatura ambiente a tiempo real). En las muestras con resultado espectrofotométrico dudoso (bajo o alto) se practica un ensayo de valoración HPLC con el cual es posible determinar además del % de paracetamol, la impureza p-aminofenol en la misma inyección; mientras que para la otra impureza (4-cloroanilida) al no ser posible determinarla por HPLC, se preparará una placa de cromatografía en capa fina (CCF), frente a patrones certificados de impurezas y materia prima.

El segundo análisis (sobre los tres meses) se hará directamente por HPLC ya que en este caso interesa detectar trazas de productos de degradación; para ello si aparecen señales anómalas se harán placas cromatográficas en capa fina para determinar la identidad de las mismas.

## **4.2.1 MÉTODOS ANALÍTICOS PARA EL ANÁLISIS**

### **4.2.1.1 ENSAYO ESPECTROFOTOMÉTRICO:**

Se preparan las muestras para analizar de la siguiente manera: se toma la cantidad de mezcla necesaria para obtener una concentración de 12 µg/ml en paracetamol (en la proporción 1/1), es decir los siguientes pesos totales:

PROPORCIÓN	P+ AVICEL (mg)	P + ALMIDÓN (mg)	P + ESTEARATO Mg (mg)	P + TALCO (mg)
1/1	250	240	152	158
1/10	1150	1050	170	230

Los pesos aproximados de cada mezcla (exactamente pesados) se disuelven en aproximadamente 150 ml de agua en matraz aforado de 200 ml y se someten durante 10 minutos a ultrasonidos, a continuación se enrasa a 200 ml con agua y del matraz se toman 2 ml que se llevan a 100 ml. De esta segunda solución se lee la absorbancia frente al blanco de agua desionizada a  $\lambda = 244$  nm; la lectura se extrapola en la recta patrón utilizada para demostrar el parámetro linealidad (ver capítulo validación analítica).

Equipo: Hewlett Packard Vectra 286/12 (8452A Diode Array).

#### **4.2.1.2 ENSAYO POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA PRESIÓN (HPLC):**

Se preparan las muestras de la siguiente manera: se toma la cantidad de mezcla necesaria para obtener una concentración de 120  $\mu\text{g/ml}$  en paracetamol, es decir:

PROPORCIÓN	P+ AVICEL (mg)	P + ALMIDÓN (mg)	P + ESTEARATO Mg (mg)	P + TALCO (mg)
1/1	41.6	40	25.3	26.3
1/10	191.7	175	28.3	38.3

Los pesos aproximados de cada mezcla (exactamente pesados) se disuelven en agua en un matraz de 100 ml y someten durante 10 minutos al ultrasonidos (para su disolución) y se enrasa a 100 ml. De esta solución se preparan los viales, que se valoran y se extrapola su concentración frente al área y concentración de un patrón de paracetamol. Para las impurezas se preparan soluciones patrón de alta concentración para identificarlas (en caso de salir señal) en las muestras problema.

**Equipo cromatográfico:** Cromatógrafo 1100 HP compuesto por:

→ Desgasificador on line G1322 A

→ Horno de columnas 79856 A

→ Bomba cuaternaria 1311 A

→ Inyector automático 1313 A

→ Detector UV 1314 A

→ Integrador 3395 A.

#### **Condiciones cromatográficas:**

→ Columna Hypersil ODS-5 $\mu$ m 200\* 4,6 mm (n° 17/ SDM)

→ Flujo: 0,6 ml / min

→ Temperatura: 40 °C

→ Detector UV: 283 nm

→ Volumen de inyección: 15  $\mu$ l

→ Stop time: 10,00 minutos

→ Mezcla de elución: metanol: solución reguladora fosfato pH 4,20  $\pm$  0,05 (25:75).

#### **4.2.1.3 ENSAYO CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF).**

Solvente de desarrollo: se prepara unos 100 ml de mezcla 4:1 de cloroformo y acetona y se deposita cantidad suficiente del solvente en la cámara de desarrollo para que cubra 1 cm. Se tapa la cámara y se deja en reposo durante 1 hora.

Placa cromatográfica: Silicagel 60 F<sub>254</sub>, 20 \* 20 cm.

Preparación patrones:

❶ Se pesan 100 mg de paracetamol y se diluyen con metanol en matraz aforado de 10 ml (**solución 1**).

❷ Se pesan 120 mg de p-aminofenol y se diluyen con metanol en matraz aforado de 10 ml (**solución 2**).

- ③ Se pesan 120 mg de 4-cloroanilina y se diluyen con metanol en matraz aforado de 10 ml (**solución 3**).
- ④ Se pesan 5 mg de 4-cloroanilina y se diluyen con metanol en matraz aforado de 100 ml (**solución 4**).
- ⑤ Preparación muestra: Se pesa cantidad suficiente de muestra a ensayar para obtener una solución de 10-12 mg/ ml de paracetamol en metanol y se lleva a ultrasonidos durante 10 minutos para su completa disolución (**solución 5**).
- ⑥ Se prepara una solución con 250 mg de 4-cloroanilina y 100 mg de paracetamol y se llevan a 100 ml con metanol (**solución 6**).

Procedimiento: Preparar la placa de Silicagel, marcando 4 puntos a 2 cm del borde inferior de la placa y separados unos 3,5 cm entre sí. Aplicar separadamente en la placa y por el siguiente orden:

⇒ 40 µl de la solución 1 (patrón de paracetamol)

⇒ 40 µl de la solución 2 (patrón de p-aminofenol)

⇒ 40 µl de la solución 3 (patrón de 4-cloroanilina)

⇒ 200 µl de la solución problema (solución 5)

⇒ 40 µl de la solución 6 (mezcla de 2 patrones: paracetamol y 4-cloroanilina)

⇒ 40 µl de la solución 4 (patrón de 4-cloroanilina diluido 0,005%)

Se introduce la placa verticalmente en la cámara saturada con el solvente de desarrollo, se tapa y se deja desarrollar hasta unos 14 cm por encima de la línea de aplicación, previamente marcada.

**Revelado:** Se deseca la placa en una corriente de aire caliente hasta que el disolvente se haya evaporado y se examina en un revelador de UV 254 nm. Si aparece una mancha correspondiente a la 4-cloroacetanilida en el cromatograma de la solución problema (solución 5) no debe ser más intensa que la obtenida con la solución patrón 4.

Cualquier mancha diferente de la principal o la correspondiente a la cloroacetanilida, en el cromatograma de la solución 5, no será más intensa que la de la solución 4. El ensayo sólo será válido si la solución 6 da 2 manchas bien separadas (correspondientes a la 4-cloroanilida y al paracetamol), teniendo el paracetamol el Rf más bajo.

### **4.3. RESULTADOS OBTENIDOS PARA EL PRIMER MES**

En cuanto a los resultados obtenidos (correspondientes al mes 1) se han resumido en las siguientes tablas, para cada excipiente:

ALMIDÓN						
VIAL			MUESTRA 1 (media de 3 alícuotas)	MUESTRA 2 (media de 3 alícuotas)	PROMEDIO	ASPECTO
1/1	INICIO	B	100,40	102,02	101,21	Correcto
1/10	INICIO	B	100,50	96,74	98,62	Correcto
1/1	30	B	96,49	96,50	96,49	Correcto
1/10	30	B	97,56	98,70	98,13	Correcto
1/1	30	T	101,20	99,20	100,20	Correcto
1/10	30	T	98,15	99,00	98,58	Correcto
1/1	40	B	98,25	99,01	98,63	Correcto
1/10	40	B	100,90	102,50	101,70	Correcto
1/1	40	T	98,00	98,62	98,31	Correcto
1/10	40	T	99,25	99,56	99,41	Correcto
1/1	55	B	101,00	102,14	101,55	Correcto
1/10	55	B	101,50	101,70	101,60	Correcto
1/1	55	T	100,90	100,85	100,88	Correcto
1/10	55	T	91,50	93,20	92,35	Correcto
1/1	25	B	100,45	100,00	100,23	Correcto
1/10	25	B	99,96	100,00	99,98	Correcto
1/1	25	T	100,95	102,10	101,53	Correcto
1/10	25	T	99,56	100,90	100,23	Correcto

*Cuadro 5: Resultados de compatibilidad para las mezclas almidón de maíz-paracetamol.*

A partir de los resultados obtenidos para un mes de estabilidad, puede observarse que en el caso de almidón, la compatibilidad almidón - paracetamol en el primer mes está demostrada para temperaturas bajas (25 °C, 30 °C y 40 °C) ya que todas las muestras ensayadas están dentro de especificaciones. Ante los resultados de 55 °C no puede afirmarse lo mismo ya que la mezcla en proporción 1/10 T presenta una recuperación de tan sólo un 92,35%, frente al vial 1/10 B que se recupera en un 101,6 %, con lo cual no parece que realmente sea un problema de degradación, sino de falta de homogeneidad de la muestra o que debido a la higroscopicidad del almidón haya absorbido agua y por ello resulta una recuperación de paracetamol tan baja, ya que la cromatografía por HPLC y en capa fina realizadas no reveló más sustancias de degradación (figuras 5 y 6). No obstante, estos resultados serán confirmados con los del tercer mes.

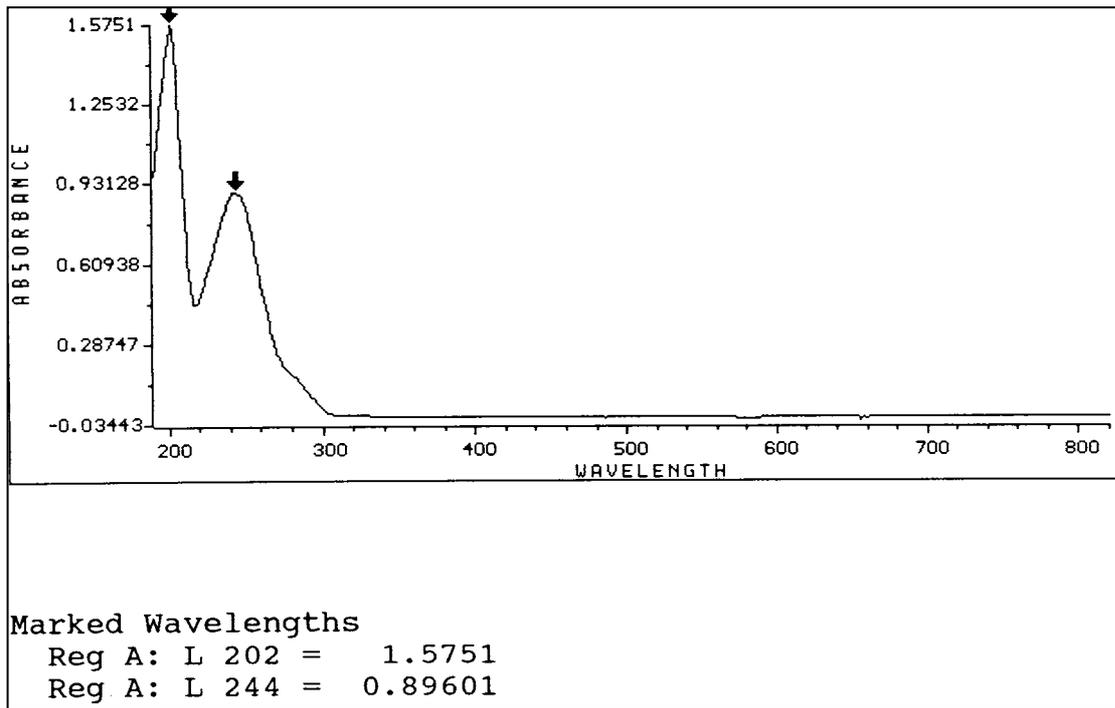


Figura 5 : Espectro de absorción de la muestra ALMIDÓN 1/1 40 °C (B).

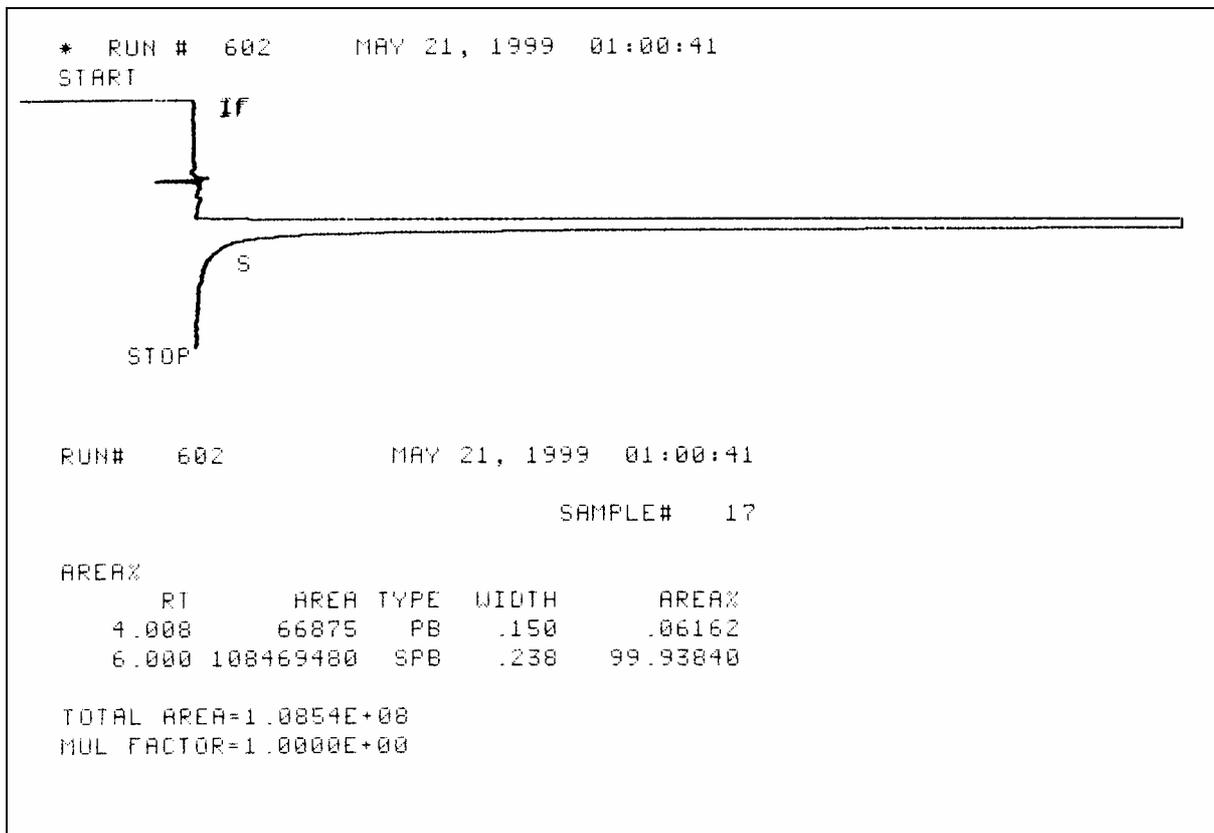


Figura 6: Cromatograma de la muestra ALMIDÓN 1/10 40 °C (B)

AVICEL						
VIAL			MUESTRA 1 (media de 3 alícuotas)	MUESTRA 2 (media de 3 alícuotas)	PROMEDIO	ASPECTO
1/1	INICIO	B	99,29	96,00	97,64	Correcto
1/10	INICIO	B	102,60	100,60	101,60	Correcto
1/1	30	B	100,72	100,40	100,56	Correcto
1/10	30	B	100,00	100,96	100,48	Correcto
1/1	30	T	99,56	97,54	98,55	Correcto
1/10	30	T	96,40	96,52	96,46	Correcto
1/1	40	B	99,53	97,45	98,49	Correcto
1/10	40	B	98,00	99,90	98,95	Correcto
1/1	40	T	98,96	101,85	100,41	Correcto
1/10	40	T	85,06	88,00	86,53	Correcto
1/1	55	B	101,56	102,15	101,86	Correcto
1/10	55	B	89,00	90,10	89,55	Correcto
1/1	55	T	100,10	100,50	100,30	Correcto
1/10	55	T	82,96	84,30	83,63	Correcto
1/1	25	B	100,20	101,00	100,60	Correcto
1/10	25	B	99,80	95,00	97,40	Correcto
1/1	25	T	103,20	101,90	102,55	Correcto
1/10	25	T	97,85	95,05	96,45	Correcto

Cuadro 6: Resultados de compatibilidad para las mezclas celulosa microcristalina (Avicel pH 101)-paracetamol.

Respecto a la compatibilidad avicel - paracetamol, a temperaturas bajas (25 °C, 30 °C) está demostrada, aunque para la temperatura de 40 °C aparece un resultado discordante para la mezcla 1/10 40 °C T con una recuperación del 86,53 % que además presentó problemas de solubilidad durante el análisis, dato que entra en discordancia con la mezcla 1/10 40 °C B, con lo cual no puede afirmarse taxativamente que sean problemas de compatibilidad. Por el contrario, a la temperatura 55 °C para ambas mezclas (vial blanco y vial topacio) arrojan valores bajos en la proporción 1/10 que sí podrían estar evidenciando una falta de compatibilidad, aparte de los problemas de solubilidad (estuvieron alrededor de 60 minutos en ultrasonidos, mientras que el tiempo especificado es 10 minutos, lo cual provocó sobrecalentamiento de la muestra y la posible degradación del paracetamol en solución). Con el fin de confirmar este método, se aplica una cromatografía por HPLC y en capa fina (figuras 7 y 8) para analizar la muestra, obteniendo los mismos resultados. Teniendo en cuenta que las mezclas 1/1 mantienen la recuperación del paracetamol que vehiculizan alrededor del 100%, debe pensarse que no existe un problema de incompatibilidad sino de alteración intrínseca del paracetamol por acción de algún otro factor. En este sentido, al ser excipientes muy higroscópicos, puede sospecharse que la desviación podría derivar de una mala hermeticidad de los viales en que se acondicionaron las muestras, que al captar agua, provocaría una disminución de la riqueza

de paracetamol en la muestra. Esta segunda hipótesis, también será confirmada en los próximos análisis, llevando a cabo un análisis de la humedad previo a la valoración del principio activo.

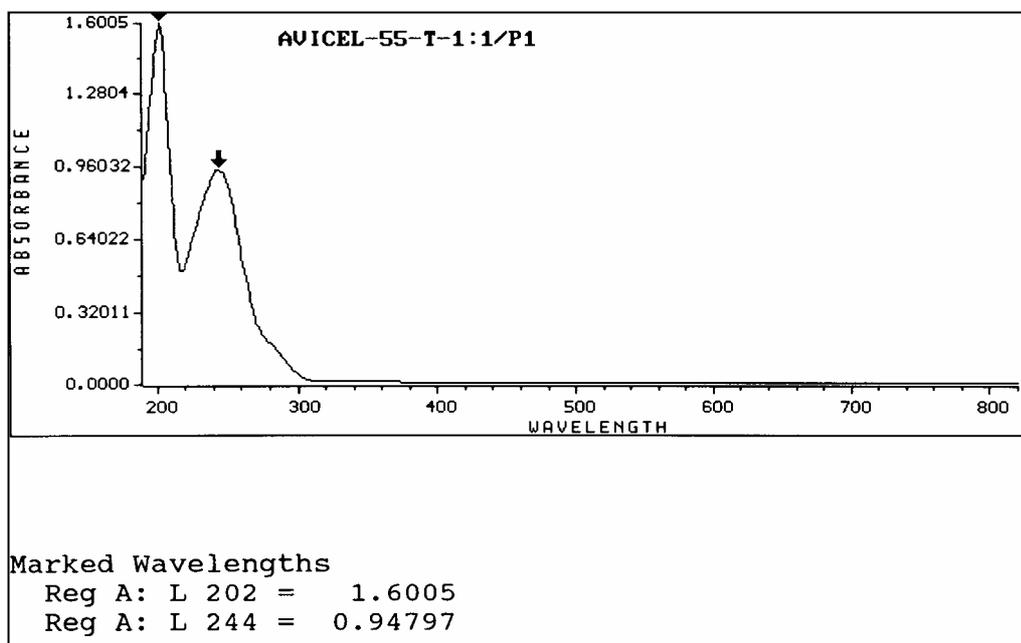


Figura 7: Espectro de absorción de la muestra AVICEL 1/1 55° C (T)

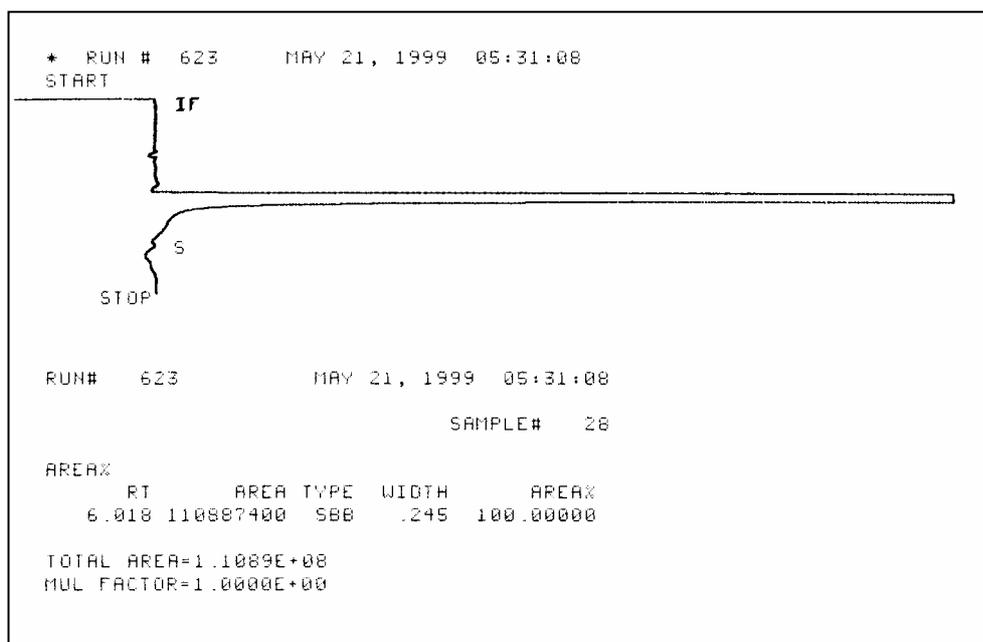


Figura 8: Cromatograma de la muestra AVICEL 1/10 55 °C (B)

TALCO						
VIAL			MUESTRA 1 (media de 3 alícuotas)	MUESTRA 2 (media de 3 alícuotas)	PROMEDIO	ASPECTO
1/1	INICIO	B	100,37	100,44	100,40	Correcto
1/10	INICIO	B	94,49	99,46	96,98	Correcto
1/1	30	B	102,35	99,28	100,81	Correcto
1/10	30	B	100,51	100,30	100,91	Correcto
1/1	30	T	100,20	99,38	99,79	Correcto
1/10	30	T	95,36	95,45	95,41	Correcto
1/1	40	B	99,60	101,80	100,70	Correcto
1/10	40	B	99,50	99,70	99,60	Correcto
1/1	40	T	100,50	100,56	100,53	Correcto
1/10	40	T	101,81	96,10	98,95	Correcto
1/1	55	B	100,53	100,47	100,50	Correcto
1/10	55	B	100,68	100,40	100,04	Correcto
1/1	55	T	100,50	100,90	100,70	Correcto
1/10	55	T	99,81	99,68	99,75	Correcto
1/1	25	B	100,00	99,75	99,88	Correcto
1/10	25	B	98,69	99,00	98,85	Correcto
1/1	25	T	99,00	99,75	99,38	Correcto
1/10	25	T	98,69	100,10	99,40	Correcto

*Cuadro 7: Resultados de compatibilidad para las mezclas talco-paracetamol.*

Todas las muestras dan unos resultados que no delatan incompatibilidad entre el talco y el paracetamol, ya que la mayoría de muestras están alrededor del 99-100%. Se aporta un ejemplo de un espectro y un cromatograma HPLC efectuados sobre estas muestras (figuras 9 y 10).

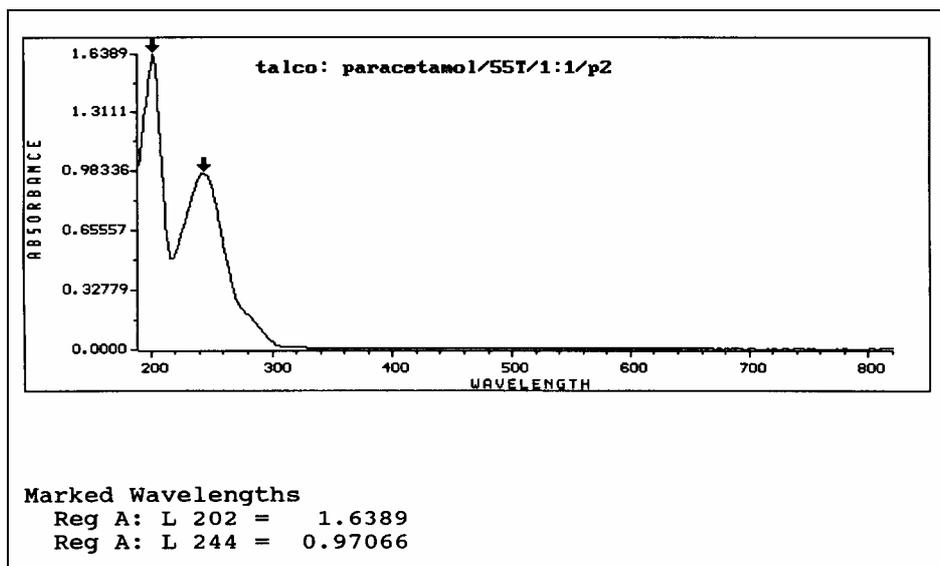


Figura 9: Espectro de absorción de la muestra TALCO 1/1 55 °C (I)

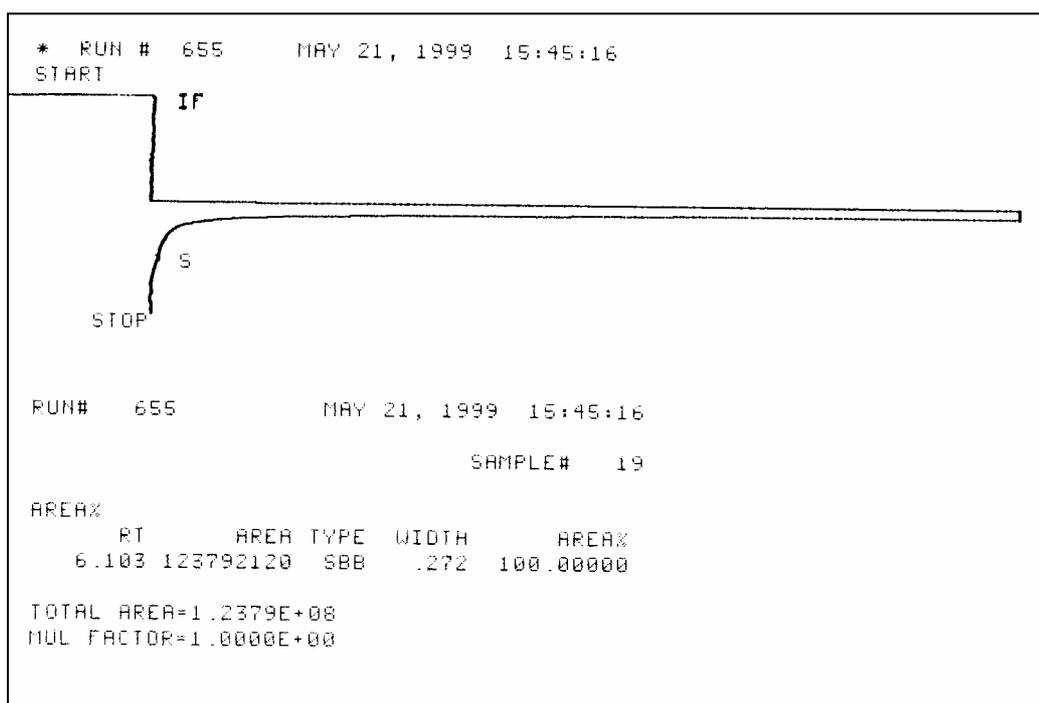


Figura 10: Cromatograma de la muestra TALCO 1/1 25°C (I)

ESTEARATO			MAGNÉSICO			
VIAL			MUESTRA 1 (media de 3 alícuotas)	MUESTRA 2 (media de 3 alícuotas)	PROMEDIO	ASPECTO
1/1	INICIO	B	100,01	100,07	100,04	Correcto
1/10	INICIO	B	101,02	100,93	100,98	Correcto
1/1	30	B	101,12	99,90	100,51	Correcto
1/10	30	B	99,95	101,35	100,65	Correcto
1/1	30	T	102,53	100,80	101,67	Correcto
1/10	30	T	101,25	104,90	103,08	Correcto
1/1	40	B	100,10	100,20	100,15	Correcto
1/10	40	B	98,20	97,80	98,00	Correcto
1/1	40	T	102,54	101,30	101,92	Correcto
1/10	40	T	99,00	100,85	99,93	Correcto
1/1	55	B	error en muestra	100,44	100,44	Correcto
1/10	55	B	error en muestra	99,02	99,02	Correcto
1/1	55	T	error en muestra	100,52	100,52	Correcto
1/10	55	T	error en muestra	99,31	99,31	Correcto
1/1	25	B	99,30	96,70	98,00	Correcto
1/10	25	B	99,40	99,30	99,35	Correcto
1/1	25	T	99,36	96,70	98,03	Correcto
1/10	25	T	99,40	100,30	99,85	Correcto

*Cuadro 8: Resultados de compatibilidad para las mezclas estearato magnésico-paracetamol.*

El excipiente estearato magnésico resulta perfectamente compatible con el principio activo paracetamol, para todas las temperaturas y condiciones. Se aporta un ejemplo de un espectro y un cromatograma HPLC efectuados sobre estas muestras (figuras 11 y 12).

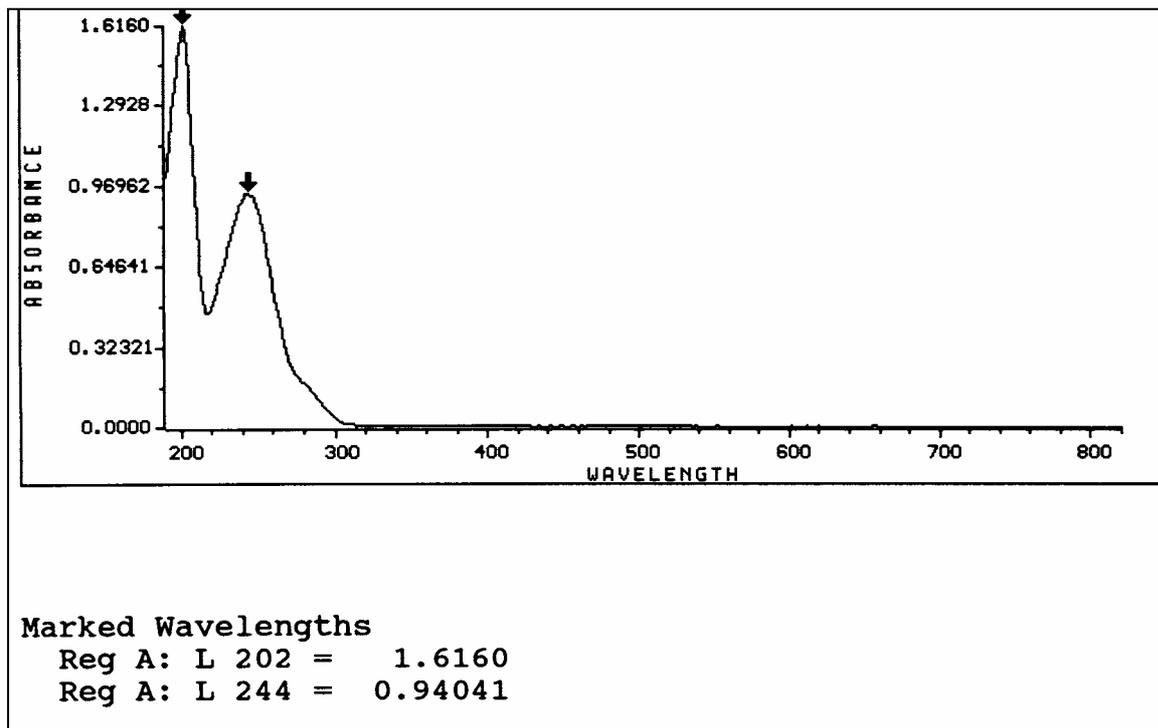


Figura 11: Espectro de absorción de la muestra ESTEARATO MAGNÉSICO 1/10 30°C (I)

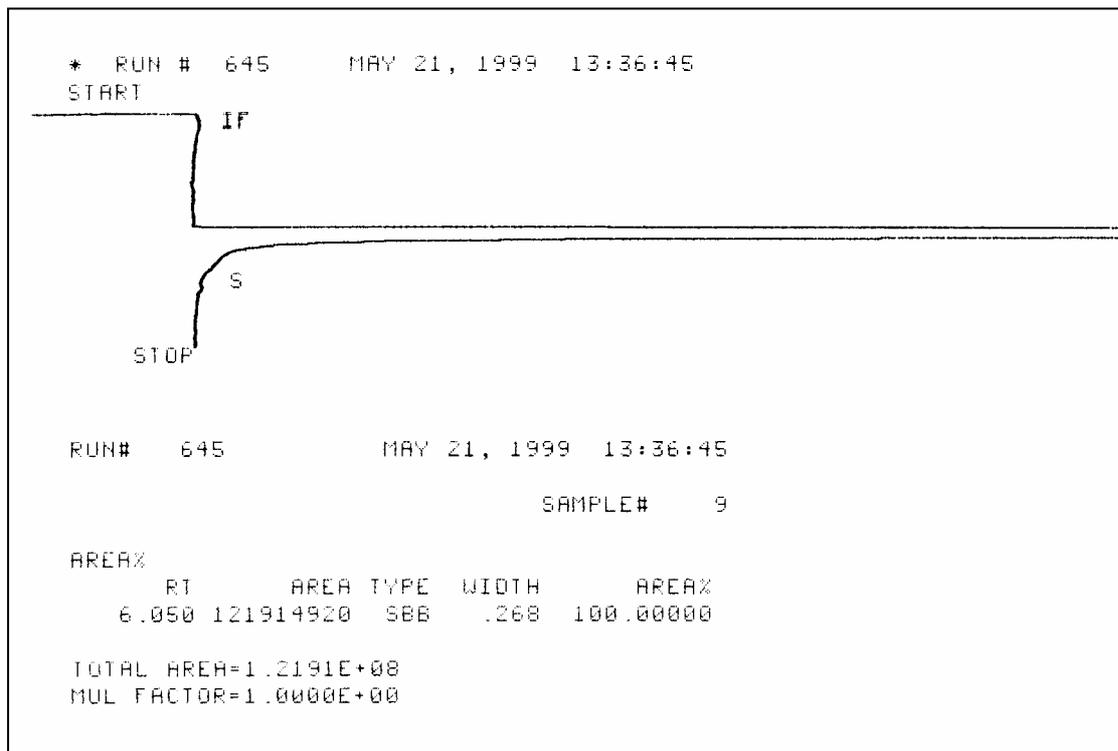


Figura 12: Cromatograma de la muestra ESTEARATO MAGNÉSICO 1/1 25 °C (I)

RESULTADOS						
PARACETAMOL RECUPERADO (% MEDIO DE LAS DOS MUESTRAS)						
VIAL			ALMIDÓN	AVICEL	TALCO	E. MAGNÉSICO
1/1	30	B	96,49	100,56	100,81	100,51
1/10	30	B	98,13	100,48	100,91	100,65
1/1	30	T	100,20	98,55	99,79	101,67
1/10	30	T	98,58	96,46	95,41	103,08
1/1	40	B	98,63	98,49	100,70	100,15
1/10	40	B	101,70	98,95	99,60	98,00
1/1	40	T	98,31	100,41	100,53	101,92
1/10	40	T	99,41	86,53	98,95	99,93
1/1	55	B	101,55	101,86	100,50	100,44
1/10	55	B	101,60	89,55	100,04	99,02
1/1	55	T	100,88	100,30	100,70	100,52
1/10	55	T	92,35	83,63	99,75	99,31
1/1	25	B	100,23	100,60	99,88	98,00
1/10	25	B	99,98	97,40	98,85	99,35
1/1	25	T	101,53	102,55	99,38	98,03
1/10	25	T	100,23	96,45	99,40	99,85

Cuadro 9: Resultados medios de las recuperaciones tras 1 mes de conservación.

Con respecto a los resultados obtenidos (cuadro 9) se puede decir para el primer mes de ensayo que no parecen existir interacciones entre los excipientes y el principio activo que influyan en la degradación del principio activo. Considerando un margen del  $\pm 5\%$  de aceptación (contenido de los comprimidos especificado por Farmacopea), la mayoría de las muestras entran en el margen especificado, excepto las marcadas en gris en el cuadro anterior, que fueron objeto de una investigación exhaustiva de los datos analíticos y datos primarios del laboratorio de las libretas de trabajo. Tras la investigación analítica se concluyó que las muestras de Avicel 1/10 a las temperaturas de 40 °C T, 55 °C B, 55 °C T, tuvieron problemas de solubilidad y permanecieron alrededor de una hora en el equipo de sonicación, lo cual provocó un sobrecalentamiento en la muestra, que pudo haber producido la hidrólisis del paracetamol y consecuentemente la pérdida de riqueza. Para la muestra de almidón no se hallaron razones pertinentes que pudieran haber provocado tal anomalía. Se estimó conveniente repetir el ensayo de valoración, valorar la humedad residual de la muestra de partida (que dió un contenido en agua de 5%, lo cual contribuye al resultado anómalo pero no lo explica por completo) y finalmente se llevó a cabo una cromatografía en capa fina, la cual confirmó el resultado inicial con resultados del mismo orden, concluyéndose que el resultado fuera de especificaciones pudiera ser consecuencia de una mala preparación de la mezcla, es decir que no estuviera bien homogeneizada, debido a que el proceso de mezclado consistía en volteo en el envase final durante 10 minutos, previamente al análisis, lo que podría haber provocado desagregación de

la mezcla o por el contrario, que exista una incompatibilidad importante. Estos resultados se confirmarán o rechazarán según los resultados del tercer mes.

En cuanto a la valoración de las impurezas o productos de degradación, ninguno de los cromatogramas por CCF reveló la existencia del p-aminofenol ni de la 4-cloroanilina, ni de cualquier otro producto de degradación o sustancia relacionada.

#### **4.4 RESULTADOS EXPERIMENTALES DE COMPATIBILIDAD A LOS TRES MESES**

Previamente a la valoración de las muestras, y para las muestras que dieron una riqueza baja el primer mes, se analiza la humedad, por el método de pérdida por desecación (LAB01001), para determinar si los excipientes higroscópicos han captado agua durante su almacenamiento.

MUESTRAS	PÉRDIDA POR DESECACIÓN (%)
ALMIDÓN 1/10 55 °C T	4,7
AVICEL 1/10 55 °C T	3,0
AVICEL 1/10 55 °C B	3,5
AVICEL 1/10 40 °C T	1,5

*Cuadro 10: Resultados de humedad de las muestras que dieron riqueza baja en el análisis de 1 mes.*

En este análisis se han preparado todas las muestras para ser analizadas por HPLC (figuras 13 y 14), según el método especificado previamente (ver cuadro 11), ya que en caso de haberse producido impurezas o productos de degradación aparecerían picos en el cromatograma. En ninguna de las muestras inyectadas ha aparecido señal anómala que hiciera sospechar la existencia de impurezas o productos de degradación; los resultados han sido concordantes con los obtenidos para el primer mes, con lo cual, no se han investigado todas las muestras por CCF, tan sólo las correspondientes a la Tª de 55 °C, proporción 1/10 para todos los excipientes y en ninguno de estos apareció señal de productos de degradación (ver figura 15).

ANALITO (TIEMPO DE RETENCIÓN)	Minutos
PARACETAMOL	5,8 ± 0,5
IMPUREZA 1 4-Cl acetanilida	no aparece
IMPUREZA 2 p-aminofenol	4,4 ± 0,4

*Cuadro 11: Parámetros de HPLC del método analítico.*

Datos del patrón utilizado para el análisis cromatográfico durante todo el análisis (extraído del cuadro completo, cuadro 12):

RUN	Muestra	mg	Concentración	Área 1	Área 2	A media	Área patrón
11	63	27,6	276	457,980	459,868	458,924	461,32178
22	63	27,6	276	456,722	460,085	458,404	
33	63	27,6	276	460,605	461,945	461,275	
44	63	27,6	276	460,034	467,884	463,959	
55	63	27,6	276	459,313	463,984	461,649	

*Cuadro 12: Análisis del patrón.*



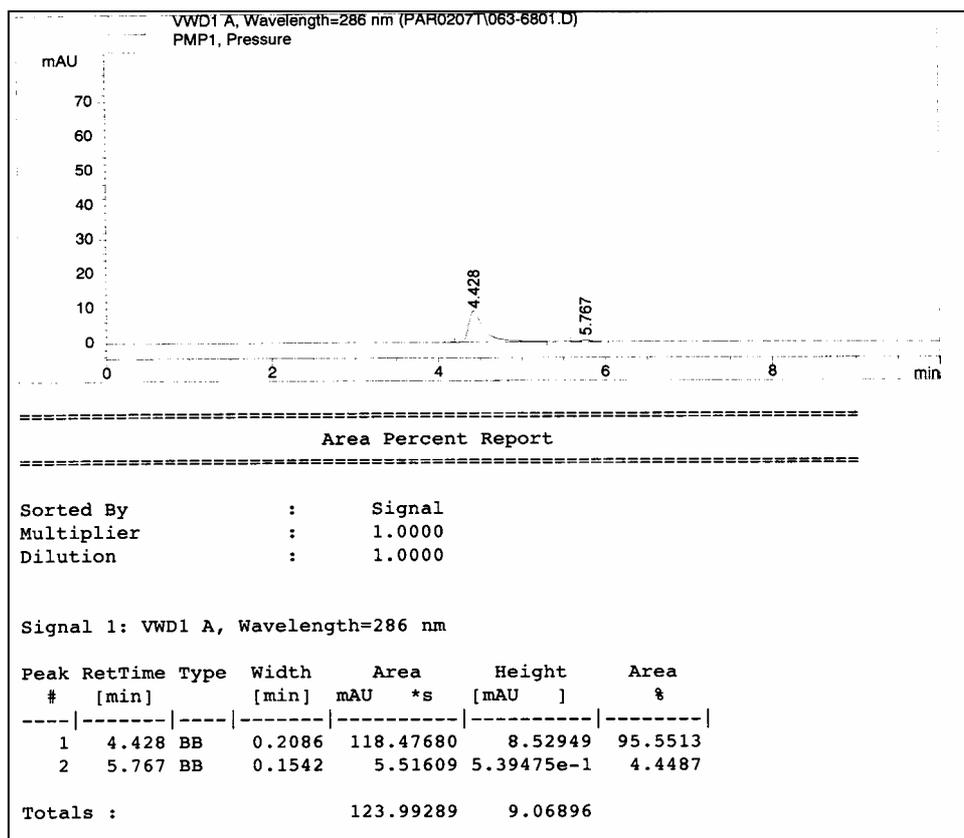


Figura 14: Cromatograma de patrón de p-aminofenol

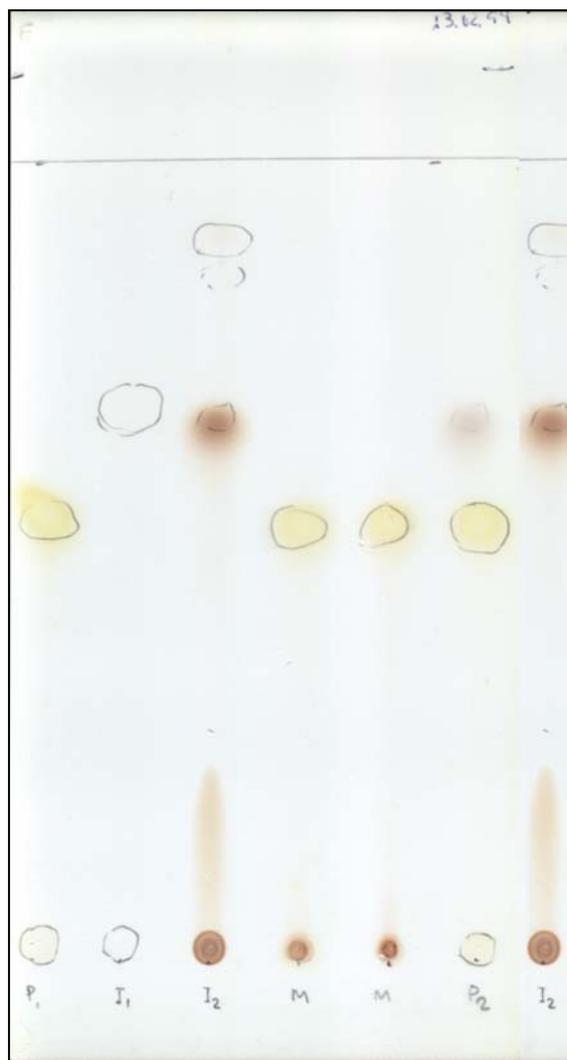


Figura 15: Cromatograma Capa Fina, identificación de las muestras (empezando por la izquierda):

muestra 1: solución 1 (patrón paracetamol)

muestra 2: solución 4 (patrón de p-aminofenol)

muestra 3: solución 2 (patrón de 4-cloroanilina concentrado)

muestra 4: solución patrón degradada (7 días en solución)

muestra 5: solución 5 (solución problema)

muestra 6: solución 6 (patrón paracetamol y patrón de 4-cloroanilina)

muestra 7: solución 3 (patrón de 4-cloroanilina diluida)

En cuanto a los datos de las mezclas analizadas por HPLC, se listan a continuación las áreas halladas y los % recuperados para cada una de ellas; además se analizaron muestras de patrón sometidas a las mismas condiciones de temperatura y de placebo, para comprobar si existen interferencias:

vial	N°	IDENTIFICACIÓN MUESTRAS				mg pesados	Concent (µg/ml)	Área 1	Área 2	Área media	Concent. Extrap.	%
1	PATRÓN 63	PATRÓN REF				27,6	276,00	457,981	459,868	458,924	274,57	99,5
2	1	AVIC	1/1	30	B	41,1	246,60	401,500	402,500	402,000	240,51	97,5
3	2	AVIC	1/10	30	B	191,0	249,18	409,800	402,500	406,150	242,99	97,5
4	3	AVIC	1/1	30	T	43,0	256,46	412,500	429,300	420,900	251,82	98,2
5	4	AVIC	1/10	30	T	190,2	247,98	399,500	400,500	400,000	239,31	96,5
6	5	AVIC	1/1	40	B	36,9	220,46	358,200	368,500	363,350	217,39	98,6
7	6	AVIC	1/10	40	B	191,3	249,09	390,450	401,250	395,850	236,83	95,1
8	7	AVIC	1/1	40	T	43,9	261,00	418,270	418,798	418,534	250,40	95,9
9	8	AVIC	1/10	40	T	191,0	249,13	415,300	420,200	417,750	249,93	100,3
10	9	AVIC	1/1	55	B	40,5	243,00	410,300	409,530	409,915	245,24	100,9
11	PATRON 63											
12	10	AVIC	1/10	55	B	194,0	253,04	399,570	400,190	399,880	239,24	94,5
13	11	AVIC	1/1	55	T	39,5	236,86	380,290	391,250	385,770	230,80	97,4
14	12	AVIC	1/10	55	T	192,5	261,00	439,560	400,100	415,800	248,77	95,3
15	13	AVIC	1/1	25	B	42,9	258,00	415,280	417,260	416,289	249,05	96,5
16	14	AVIC	1/10	25	B	190,4	248,04	410,250	412,300	411,276	246,06	99,1
15	15	AVIC	1/1	25	T	43,0	257,97	425,300	415,200	420,250	251,43	97,5
16	16	AVIC	1/10	25	T	190,4	248,34	400,230	399,250	399,740	239,16	96,3
17	68	ALMI	1/1	30	B	38,9	242,82	407,580	402,630	405,105	242,37	99,8
18	69	ALMI	1/10	30	B	182,6	260,73	447,255	449,624	448,439	268,29	102,9
19	17	ALMI	1/1	30	T	38,9	241,12	389,560	391,250	390,405	233,57	96,9
20	17	ALMI	1/1	30	T	37,1	230,12	364,599	378,900	371,750	222,41	96,7
21	17	ALMI	1/1	30	T	37,8	234,30	373,092	385,200	379,146	226,84	96,8
22	18	ALMI	1/10	30	T	182,6	260,24	412,300	415,600	413,950	247,66	95,2
23	19	ALMI	1/1	40	B	47,8	293,85	466,826	473,284	470,055	281,22	95,7
24	PATRON 63											
25	20	ALMI	1/10	40	B	160,1	228,50	391,755	392,968	392,361	234,74	102,7
26	21	ALMI	1/1	40	T	43,7	272,56	458,600	440,600	449,600	268,99	98,7
27	22	ALMI	1/10	40	T	179,3	256,02	423,250	434,800	429,025	256,68	100,3
28	23	ALMI	1/1	55	B	37,3	232,16	387,028	388,191	387,609	231,90	99,9
29	24	ALMI	1/10	55	B	174,7	248,98	404,960	403,274	404,117	241,78	97,1
30	25	ALMI	1/1	55	T	36,4	227,50	361,249	360,075	360,662	215,78	94,8
31	26	ALMI	1/10	55	T	173,5	247,86	340,737	358,100	385,200	230,46	93,0
32	27	ALMI	1/1	25	T	57,3	357,38	556,462	573,500	564,981	338,02	94,6
33	28	ALMI	1/10	25	T	177,0	237,16	374,200	390,400	382,300	228,72	96,4
32	70	ALMI	1/1	25	B	43,5	271,38	447,365	450,257	448,811	268,51	98,9
34	29	ALMI	1/10	25	B	176,7	236,76	380,450	374,250	377,350	225,76	95,4
35	PATRON 63											
36	30	TALC	1/1	30	B	25,3	240,23	384,066	385,413	384,739	230,18	95,8
37	31	TALC	1/10	30	B	39,7	255,76	412,500	401,230	406,865	243,42	95,2
38	32	TALC	1/1	30	T	26,6	252,53	399,006	399,994	399,500	239,01	94,6
39	33	TALC	1/10	30	T	38,9	252,60	412,800	433,500	423,150	253,16	100,2
40	34	TALC	1/1	40	B	24,5	231,86	376,874	385,038	380,956	227,92	98,3
41	35	TALC	1/10	40	B	37,9	245,04	398,500	410,500	404,500	242,00	98,8
42	36	TALC	1/1	40	T	23,6	224,08	366,519	370,423	368,471	220,45	98,4

43	37	TALC	1/10	40	T	38,1	247,52	412,500	420,100	416,300	249,06	100,6	
44	38	TALC	1/1	55	B	24,0	227,85	386,954	385,089	386,021	230,95	101,4	
45	39	TALC	1/10	55	B	36,9	240,65	385,900	399,700	392,800	235,00	97,7	
46	PATRON 63												
47	40	TALC	1/1	55	T	27,8	262,26	437,080	441,362	439,221	262,78	100,2	
48	40	TALC	1/1	55	T	27,8	262,26	451,372	432,800	442,086	264,49	100,8	
49	40	TALC	1/1	55	T	27,8	262,26	438,094	436,900	437,497	261,75	99,8	
50	41	TALC	1/10	55	T	37,0	241,30	399,500	378,600	389,050	232,76	96,5	
51	71	TALC	1/1	25	B	27,7	262,10	437,662	438,917	438,290	262,22	100,03	
52	72	TALC	1/10	25	B	39,7	258,90	420,557	410,562	415,559	248,62	96,0	
51	42	TALC	1/1	25	T	27,8	263,09	437,663	438,918	438,290	262,22	99,7	
52	43	TALC	1/10	25	T	39,8	259,57	418,600	420,300	419,450	250,95	96,7	
53	44	ESTE	1/1	30	B	27,6	272,37	454,209	451,572	452,891	270,96	99,5	
54	45	ESTE	1/10	30	B	28,2	241,73	392,123	392,004	392,063	234,56	97,0	
55	46	ESTE	1/1	30	T	25,3	249,67	408,680	400,030	404,355	241,92	96,9	
56	47	ESTE	1/10	30	T	28,5	250,10	394,739	394,444	394,592	236,08	94,4	
57	48	ESTE	1/1	40	B	27,3	269,41	441,402	439,143	440,273	263,41	97,8	
58	49	ESTE	1/10	40	B	28,4	250,59	399,800	402,300	401,050	239,94	95,8	
59	PATRON 63												
60	50	ESTE	1/1	40	T	23,5	231,15	389,864	388,816	389,340	232,93	100,8	
61	51	ESTE	1/10	40	T	30,4	268,24	432,200	440,600	436,400	261,09	97,3	
62	52	ESTE	1/1	55	B	23,7	233,88	374,152	376,050	375,101	224,42	96,0	
63	53	ESTE	1/10	55	B	28,3	248,97	395,437	397,207	396,322	237,11	95,2	
64	54	ESTE	1/1	55	T	23,9	235,86	407,500	403,800	405,650	242,69	102,9	
65	55	ESTE	1/10	55	T	28,4	250,59	402,600	392,343	397,472	237,80	94,9	
66	56	ESTE	1/1	25	B	25,8	254,61	414,608	414,717	414,662	248,08	97,4	
67	57	ESTE	1/10	25	B	25,8	254,61	409,456		409,456	244,97	96,2	
68	58	ESTE	1/1	25	T	25,8	254,61	408,908		408,908	244,64	96,1	
69	59	ESTE	1/10	25	T	30,2	265,70	425,590	428,992	427,291	255,64	100,4	
70	60	PATRON 25 horas					25,2	252,00	409,673	409,485	409,579	245,04	97,2
71	61	MP DIA ANTERIOR					24,2	242,00	391,219	389,800	390,510	233,63	96,5
72	65	p-aminofenol					11,8						
73	66	4-cloroanilina					12,0						
74	62	4-cloroanilina					33,1						
75	69	Patrón 30°C					24,1	241,00	402,300	402,100	402,200	240,63	99,9
76	70	Patrón 40°C					27,7	277,00	460,258	447,580	453,919	271,57	98,0
77	71	Patrón 55°C					27,8	278,00	451,200	449,852	450,526	269,54	97,0
78	68	Placebo 25°C					33,0	-	-	-	-	-	-
79	67	Placebo 55°C					36,8	-	-	-	-	-	-

Cuadro 13: Resultados de compatibilidad a los tres meses.

Ninguno de los resultados obtenidos revela una incompatibilidad manifiesta entre los excipientes y el principio activo, con lo cual se asume que existe compatibilidad adecuada entre los excipientes y el principio activo. Para las muestras dudosas del primer ensayo puede comprobarse que tan sólo la muestra del almidón sale más baja que el resto, pero no parece que la causa sea debida a incompatibilidad, sino más bien a una incorrecta preparación de la mezcla y absorción de agua por parte del producto, ya que el análisis previo dio una humedad del 4,7 %. Para reflejar más claramente estas conclusiones, se han resumido los % de recuperación en una tabla resumen de ambos tiempos (cuadro 14):

RESULTADOS										
			ALMIDÓN		AVICEL		TALCO		E. MAGNÉSICO	
VIAL			% PARACETAMOL		% PARACETAMOL		% PARACETAMOL		% PARACETAMOL	
			1 mes	3 meses						
1/1	30	B	96,49	99,81	100,56	97,53	100,81	95,82	100,52	99,48
1/10	30	B	98,13	102,90	100,48	97,52	102,91	95,17	100,65	97,04
1/1	30	T	100,20	96,87	98,55	98,19	99,79	94,65	103,67	96,89
1/10	30	T	98,58	95,17	96,46	96,51	95,41	100,22	101,57	94,39
1/1	40	B	98,63	95,70	98,49	98,56	100,70	98,30	100,15	97,77
1/10	40	B	101,70	102,73	98,95	95,08	99,61	98,76	97,90	95,75
1/1	40	T	98,31	98,69	100,41	95,94	100,52	98,38	101,92	100,77
1/10	40	T	99,41	100,26	86,53	100,32	98,95	100,62	99,93	97,34
1/1	55	B	101,55	99,89	101,86	100,92	100,50	101,36	102,44	95,95
1/10	55	B	101,60	97,11	89,55	94,55	100,03	97,65	99,02	95,24
1/1	55	T	100,88	94,85	100,30	97,44	100,70	100,20	100,52	102,90
1/10	55	T	92,35	93,00	83,63	95,30	99,75	96,46	99,31	94,90
1/1	25	B	100,23	98,90	100,60	96,50	99,88	100,03	98,00	97,40
1/10	25	B	99,98	95,40	97,40	99,10	98,85	96,00	99,35	96,20
1/1	25	T	101,53	94,60	102,55	97,54	99,37	99,67	98,02	97,44
1/10	25	T	100,23	96,40	96,45	96,30	99,39	96,68	99,84	100,41

Cuadro 14: Resultados finales de compatibilidad tabulados.

## 4.5 ANÁLISIS GRÁFICO DE LOS RESULTADOS DE COMPATIBILIDAD

Se comparan gráficamente mediante gráficos de superficie los datos de riqueza de paracetamol para todas las mezclas binarias en las condiciones estudiadas. Se ha establecido una banda principal amarilla, correspondiente a las especificaciones (95- 100%) para diferenciar del resto de % que se colorean de manera diferente (en rojo 90-95% que serían fuera de especificación).

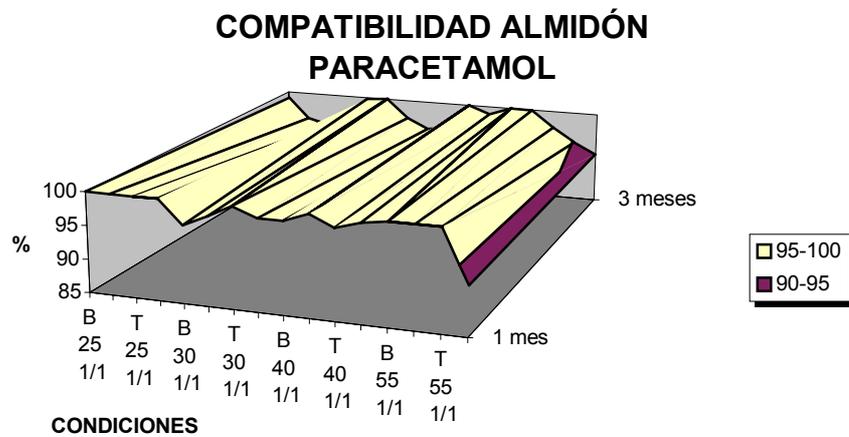


Figura 16: Representación gráfica de los resultados de compatibilidad para la mezcla almidón - paracetamol.

Para el almidón tan sólo las muestras sometidas a 55 °C y proporción 1/10, dan % bajos (entre el 90-95%) mientras que el resto son mezclas perfectamente compatibles (figura 16).

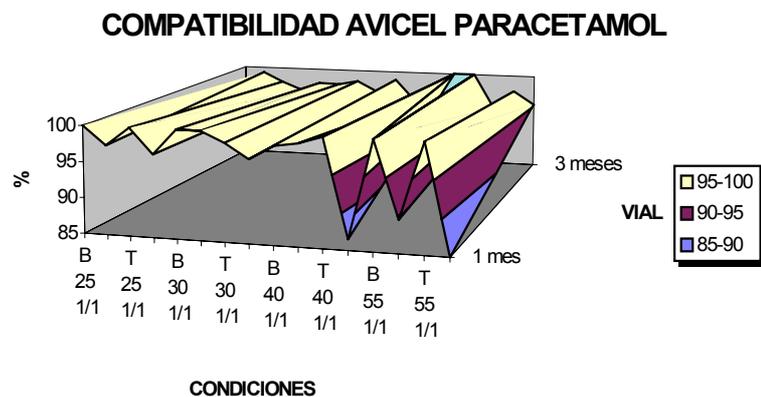


Figura 17: Representación gráfica de los resultados de las mezclas talco - paracetamol.

Para el avicel la pérdida de % de principio activo se produce a la temperatura de 40 °C y 55 °C, mientras que a temperaturas inferiores a 40 °C todas las mezclas son perfectamente compatibles (figura 17).

### COMPATIBILIDAD TALCO PARACETAMOL

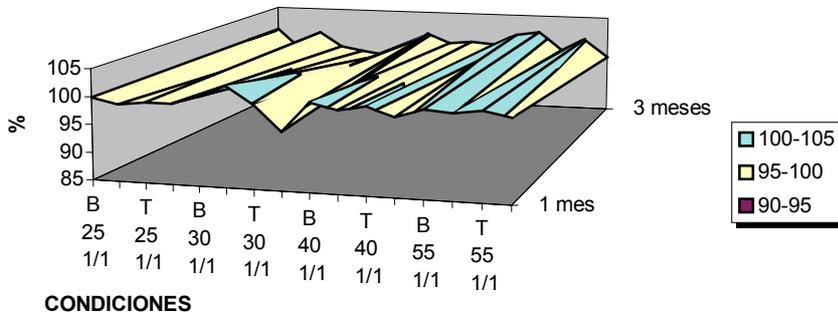


Figura 18: representación gráfica de los resultados de compatibilidad para la mezcla talco – paracetamol.

La compatibilidad entre el talco y el paracetamol es perfecta en todas las mezclas binarias estudiadas, incluso en algunos casos se obtienen recuperaciones del principio activo superiores al 100 %, debidos a los problemas derivados del mezclado, ya que las proporciones entre principio activo y excipiente son muy diferentes y la mezcla pudiera no resultar tan homogénea como en otras proporciones (figura 18).

### COMPATIBILIDAD ESTEARATO MG PARACETAMOL

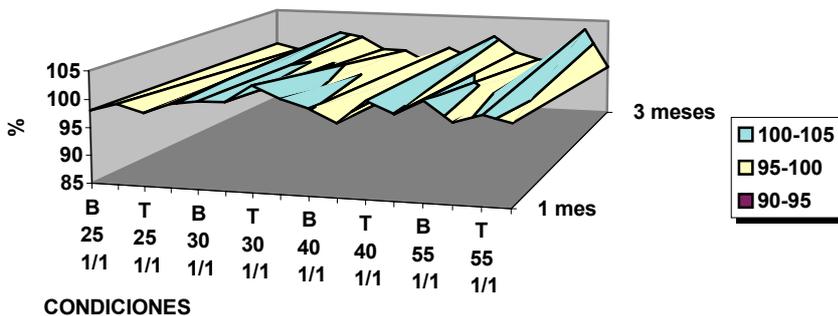


Figura 19: Representación gráfica para los resultados de la mezcla estearato Mg - paracetamol.

En este último caso también queda manifiesta la compatibilidad entre el estearato Mg y el paracetamol en todas las mezclas binarias preparadas (figura 19).

## 4.6 ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO Y DEL PLACEBO

Paralelamente a las muestras de compatibilidad se prepararon muestras de patrón paracetamol y de placebo que fueron analizadas en los tiempos de 0, 1 y 3 meses para verificar su estabilidad. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

### 4.6.1 PATRÓN PARACETAMOL

CONDICIONES	RIQUEZA (t= 0 meses)	RIQUEZA (t= 1 mes)	RIQUEZA (t= 3 meses)
25°C	99,8	99,9	99,5
30°C y 60 HR%	99,8	99,8	99,9
40°C y 75 HR%	99,8	99,1	97,3
55°C	99,8	99,1	97,0

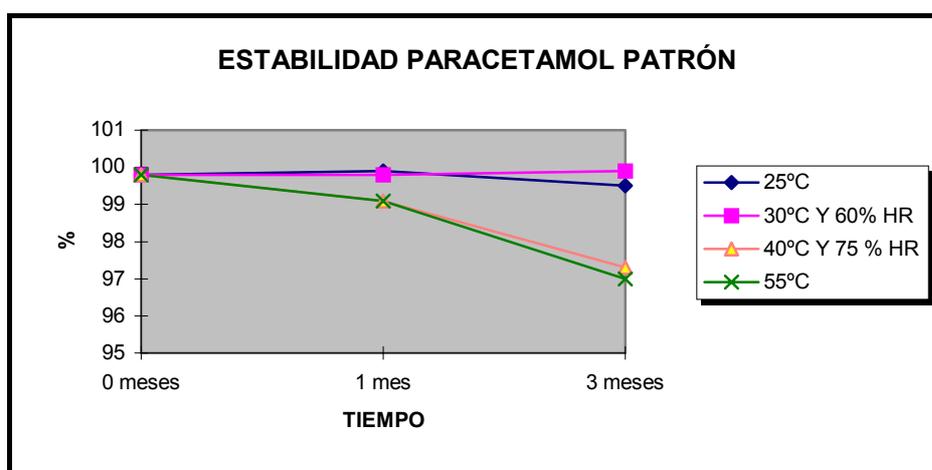


Figura 20: Resultados de estabilidad para el paracetamol patrón sólido.

Con lo cual queda claro que las temperaturas superiores a 40 °C afectan al principio activo aunque esté en estado sólido. Por lo tanto, puede afirmarse que los pocos resultados anómalos obtenidos en el estudio de compatibilidad para temperaturas elevadas, tienen su causa no en una falta de compatibilidad sino en el factor temperatura y, como se ha avanzado anteriormente, en el factor humedad.

## 4.6.2 PLACEBO

CONDICIONES	ABSORBANCIA (t= 0 meses)	ABSORBANCIA (t= 1 mes)	ABSORBANCIA (t= 3 meses)
25°C	0,01099	0,00981	0,00998
30°C y 60 HR%	0,01099	0,01012	0,01128
40°C y 75 HR%	0,01099	0,01036	0,01254
55°C	0,01099	0,01254	0,01125

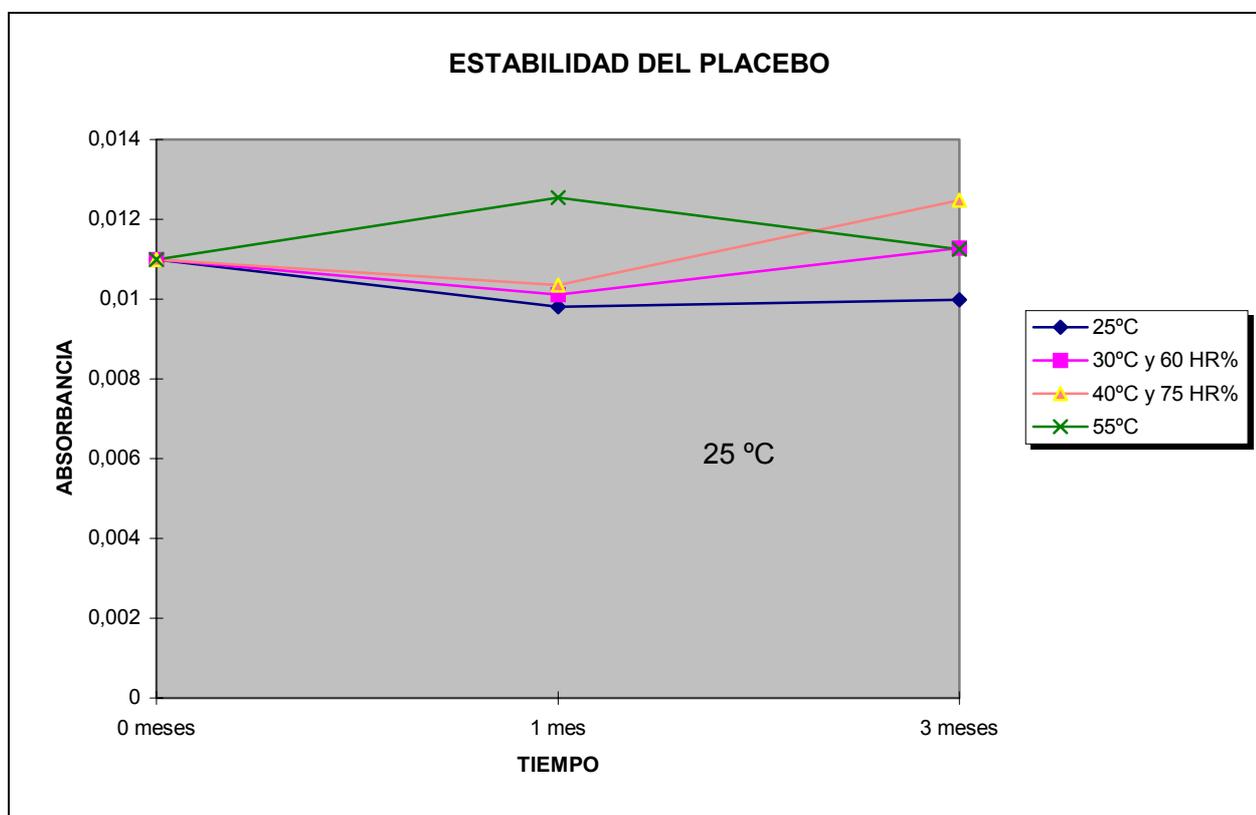


Figura 21: Resultados de estabilidad de las pruebas efectuadas sobre el placebo.

En el caso del placebo se mantiene estable en el período especificado, aunque a mayor temperatura parece que se presente una mayor absorbancia. Por lo tanto puede asegurarse que en las condiciones ensayadas (temperatura por debajo de 40 °C) tanto el placebo como el patrón son estables; en el caso de temperaturas superiores no parecen que afecten al placebo, pero sí al paracetamol, con lo cual se deberá conservar a

temperaturas inferiores a los 40 °C.

Por otra parte queda constatada la baja estabilidad del paracetamol en solución ya que las muestras de patrón (patrón 58) en solución que fueron analizadas tres días consecutivos dieron una importante pérdida de riqueza, lo que corrobora lo encontrado en bibliografía sobre la degradación del principio activo.

HORAS QUE LLEVABA PREPARADA LA SOLUCIÓN PATRÓN	RIQUEZA OBTENIDA (%)
1	99,5
25	97,2
48	97,0

Cuadro 15: Tabla de estabilidad del paracetamol en solución.

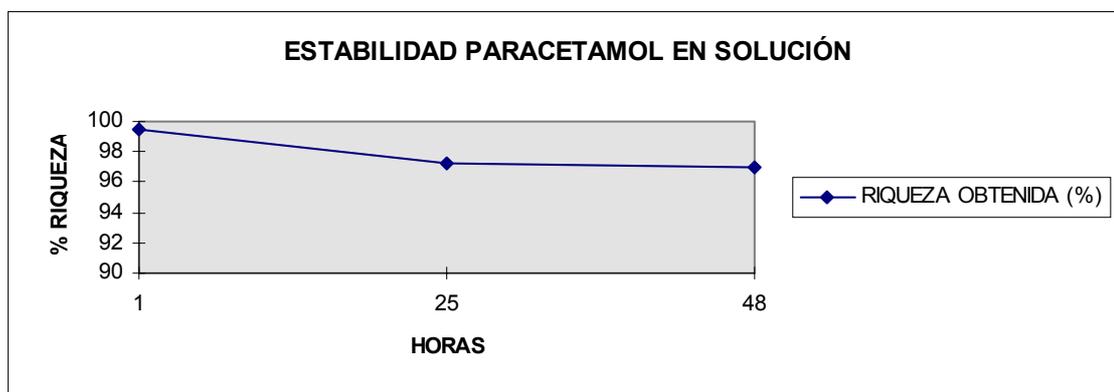


Figura 22: Resultados de estabilidad del paracetamol patrón en solución

## 4.7 BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Salazar R: Apuntes curso académico 1988/89 de Farmacia Galénica Especial.
- 2 Meng-Chih Lin, Duncan-Hewitt W. Deformation kinetics of acetaminophen crystals. *Intern J Pharmaceutics* 1994; 106: 187-200.
- 3 Del Pozo A. Farmacia Galénica Especial. Barcelona: Romargraf S.A.; 1977. p. 97.
- 4 Vidal. Vidal@ le dictionnaire. 75ª ed. Paris: Editions du Vidal; 1999. p. 3-4.
- 5 Remington. Farmacia. 19 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1995. p. 2473-2500.
- 6 Gamlen MJ, Eardley C. Continuous extrusion using a Baker Perkins MP50 (Multipurpose) extruder. En: Rubinstein M. Pharmaceutical Technology Tableting Technology. Vol.1. Chinchester: Ellis Horwood; 1987. p. 21-30.
- 7 Shangraw. Compressed tablets by direct compression. En: Liebermann H, Lachman L, Schwartz J, editores. Pharmaceutical Dosage Forms. 2ª ed. New York: Marcel Dekker Inc; 1989. p. 226-235, p. 375.
- 8 Falzone A, Garnet P. Granulation by compaction: an experimental study. En: Wells, Rubistein. Pharmaceutical Technology. Tableting Technology. Vol 2. Chinchester: Ellis Horwood; 1993. p. 42-43.
- 9 Doornbos D, DeHaan P. Optimization techniques in formulation and processing. En: Encyclopedia of pharmaceutical technology. Editors: J.Swarbrick, JC Boylan. New York: Marcel Dekker; vol 11, 1995: 77-160.
- 10 Faulí C. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Luzan. 1993: 521-585.
- 11 García MJ, Santos D, Vicente M<sup>ª</sup>T<sup>ª</sup>. Formas farmacéuticas sólidas (I, II y III). Monografías Galénicas. Madrid: Laboratorios Glaxo; 1993.
- 12 Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica Madrid: Editorial Síntesis Farmacia; vol 2, 1997. p. 553-556.
- 13 Helman. Farmacotecnia teórica y práctica. Mexico: CECSA; vol 6, 1980. p.1715.
- 14 Salazar R. Estabilidad de medicamentos. Barcelona: Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria; 1998: 163-197.
- 15 Amela J, Bas E, Ylla-Català M, Raboso F, Salazar R. Validación de procesos en la fabricación de formas farmacéuticas no estériles. Salazar R (coordinador). Seminario del Programa Superior de Formación Farmacéutica. Formación continuada Les Heures. Universidad de Barcelona. Barcelona, marzo de 1997.
- 16 Gargallo A, Mañosa J, Segado X. Optimización de los proceso farmacéuticos. C Mestre (coordinador). Seminario del Programa Superior de Formación Farmacéutica. Formación continuada Les Heures. Universidad de Barcelona. Barcelona, 15 de diciembre de 1998.

**ANEXOS: CERTIFICADOS DE ANÁLISIS DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS**

Confidencial



## CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO INTERMEDIO

**Producto:** Comprimidos Prácticas 150 mg LOTE PILOTO 1

**Lote:** N-15

**Fecha Fabricación:** 15 y 16-11-1999

**Fecha análisis:** 17-11-1999

**Método de análisis:** *Fitxa 0412*

Determinación	Especificación	Resultado	Conclusión
Aspecto /Descripción	Comprimidos de color blanco, sin inscripción ni ranura. Convexos.	Conforme	Cumple
Dimensiones (mm)	Diámetro: $9 \pm 5\%$ Altura: $6 \pm 5\%$	8,75 mm 5,65 mm	Cumple
Uniformidad de peso	$350 \text{ mg} \pm 5\%$ (332,5 mg – 367,5 mg)	348,5 mg	Cumple
Dureza	> 40 N	93 N $s_{n-1} = 8,7$	Cumple
Disgregación	< 15 min	0,39 – 1,29 min	Cumple
Humedad	< 5 %	----	----
Disolución	> 85 %, 30 min (Q=80 %)	89,1 – 97,8%	Cumple
Valoración	150 mg (135- 165 mg)	148.8 mg	Cumple
Impurezas			
p-aminofenol	50 ppm	< LC	Cumple
4-Cl acetanilida	20 ppm	< LC	Cumple

Realizado por:	Comprobado por:	Comprobado por:	Aprobado por:	Fecha del informe
				20/11/1999
Analista Control de Calidad	Responsable Control de Calidad	Garantía Calidad	Dirección Técnica	

Confidencial



## CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO INTERMEDIO

**Producto:** Comprimidos Prácticas 150 mg LOTE PILOTO 2**Lote:** N-16**Fecha Fabricación:** 2 y 3-12-1999**Fecha análisis:** 4-12-1999**Método de análisis:** Fitxa 0412

Determinación	Especificación	Resultado	Conclusión
Aspecto /Descripción	Comprimidos de color blancos, sin inscripción ni ranura. Convexos.	Conforme	Cumple
Dimensiones (mm)	Diámetro: $9 \pm 5\%$ Altura: $6 \pm 5\%$	9,00 mm 5,85 mm	Cumple
Uniformidad de peso	$350 \text{ mg} \pm 5\%$ (332,5 mg – 367,5 mg)	350,5 mg	Cumple
Dureza	$> 40 \text{ N}$	83 N $s_{n-1} = 7,7$	Cumple
Disgregación	$< 15 \text{ min}$	0,39 – 3,29 min	Cumple
Humedad	$< 5 \%$	----	----
Disolución	$> 85 \%$ , 30 min (Q=80 %)	95,1 – 97,8%	Cumple
Valoración	150 mg (135- 165 mg)	148.2 mg	Cumple
Impurezas			
p-aminofenol	50 ppm	$< \text{LC}$	Cumple
4-Cl acetanilida	20 ppm	$< \text{LC}$	Cumple

Realizado por:	Comprobado por:	Comprobado por:	Aprobado por:	Fecha del informe
				05/12/1999
Analista Control de Calidad	Responsable Control de Calidad	Garantía Calidad	Dirección Técnica	



## CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO INTERMEDIO

**Producto:** Comprimidos Prácticas 150 mg LOTE PILOTO 3

**Lote:** N-17

**Fecha Fabricación:** 15 y 16-12-1999

**Fecha análisis:** 17-12-1999

**Método de análisis:** *Fitxa 0412*

Determinación	Especificación	Resultado	Conclusión
Aspecto /Descripción	Comprimidos de color blancos, sin inscripción ni ranura. Convexos.	Conforme	Cumple
Dimensiones (mm)	Diámetro: $9 \pm 5\%$ Altura: $6 \pm 5\%$	9,10 mm 6,10 mm	Cumple
Uniformidad de peso	$350 \text{ mg} \pm 5\%$ (332,5 mg – 367,5 mg)	351,5 mg	Cumple
Dureza	> 40 N	53 N $s_{n-1} = 5,7$	Cumple
Disgregación	< 15 min	1 min	Cumple
Humedad	< 5 %	----	----
Disolución	> 85 %, 30 min (Q=80 %)	87,1 – 99,8%	Cumple
Valoración	150 mg (135- 165 mg)	145.9 mg	Cumple
Impurezas			
p-aminofenol	50 ppm	< LC	Cumple
4-Cl acetanilida	20 ppm	< LC	Cumple

Realizado por:	Comprobado por:	Comprobado por:	Aprobado por:	Fecha del informe
				20/12/1999
Analista Control de Calidad	Responsable Control de Calidad	Garantía Calidad	Dirección Técnica	

*Capítulo 5:***DESARROLLO FARMACOTÉCNICO (III):  
FASE DE CUALIFICACIÓN****5.1 INTRODUCCIÓN**

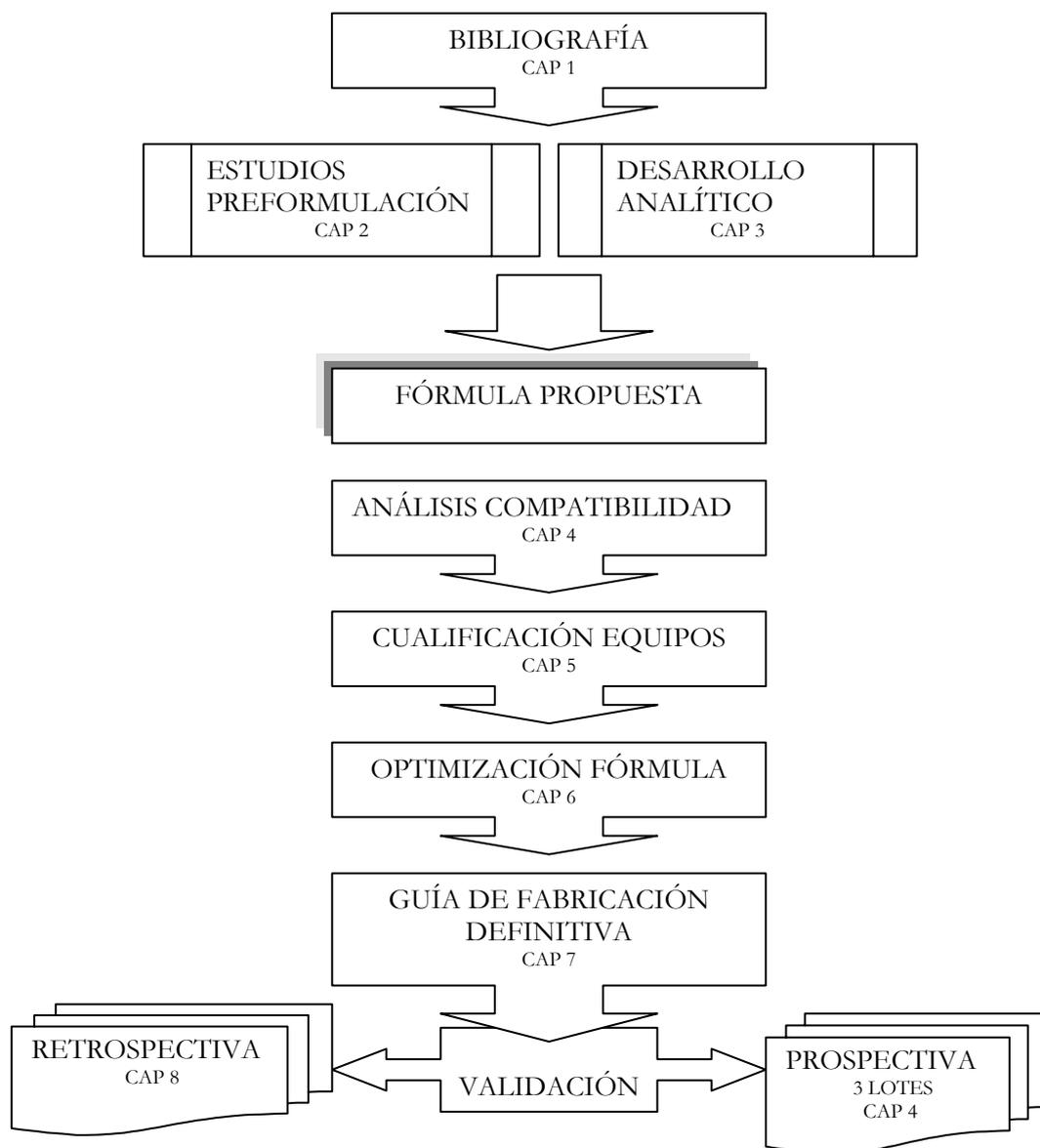
Según Rudolph (1) la validación de la forma farmacéutica comprimidos deberá pasar por tres etapas:

- Verificar la composición (función de los excipientes, características de los productos,...)
- Evaluar el proceso de elaboración sobre todo teniendo en cuenta que las operaciones más críticas de la elaboración de los comprimidos suelen ser mezclado, amasado, secado y compresión; deberá estudiarse según el producto que se manipule.
- Evaluación o cualificación de los equipos utilizados en sus fases críticas y pruebas de capacidad.

El proceso de elaboración diseñado (capítulo 2) responde a una granulación por vía húmeda acuosa. Una vez conocida la compatibilidad de los excipientes y el principio activo (capítulo 4), se deben conseguir los siguientes objetivos:

- Obtener un proceso adecuado que consiga un producto que cumpla con las especificaciones, requerimientos económicos y con las normas de correcta de fabricación.
- Identificar los parámetros críticos del proceso que pueden afectar a las características del producto.

- Desarrollar métodos y especificaciones de control en proceso.
- Identificar los equipos genéricos y específicos requeridos para el proceso.



## **5.2 PROCESO DE ELABORACIÓN**

De acuerdo con los equipos disponibles en el SDM, se asignan a cada fase del proceso de fabricación los equipos correspondientes (ver tabla 1):

ETAPA	OBJETIVO ETAPA	EQUIPO código PNT
TAMIZACIÓN POLVO	Homogeneidad de tamaño de partícula del polvo de partida	TAMIZADORA OSCILANTE ERWEKA-400 FUN005
MEZCLADO INICIAL	Mezclado homogéneo de las materias primas.	BOMBO MEZCLADOR EN V LLEAL FUN011
PREPARACIÓN SOLUCIÓN AGLUTINANTE	Homogeneidad solución aglutinante	AGITADOR DE ANCLA FUN003
AMASADO	Homogeneidad granulado húmedo.	AMASADORA DOBLE SIGMA FUN013
GRANULACIÓN POR EXTRUSIÓN	Dividir la masa húmeda.	GRANULADORA DE HÚMEDOS TURU- GRAU FUN019
SECADO	Secar el granulado.	ESTUFA SELECTA FUN023
GRANULACIÓN SECA	Fraccionar la masa seca.	TAMIZADORA OSCILANTE BONALS FUN012
MEZCLADO INICIAL	Mezclado homogéneo del granulado y lubricantes.	BOMBO MEZCLADOR EN V LLEAL FUN011
COMPRESIÓN	Compresión del granulado	COMPRIMIDORA EXCÉNTRICA BONALS FUN020

*Tabla 1: Etapas de la elaboración frente a los equipos necesarios.*

Como especificaciones de los parámetros operatorios el estándar del 95 % de rendimiento del proceso no parece alcanzable al constar el proceso de muchos equipos cuyo diseño provoca pérdidas importantes durante la fabricación. Por ello, se estimará como correcto (a priori, revisable en función de los resultados) un rendimiento final del 90% y los rendimientos por operación alrededor del 95 %.

## **5.2.1 ANÁLISIS DE LAS FASES DE ELABORACIÓN: VARIABLES OPERATIVAS Y PUNTOS CRÍTICOS DEL PROCESO.**

Se consideran las variables o factores de cada una de las etapas de la elaboración y para todo el proceso y se analiza si su variación puede influir en las características requeridas para el producto acabado o en su comportamiento tecnológico durante el proceso, es decir si son críticos o no críticos (2-9) ; en base a este análisis se establecen las pruebas de cualificación del equipo.

Para los factores que se consideren críticos se establecerá como conclusión sus límites de tolerancia. Previa o concomitantemente se lleva a cabo la cualificación de los equipos (se anexa el protocolo completo de cualificación de la tamizadora Erweka, anexo 1) utilizados en la fabricación de los comprimidos; deberá tenerse en cuenta que son equipos que fueron instalados hace cierto tiempo y no se puede influir sobre el diseño o ni tan siquiera sobre la instalación, con lo cual no se puede llevar a cabo ni la DQ<sup>1</sup>, ni la IQ. En este caso, la IQ se realiza en base a listados de verificación sobre la existencia de los elementos concretos del equipo (y pruebas puntuales). La OQ se plantea como una verificación y pruebas de la capacidad de los equipos, con lo cual se ensayan el proceso de elaboración a las tres cargas habituales respecto del lote: 50, 100 y 150%. En estas pruebas se busca demostrar la homogeneidad del producto final aunque se haya fabricado con distinto tamaño de lote. En caso de existir diferencias significativas serán reseñadas en las conclusiones y tenidas en cuenta para las especificaciones de trabajo. La OQ será limitada, es decir, se llevarán a cabo pruebas de uso en las condiciones concretas que interesan para fabricar los lotes (con lo cual se trataría de una PQ), ensayándose aquellas condiciones con cargas del 50, 100 y 150% en todos ellos lo que sería parte de las pruebas de OQ.

La PQ se plantea con el objetivo fehaciente de su optimización (tanto económica como productiva o cualitativa) y se ensayan condiciones de los parámetros reológicos por encima y por debajo de la especificación farmacotécnica desarrollada en los lotes de escala piloto.

Finalmente, en base a los resultados de cualificación, se fijarán los controles en proceso a efectuar, los métodos que se deben emplear y los criterios de aceptación para los resultados de los parámetros a controlar.

Dado que en este caso no habrá transposición de escala, el análisis de puntos críticos servirá para

---

<sup>1</sup> Ver capítulo 1 de este mismo trabajo. A partir de ahora: DQ = Cualificación del diseño, IQ = Cualificación de la instalación, OQ = Cualificación operativa PQ = Cualificación del procedimiento.

extrapolarlo a la optimización (10) y validación definitiva, que en este caso supondrá un estudio de robustez del método según las técnicas estadísticas de desarrollo y optimización de experimentos y la fabricación definitiva de los tres lotes consecutivos en condiciones reales (capítulo 6).

Con el fin de simplificar en lo posible, el análisis de los puntos críticos se presenta tabulado (tabla 2) en base a las fases marcadas para el proceso de elaboración, se analizan **las variables operativas** concretas del proceso farmacotécnico y las debidas a la maquinaria de que se dispone; el objetivo que se pretende es conocer los puntos que podrían influir en el proceso, sus consecuencias y con qué parámetros se pueden controlar, para desarrollar los protocolos de cualificación y validación.

ETAPA	VARIABLES OPERATIVAS	CARACTERÍSTICAS DE LA VARIABLE (puntualizaciones debidas al equipo disponible en el SDM)	
		CALIFICACIÓN	CONSIDERACIÓN
TAMIZACIÓN POLVO	LUZ MALLA	VARIABLE	A DETERMINAR EN OQ
	INTENSIDAD DE VIBRACIÓN	VARIABLE (3 posiciones)	A DETERMINAR EN PQ
	ALIMENTACIÓN MAQUINA (ORDEN MP)	CONSTANTE	A DETERMINAR EN OQ
	CAPACIDAD ÚTIL		A DETERMINAR EN PQ
MEZCLADO INICIAL	VELOCIDAD (rpm)	CONSTANTE	--
	TIEMPO	VARIABLE	A DETERMINAR EN PQ
	CAPACIDAD ÚTIL	A DETERMINAR	A DETERMINAR EN OQ
PREPARACIÓN SOLUCIÓN AGLUTINANTE	TIPO AGITADOR (TAMAÑO DEL VASO)	FIJADO	--
	CANTIDAD DE AGUA	A DETERMINAR	A DETERMINAR EN PQ
	VELOCIDAD rpm	FIJADO	--
	TIEMPO	VARIABLE	A DETERMINAR EN PQ
	TEMPERATURA (sistema calefactor)	FIJADO	A DETERMINAR EN PQ
AMASADO	TIEMPO ADICIÓN AGLUTINANTE	VARIABLE	A DETERMINAR EN PQ
	VELOCIDAD AMASADORA	CONSTANTE	--
	TEMPERATURA SOL. AGLUT.	FIJADA	--
	TIEMPO DE AMASADO	VARIABLE	A DETERMINAR EN PQ
GRANULACIÓN POR EXTRUSIÓN	LUZ NETA TAMIZ	VARIABLE	A DETERMINAR EN PQ
	VELOCIDAD MÁQUINA	CONSTANTE	--
	VELOCIDAD ALIMENTACIÓN	MANUAL	--
SECADO	TIEMPO DE SECADO	VARIABLE	A DETERMINAR EN PQ
	TEMPERATURA ENTRAD. AIRE TEMPERATURA SALIDA AIRE TEMPERATURA DE SECADO EFICIENCIA SECADO (DIFERENCIAS DE T <sup>a</sup> ) FLUJO AIRE	A DETERMINAR	A DETERMINAR EN OQ
	CANTIDAD CARGA BANDEJAS	VARIABLE	A DETERMINAR EN PQ
	VELOCIDAD ALIMENTACIÓN	VARIABLE	--
GRANULACIÓN SECA	TAMIZ	FIJADO	--
	VELOCIDAD	CONSTANTE	--
	VELOCIDAD	CONSTANTE	--
MEZCLADO FINAL	VELOCIDAD (rpm)	CONSTANTE	--
	ALIMENTACIÓN (ORDEN MP)	CONSTANTE	A DETERMINAR EN PQ
	TIEMPO	VARIABLE	A DETERMINAR EN PQ
	CAPACIDAD ÚTIL	A DETERMINAR	A DETERMINAR EN OQ
COMPRESIÓN	VELOCIDAD	CONSTANTE	--
	FUERZA COMPRESIÓN	A DETERMINAR	A DETERMINAR EN PQ

Tabla 2: Análisis de los puntos críticos del proceso.

Llegado a este punto es necesario establecer los protocolos de cualificación de los equipos, para determinar aquellos parámetros que dependen del propio equipo, que por otra parte son los mínimos (carga máxima, carga mínima) y vendrán establecidos por la OQ.

## **5.3 CUALIFICACIÓN DE LOS EQUIPOS**

Se anexa un protocolo completo con las 4 cualificaciones tipo (DQ, IQ, OQ y PQ) de la tamizadora oscilante Erweka (ver anexo 1), como ejemplo del procedimiento seguido para la cualificación de los equipos. A continuación se listan los resultados de las pruebas llevadas a cabo y las conclusiones para todos y cada uno de los equipos que intervienen en el proceso de elaboración.

### **5.3.1 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN DE LA TAMIZADORA OSCILANTE ERWEKA**

#### **5.3.1.1 CONSIDERACIONES SOBRE LA INFLUENCIA DE LA OPERACIÓN DE TAMIZADO EN LA FORMA FARMACÉUTICA**

El tamaño de partícula de los principios activos y de los excipientes que se incorporan a la forma farmacéutica influye directamente en la velocidad de disolución y en la homogeneidad del lote (peso o riqueza). La operación de tamizado suele obviarse si se trabaja con tamaños de partícula certificados y garantizados por el proveedor. En este caso concreto se tamiza siempre para resaltar la idea de homogeneidad de los tamaños de las sustancias de partida en la práctica con alumnos. Como puntos concretos estudiados se hace una valoración de la influencia del diferente tamaño de malla sobre los comprimidos ya que suele ser una incidencia en el desarrollo de la práctica la rotura del tamiz; es por ello que se realiza una prueba con diferente tamaño de malla al especificado en las instrucciones.

#### **5.3.1.2 PLANTEAMIENTO Y PRUEBAS EXPERIMENTALES**

De acuerdo con el análisis previo (tabla 2) se estimaron como factores a ensayar (o variables operativas a determinar) respecto de la cualificación de la tamizadora oscilante Erweka 400:

- la luz de la malla del tamiz utilizado para la homogeneización de las materias primas (principio activo y excipientes),
- el orden de incorporación de las sustancias,

- la intensidad de vibración del equipo.

De estos factores tan sólo es independiente de la formulación la intensidad de vibración, con lo cual será el primer factor a cualificar. En cuanto al orden de incorporación, debido a que el tamaño de la tamizadora no permite incorporar inmediatamente las materias primas, se cree conveniente respetar el orden paracetamol, almidón y avicel, ya que el avicel por su capacidad de fluidez facilitará el arrastre si fuera necesario de las partículas de las anteriores sustancias que no hubieran caído previamente.

Para ello se prepararon 5 lotes con las materias primas correspondientes a la primera fase del proceso, cumpliendo todas ellas las especificaciones marcadas en el capítulo de preformulación:

LOTE	CARACTERÍSTICAS		
	PROPORCIÓN paracetamol en lote (%)	TAMIZ UTILIZADO (mm)	INTENSIDAD vibración
1	100	0,4	I
2	100	0,4	II
3	100	0,4	III
4	150	0,4	según los resultados lotes 1-3
5	50	0,4	según los resultados lotes 1-3

*Tabla 3: Lotes previstos para las pruebas de tamización.*

Los resultados se evaluaron en cuanto a los ensayos de granulometría del tamizado<sup>2</sup>, aunque para ello, previamente fue necesario mezclar durante 5 minutos el tamizado en bombo en “V”, para homogeneizar la muestra y de aquí se toma una alícuota (entre 25 y 100 g) para realizar las pruebas de granulometría. El resto de tamizado sigue el proceso hasta la compresión para verificar si es factible o no su compresión. Los resultados experimentales obtenidos se indican a continuación en forma de tablas (tablas 4-6) y gráficas (figuras 1-3).

<sup>2</sup> Según la Real Farmacopea Española método 2.9.12, al que se le ha añadido un tamaño intermedio [número 600]. La Real Farmacopea Española clasifica los polvos en gruesos, finos, etc., utilizando los tamices de los números: 1400, 355, 180, 125 y 90. Estos números se corresponden respectivamente con los n° del sistema ASTM siguientes: 14, 45, 80, 120 y 170. La muestra se somete al movimiento de un granulómetro mecánico durante 30 minutos a intensidad máxima.

La USP 24 marca para el control granulométrico únicamente los tamices siguientes: 40 (425 µm), 60 (250 µm) y 120 (125 µm).

PRUEBA 1: TAMIZ 0.4 mm y VELOCIDAD I		
Nº TAMIZ	FRACCIÓN (g)	%
1400	0,0	0,00
600	1,2	1,84
355	40,6	62,17
180	10,8	16,54
125	7,1	10,87
90	5,6	8,58
BASE	0,0	0,00
Total	65,3	100,00

Tabla 4: PRUEBA 1: TAMIZ 0.4 mm y VELOCIDAD I.

**¡Error! Vínculo no válido.**

Figura 1: Histograma de los resultados de la prueba 1.

PRUEBA 2: TAMIZ 0.4 mm y VELOCIDAD II		
Nº TAMIZ	FRACCIÓN (g)	%
1400	0,4	0,79
600	1,2	2,37
355	37,1	73,18
180	2,9	5,72
125	2,4	4,73
90	6,7	13,21
BASE	0,0	0,00
Total	50,7	100,00

Tabla 5 PRUEBA 2: TAMIZ 0.4 mm y VELOCIDAD II

**¡Error! Vínculo no válido.**

Figura 2: Histograma de los resultados de la prueba 2.

PRUEBA 3: TAMIZ 0.4 mm y VELOCIDAD III		
Nº TAMIZ	FRACCIÓN (g)	%
1400	0,7	0,92
600	5,2	6,86
355	19,3	25,46
180	29,5	38,92
125	20,8	27,44
90	0,3	0,40
BASE	0,0	0,00

Total	75,8	100,00
-------	------	--------

Tabla 6 PRUEBA 3: TAMIZ 0.4 mm y VELOCIDAD III

**¡Error! Vínculo no válido.**

Figura 3: Histograma de los resultados de la prueba 3.

Los resultados obtenidos demuestran que la velocidad II es la que proporciona mejor homogeneidad de tamaño de partícula ya que arroja una distribución del tamaño de partículas del producto con un porcentaje mayor alrededor de un tamaño  $>355 \mu\text{m}$  y  $<600 \mu\text{m}$  y menor proporción para el resto de tamaños.

Con el fin de acabar la cualificación operativa de la tamizadora se practican las pruebas con carga del 50% (infracargado) y con carga del 150% (sobrecarga) para verificar si la carga afecta a la distribución del tamaño de partícula del producto que se tamiza, fijando en este caso la velocidad de vibración que proporciona mayor homogeneidad (según los resultados de las tres pruebas previas), es decir la intermedia (II). Seguidamente se presentan los resultados experimentales obtenidos en forma de tablas (tabla 7-8) y gráficos (figuras 4-5).

PRUEBA 4: TAMIZ 0.4 mm, VELOCIDAD II y CARGA 150%		
Nº TAMIZ	FRACCIÓN (g)	%
1400	0,2	0,22
600	1,2	1,29
355	45,8	49,30
180	35,1	37,78
125	4,0	4,31
90	5,6	6,03
BASE	1,0	1,08
Total	92,9	100,01

Tabla 7 PRUEBA 4: TAMIZ 0.4 mm, VELOCIDAD II y CARGA 150%

**¡Error! Vínculo no válido.**

Figura 4: Histograma de los resultados de la prueba 4.

PRUEBA 5: TAMIZ 0.4 mm, VELOCIDAD II y CARGA 50%		
N° TAMIZ	FRACCIÓN (g)	%
1400	0,4	0,73
600	2,1	3,84
355	40,2	73,49
180	4,6	8,41
125	3,8	6,95
90	3,6	6,58
BASE	0,0	0,00
Total	54,7	100,00

Tabla 8 PRUEBA 5: TAMIZ 0.4 mm, VELOCIDAD II y CARGA 50%

**¡Error! Vínculo no válido.**

Figura 5: Histograma con los resultados de la prueba 5.

Respecto a las pruebas de carga puede observarse en las figuras 4 y 5 que la sobrecarga influye en el proceso de tamizado provocando que no exista una mayoría de gránulos alrededor del tamaño teórico del tamiz utilizado (355  $\mu\text{m}$ ), sino que provoca una división de los gránulos grandes en dos grupos ( $>355 \mu\text{m}$  y  $>180\mu\text{m}$ ). La incorporación de los componentes es manual con lo que se considera que la prueba de carga es suficientemente significativa como para incorporar los componentes de manera que cubran el rotor de la tamizadora, ya que, si se llena en exceso, el producto permanece demasiado tiempo en el equipo sometido a la presión y la vibración, lo cual puede ser la causa que provoca que se formen más gránulos finos y en definitiva se obtenga menor homogeneidad del tamizado final. Igualmente se demuestra que una carga del 50 % no influye en los resultados finales en lo que a tamaño de partícula se refiere, ya que se obtienen valores semejantes en la óptima condición del 100 %.

Se realizó otra prueba tentativa, con un diámetro de malla mayor, para estudiar si las diferencias de granulometría provocadas por el proceso de tamización (tabla 9 y figura 6) pueden influir determinantemente en la velocidad de disolución de los comprimidos (tabla 10).

PRUEBA 6: TAMIZ 0.75 mm, VELOCIDAD II y CARGA 100%		
N° TAMIZ	FRACCIÓN (g)	%
1400	0,2	0,31
600	10,2	15,69
355	35,2	54,15
180	8,8	13,54
125	4,0	6,15
90	5,6	8,62
BASE	1,0	1,54
total	65,0	100,00

Tabla 9 PRUEBA 6: TAMIZ 0.75 mm, VELOCIDAD II y CARGA 100%

**¡Error! Vínculo no válido.**

Figura 6: Histograma con los resultados de la prueba 6.

### 5.3.1.3 CONCLUSIONES DE CUALIFICACIÓN DE LA TAMIZADORA ERWEKA

De las pruebas anteriores se establece que la velocidad de vibración más interesante es la intermedia (II) ya que proporciona una mezcla tamizada más homogénea granulométricamente que el resto de velocidades. Las tres velocidades aunque dan la mayoría de gránulos por encima de 355  $\mu\text{m}$  (lo cual es lógico ya que el tamiz es de 0,400 mm). La I proporciona menos finos aunque requiere un tiempo de tamizado excesivo, mientras que la II proporciona el porcentaje y el tiempo más adecuados. Por otra parte, si se compara la homogeneidad proporcionada por la malla con luz de tamaño 0,75 mm (prueba número 6) frente a la proporcionada por la malla de 0,4 mm (prueba número 2), puede observarse que son perfiles similares, no obstante en la prueba 6, las partículas presentan diámetros mayores (el tamiz n° 600 retuvo un 15% del polvo tamizado en la prueba 6, frente al 2% de este tipo de partículas en la prueba 2). Por tanto, si bien la homogeneidad de resultados se mantiene (mayoría de partículas con diámetro  $<600 \mu\text{m}$  y  $>355\mu\text{m}$ ), se obtienen fracciones de polvo con tamaño de partícula superior bastante diferentes.

Se comprimieron todas las muestras de los lotes para detectar posibles problemas de compresión; todas comprimieron adecuadamente. Respecto a las muestras correspondientes al 50 % (prueba 5) y 150% (prueba 4) de la carga de los equipos, para la correspondiente al lote 5 (150%) produjo más problemas de compresión que todas las anteriores, lo cual indica que en caso de interesar trabajar con lotes de tamaño mayor del 100%, se debería ser muy cuidadoso en la incorporación progresiva de los excipientes, no superando en exceso el rotor central de la tamizadora o de lo contrario se provoca una excesiva heterogeneidad de tamaño en los gránulos. De cualquier manera no se debería utilizar este equipo para lotes mayores al 100%. Se adjuntan los resultados de peso medio, riqueza, dureza y disolución de los comprimidos obtenidos (tabla 10).

	Velocidad	carga	tamiz $\varnothing$	PESO MEDI O (mg)	PESO CV%	RIQUEZA	DUREZA	% PARACETAMOL DISUELTO A LOS 30 MIN
tamaño muestra (n° comprimidos ensayados)				20	20	10	20	6
LOTE 1	I	100	0.400	349	2.5	148	>50	>85
LOTE 2	II	100	0.400	351	1.5	148	>50	>90
LOTE 3	III	100	0.400	350	3.0	150	>50	>85

LOTE 4	II	150	0.400	347	6.0	150	>50	>85
LOTE 5	II	50	0.400	349	2.0	149	>50	>90
LOTE 6	II	100	0.750	350	2.0	150	>50	>90

Tabla 10: Resultados de la compresión de los lotes de cualificación de la tamizadora Erweka.

Puede observarse que los lotes con velocidad II (lote 2, 5 y 6) dieron una homogeneidad de gránulo correcta que previsiblemente no afecta a la velocidad de disolución de la forma farmacéutica ni a los parámetros de uniformidad (valorable por los CV% del peso); el único lote que dio un CV% excesivo fue el correspondiente al lote 4 (cargado al 150%), aunque por el resto de especificaciones sí cumplía correctamente. Desde un punto de vista de optimización farmacéutica del proceso, las MP deberían tener entre sus especificaciones el tamaño de partícula y así podría obviarse el paso de la tamización; no obstante, si es imprescindible la tamización se propone como parámetro de elaboración el tamizado por mallas de tamaño entre 0,4 mm y 0,75 mm, siempre a la velocidad de vibración II.

De cara a completar la cualificación de la prestación se hicieron las siguientes pruebas en condiciones extremas (tabla 11):

Nº LOTE	VELOCIDAD	CARGA	RESULTADOS
LOTE 7	Mínima	máxima	tiempo excesivo de trabajo
LOTE 8	Máxima	máxima	condiciones de trabajo inadecuadas: exceso de polvo
LOTE 9	Máxima	mínimo	condiciones de trabajo inadecuadas: exceso de finos

Tabla 11: Lotes para las pruebas en condiciones extremas.

Con lo cual el peor caso posible (worst case) que todavía cumpliría especificaciones correspondería a los lotes 1 y 3 en cuanto a velocidad del equipo o al lote 6, en cuanto a que se utilice otro tamaño de malla diferente al especificado.

## **5.3.2 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN DEL MEZCLADOR EN**

### **“V”**

#### **5.3.2.1 INFLUENCIA DE LA OPERACIÓN DE MEZCLADO EN LA FORMA FARMACÉUTICA**

La influencia del mezclado inicial en la forma farmacéutica radica en que esta etapa contribuye a la uniformidad del contenido, en la uniformidad de peso o en los perfiles de disolución de la forma farmacéutica. En esta fase es necesario discernir el tiempo óptimo que proporcione una homogeneidad

correcta y sea mínimo (11). En este sentido incluso en algunos casos es interesante conocer en que tiempo ocurre la segregación de la mezcla para especificarlo como un factor de seguridad y de control.

### 5.3.2.2 PLANTEAMIENTO Y PRUEBAS EXPERIMENTALES

Para la cualificación del mezclador en “V”, se destacaron como factores importantes a establecer el **tiempo de mezclado** (que dependerá de la fórmula y los componentes) y la **capacidad útil del mezclador o carga** y en condiciones extremas (lotes al 50 % y 150%). No considerándose la velocidad del aparato ya que ésta no es regulable (velocidad única). Se estudia conjuntamente para evaluar posibles interacciones entre los factores. Para ello se diseñó el estudio mediante un diseño factorial simple de 2 variables a tres niveles (tablas 12 y 13) :

VARIABLE	NIVEL MÍNIMO (-)	NIVEL MEDIO (0)	NIVEL MÁXIMO (+)
Tiempo de mezclado (minutos)	5	10	15
carga (% lote)	50	100	150

Tabla 12: Variables a estudiar en la cualificación de la mezcladora en “V”.

n° LOTE	variable 1 (CARGA DEL LOTE)	variable 2 (TIEMPO MEZCLADO)
1	0	-
2	0	0
3	0	+
4	-	-
5	-	0
6	-	+
7	+	-
8	+	0
9	+	+

Tabla 13: Diseño factorial para cualificación del bombo en “V”.

La valoración de los resultados se hizo en base a la homogeneidad de la mezcla, tomándose muestra (por triplicado) de las 3 zonas del mezclador (ver figura 7), para cada lote previsto, valorándose las alícuotas espectrofotométricamente, aplicándose el consiguiente ensayo estadístico ANOVA para ver si existen diferencias significativas entre ellos. Las hojas de resultados se adjuntan en los siguientes apartados del capítulo.

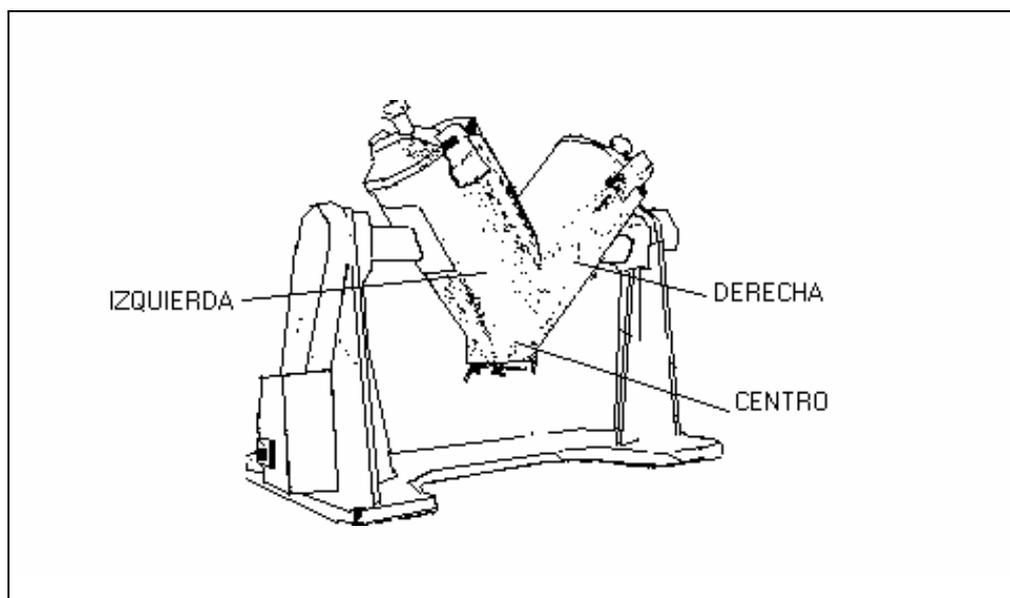


Figura 7: Puntos de muestreo de la mezcladora en "V".

### **5.3.2.3 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN PARA EL GRUPO DE CARGA 100%**

Para este grupo de lotes, se ha de tener en cuenta que el paracetamol se encuentra en una concentración teórica del 60%, con lo cual se valorarán las muestras, para ver si están alrededor del teórico en todas las ubicaciones, con lo cual querría decir que se trataría de un tiempo válido, capaz de proveer una mezcla homogénea.

Tiempo 5 minutos (LOTE 1)

MUESTRA	PESO (mg)	1	2	3	MEDIA	CONCENT.	% PARACETAMOL en la fórmula	%
DERECHA	149,8	1,459	1,4602	1,4567	1,4586	0,02225713	59,4	99,1
MEDIA	150,0	1,4424	1,4415	1,4427	1,4422	0,02200637	58,7	97,8
IZQUIERDA	149,9	1,4783	1,4776	1,4786	1,4782	0,02255519	60,2	100,3
						media	59,4	99,1
						sd	0,6139	1,0231
						CV%	1,0328	1,0328

Tabla 14: Tiempo 5 minutos (LOTE 1)

Tiempo 10 minutos (LOTE 2)

MUESTRA	PESO (mg)	1	2	3	MEDIA	CONCENT.	% PARACETAMOL en la fórmula	%
DERECHA	150,4	1,454	1,451	1,455	1,453	0,02217727	59,0	98,3
IZQUIERDA	149,8	1,463	1,461	1,458	1,461	0,02229324	59,5	99,2

MEDIA	149,8	1,455	1,461	1,461	1,459	0,02226985	59,5	99,1
						media	59,3	98,9
						sd	0,2440	0,4066
						CV%	0,4112	0,4112

Tabla 15: Tiempo 10 minutos (LOTE 2)

Tiempo 15 minutos (LOTE 3)

MUESTRA	PESO (mg)	1	2	3	MEDIA	CONCENT.	%PARACETAMOL en la fórmula	%
DERECHA	149,5	1,4978	1,4695	1,4678	1,4784	0,02255824	60,4	100,6
IZQUIERDA	150,5	1,5326	1,5013	1,4978	1,5106	0,02304957	61,3	102,1
MEDIA	149,9	1,4565	1,4537	<sup>3</sup>	1,4551	0,02220321	59,2	98,7
						media	60,3	100,5
						sd	0,8233	1,3722
						CV%	1,3656	1,3656

Tabla 16 Tiempo 15 minutos (LOTE 3)

Para analizar si existe efecto (o diferencias significativas) debidas a los factores estudiados o las diferencias son debidas al error experimental o - ubicación de la muestra y tiempo de mezclado - se efectúa un test estadístico de ANOVA de dos variables.

RESUMEN	TIEMPO 5	TIEMPO 10	TIEMPO 15
DERECHA	99,1	98,3	100,6
IZQUIERDA	97,8	99,2	102,1
MEDIA	100,3	99,1	98,7

Tabla 17: Resultados tabulados para aplicar el ANOVA

Análisis de variancia de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
DERECHA	3	297,950316	99,316772	1,36406709
IZQUIERDA	3	299,121683	99,7072276	4,79705206
MEDIA	3	298,168167	99,3893889	0,67145483
TIEMPO 5	3	297,170903	99,0569675	1,57006937
TIEMPO 10	3	296,626116	98,875372	0,24797041
TIEMPO 15	3	301,443147	100,481049	2,8243176

Tabla 18: ANOVA para dos factores (posición y tiempo de mezclado)

<sup>3</sup> Error de análisis, se perdió la muestra.

## ANÁLISIS DE VARIANCIA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0,2587502	2	0,1293751	0,05733464	0,94503984	6,94427627
Columnas	4,6391834	2	2,3195917	1,02796402	0,43627324	6,94427627
Error	9,02596456	4	2,25649114			
Total	13,9238982	8				

Tabla 19: ANOVA para el grupo 100%

La hipótesis nula en este test es que haya igualdad de media entre las diferentes posiciones e igualdad de media entre los tiempos de mezclado, lo que puede definirse en base a la F calculada para cada factor. En este caso la proporción alcanza el valor de 0,05733464. Las variaciones debidas a las diferentes posiciones (derecha, izquierda, centro) son del orden de 0,057 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, con lo cual será muy probable que la hipótesis nula sea cierta, es decir que la posición no influya en los resultados y no existan diferencias significativas entre las medias de las diferentes posiciones del bombo de mezclado. En efecto, la probabilidad de que sea así es igual a 0,9450 o 94,50 %, lo cual significa que es muy alta la probabilidad de que la variabilidad que se ha hallado entre las diferentes posiciones del bombo sea debida al error experimental.

Para contrastar el efecto de los tiempos de mezclado se analiza el test estadístico de la misma manera. La F calculada en este caso es 1,027964, es decir que las variaciones provocadas en los resultados por el tiempo de mezclado sólo son 1,03 veces las del error experimental, lo cual hace concluir que esta variable tampoco tenga influencia en los resultados. En efecto, la F experimental es mucho menor que la F teórica, lo cual indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en el mezclado a los tres tiempos ensayados. De hecho, la probabilidad de que las variaciones provocadas por las diferencias entre tiempos de mezclado puedan atribuirse sólo al error experimental es alta ya que da 43,62%.

En función de estos resultados, puede establecerse el tiempo en 5 minutos para estandarizar el proceso de mezclado, ya que asegura la obtención de unos buenos resultados en el mínimo tiempo (mayor rentabilidad del proceso).

### **5.3.2.4 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN PARA EL GRUPO DE CARGA 150%**

Para este grupo de lotes, se ha de tener en cuenta que el paracetamol se encuentra en una concentración teórica del 60%, con lo cual se valorarán las muestras, para ver si están alrededor del teórico en todas las ubicaciones, lo cual querría decir que se trataría de un tiempo válido, capaz de proveer una mezcla

homogénea.

Tiempo 5 minutos (LOTE 4)

MUESTRA	PESO (mg)	1	2	3	MEDIA	CONCENT	%PARACETAMOL en la fórmula	%
DERECHA	149,6	1,4551	1,4600	1,4570	1,45737	0,0222378	59,5	99,1
IZQUIERDA	149,7	1,4234	1,4207	1,4177	1,42060	0,0216768	57,9	96,5
MEDIA	149,9	1,5105	1,5005	1,5005	1,50383	0,0229468	61,2	102,1
						media	59,5	99,2
						sd	1,3532	2,2553
						CV%	2,2728	2,2728

Tabla 20 Tiempo 5 minutos (LOTE 4)

Tiempo 10 minutos (LOTE 5)

MUESTRA	PESO (mg)	1	2	3	MEDIA	CONCENT.	% PARACETAMOL en la fórmula	%
DERECHA	149,9	1,5049	1,5067	1,5084	1,50667	0,0229901	61,3	102,2
IZQUIERDA	149,9	1,4778	1,4798	1,4852	1,48093	0,0225974	60,3	100,5
MEDIA	149,6	1,487	1,4849	1,4845	1,48547	0,0226666	60,6	101,0
						media	60,8	101,3
						sd	0,4399	0,7332
						CV%	0,7242	0,7242

Tabla 21 Tiempo 10 minutos (LOTE 5)

Tiempo 15 minutos (LOTE 6)

MUESTRA	PESO (mg)	1	2	3	MEDIA	CONCENT.	%PARACETAMOL en la fórmula	%
DERECHA	149,7	1,4212	1,4221	1,4251	1,42277	0,02170	58,0	96,7
IZQUIERDA	150	1,4811	1,4929	1,4929	1,48897	0,02272	60,6	101,0
MEDIA	149,8	1,4405	1,4421	1,4428	1,44181	0,02200	58,7	97,9
						media	59,1	98,5
						sd	1,0840	1,8067
						CV%	1,8338	1,8338

Tabla 22 Tiempo 15 minutos (LOTE 6)

Para analizar si existe efecto (o diferencias significativas) debidas a los factores estudiados o las diferencias son debidas al error experimental -ubicación de la muestra y tiempo de mezclado- se efectúa un test estadístico de ANOVA de dos variables.

RESUMEN	TIEMPO 5	TIEMPO 10	TIEMPO 15
DERECHA	99,1	102,2	96,7
IZQUIERDA	96,5	100,5	101,0
MEDIA	102,1	101,0	97,9

Tabla 23: Datos sobre los que se aplica el ANOVA.

## Análisis de variancia de dos factores

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
DERECHA	3	298,026724	99,3422412	7,78579294
IZQUIERDA	3	298,011925	99,3373084	5,94960849
MEDIA	3	300,973180	100,324393	4,64629264
TIEMPO 5	3	297,687214	99,2290715	7,62927263
TIEMPO 10	3	303,755828	101,251943	0,80642847
TIEMPO 15	3	295,568786	98,5229287	4,89640334

Tabla 24 Análisis de variancia de dos factores (posición y tiempo de mezclado).

ANÁLISIS DE VARIANCIA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Posición	1,9389840	2	0,96949201	0,15684258	0,85985079	6,94427627
Tiempo mezclado	12,0381633	2	6,01908164	0,97375562	0,4523238	6,94427627
Error	24,7252248	4	6,18130621			
Total	38,7023721	8				

Tabla 25 Análisis de variancia para el grupo lotes 150%

La hipótesis nula en este test es que haya igualdad de media entre las diferentes posiciones e igualdad de media entre los tiempos de mezclado, entonces para cumplirse, la referimos a la F calculada para cada factor. En este caso la proporción alcanza el valor de 0,15684258. Las variaciones debidas a las diferentes posiciones (derecha, izquierda, centro) son del orden de 0,16 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, con lo cual será muy probable que la hipótesis nula sea cierta, es decir que la posición no influya en los resultados y no existan diferencias significativas entre las medias de las diferentes posiciones del bombo de mezclado. En efecto, la probabilidad de que sea así es igual a 0,8598 o 85,98%, lo cual significa que es muy alta la probabilidad de que la variabilidad que se ha hallado entre posiciones sea debida al error experimental.

Para contrastar el efecto de los tiempos de mezclado se analiza el test estadístico de la misma manera. La F calculada en este caso es 0,97375562, es decir que las variaciones provocadas en los resultados por el tiempo de mezclado sólo son 0,97 veces las del error experimental, lo cual hace pensar que esta variable tampoco tenga influencia en los resultados y no existan diferencias significativas en el mezclado a los tres tiempos ensayados. De hecho, la probabilidad de que las variaciones provocadas por las diferencias entre tiempos de mezclado puedan atribuirse al error experimental es alta ya que da 45,23%.

### **5.3.2.5 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN PARA EL GRUPO DE CARGA 50%**

Para este grupo de lotes, se ha de tener en cuenta que el paracetamol se encuentra en una concentración teórica del 60%, con lo cual se valorarán las muestras, para ver si están alrededor del teórico en todas las ubicaciones, con lo cual querría decir que se trataría de un tiempo válido, capaz de proporcionar una mezcla homogénea.

Tiempo 5 minutos (LOTE 7)

MUESTRA	PESO (mg)	1	2	3	MEDIA	CONCENT.	% PARACETAMOL en la fórmula	%
IZQUIERDA	206,5	1,849	1,849	1,850	1,849	0,029496	57,1	95,2
MEDIA	270,3	2,295	2,294	2,303	2,297	0,036641	54,2	90,4
DERECHA	206,5	1,893	1,895	1,893	1,893	0,030198	58,5	97,5
						media	56,6	94,4
						sd	1,7818	2,9697
						CV%	3,1472	3,1472

*Tabla 26 Tiempo 5 minutos (LOTE 7)*

Tiempo 10 minutos (LOTE 8)

MUESTRA	PESO (mg)	1	2	3	MEDIA	CONCENT.	% PARACETAMOL en la fórmula	%
IZQUIERDA	143,1	1,068	1,148	1,150	1,1225	0,017129	59,9	99,8
MEDIA	147,5	1,432	1,441	1,444	1,4391	0,021959	59,6	99,3
DERECHA	145,6	1,081	1,147	1,147	1,1251	0,017168	59,0	98,3
						media	59,5	99,1
						sd	0,3719	0,6198
						CV%	0,6255	0,6255

*Tabla 27 Tiempo 10 minutos (LOTE 8)*

Tiempo 15 minutos (LOTE 9)

MUESTRA	PESO (mg)	1	2	3	MEDIA	CONCENT.	% PARACETAMOL en la fórmula	%
IZQUIERDA	149,8	1,417	1,421	1,419	1,419	0,021651	57,8	96,4
MEDIA	150,1	1,452	1,457	1,456	1,455	0,022203	59,2	98,6
DERECHA	149,7	1,419	1,416	1,407	1,414	0,021574	57,6	96,1
						media	58,2	97,0
						sd	0,6816	1,1360
						CV%	1,1709	1,1709

*Tabla 28 Tiempo 15 minutos (LOTE 9)*

Para analizar si existe efecto (o diferencias significativas) debidas a los factores estudiados o las diferencias son debidas al error experimental - ubicación de la muestra y tiempo de mezclado - se efectúa un test estadístico de ANOVA de dos variables.

RESUMEN	TIEMPO 5	TIEMPO 10	TIEMPO 15
IZQUIERDA	95,2	99,8	96,4
MEDIA	90,4	99,3	98,6
DERECHA	97,5	98,3	96,1

Tabla 29: Datos para el ANOVA de los lotes grupo 50%.

Análisis de variancia de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
IZQUIERDA	3	291,381306	97,127102	5,678700
MEDIA	3	288,283921	96,094640	24,688310
DERECHA	3	291,864648	97,288216	1,268783
TIEMPO 5	3	283,085712	94,361904	13,228829
TIEMPO 10	3	297,400000	99,133333	0,583333
TIEMPO 15	3	291,044163	97,014721	1,935663

Tabla 30. Análisis de la variancia de dos factores (posición y tiempo de mezclado).

ANÁLISIS DE VARIANCIA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2,5165575	2	1,25827877	0,17368091	0,84658079	6,94427627
Columnas	34,2924943	2	17,14624715	2,36670589	0,20977422	6,94427627
Error	28,9790923	4	7,24477309			
Total	65,7881442	8				

Tabla 31: Resultados del ANOVA para los lotes del grupo 50%.

La hipótesis nula en este test es que haya igualdad de media entre las diferentes posiciones e igualdad de media entre los tiempos de mezclado; para cumplirse, la referimos a la F calculada para cada factor. En este caso la proporción alcanza el valor de 0,17368091 las variaciones debidas a las diferentes posiciones (izquierda, media, derecha) son del orden de 0,17 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, con lo cual será muy probable que la hipótesis nula sea cierta, es decir que la posición no influya en los resultados y no existan diferencias significativas entre las medias de las diferentes posiciones del bombo de mezclado. En efecto, la probabilidad de que sea así es igual a 0,8465 o 84,65%, lo cual significa que es muy alta la probabilidad de que la variabilidad que se ha hallado entre posiciones sea debida al error

experimental.

Para contrastar el efecto de los tiempos de mezclado se analiza el test estadístico de la misma manera. La F calculada en este caso es 2,3667, es decir que las variaciones provocadas en los resultados por el tiempo de mezclado sólo son 2,37 veces las del error experimental, lo cual hace pensar que esta variable tenga alguna influencia en los resultados y existan diferencias significativas en el mezclado a los tres tiempos ensayados. De hecho, la probabilidad de que las variaciones provocadas por las diferencias entre tiempos de mezclado puedan atribuirse tan sólo al error experimental es baja ya que da 20,97%.

### **5.3.2.6 CONCLUSIONES SOBRE LOS RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN DE LA MEZCLADORA EN “V”**

Para analizar en conjunto los datos obtenidos se ha confeccionado la tabla 32 con la cual se pueden analizar mejor los datos:

Nº LOTE	Tiempo mezclado (minutos)	Carga (%)	% medio de paracetamol recuperado	DS	CV %
1	5	100	99.1	1.02	1.03
2	10	100	98.9	0.40	0.40
3	15	100	100.5	1.37	1.36
4	5	150	99.2	2.25	2.27
5	10	150	101.3	0.73	0.72
6	15	150	98.5	1.80	1.83
7	5	50	94.4	2.97	3.15
8	10	50	99.1	0.62	0.62
9	15	50	97.0	1.13	1.17

*Tabla 32: Resumen de los resultados de cualificación del bombo en “V”.*

Todos los resultados están en el margen previsto excepto el correspondiente al lote 7 (correspondiente a los parámetros de 5 minutos de mezclado y 50% de capacidad), es decir la recuperación media es más baja del 95% del teórico, aunque muy cercana. En virtud de lo estudiado, y ya que no existen diferencias significativas entre los diferentes tiempos, posiciones y cargas, puede tomarse como parámetro optimizado en cuanto al tiempo de mezclado los 5 minutos (barras de color azul en la figura 8) cuando se trabaja con un tamaño de lote del 100%. Tan sólo el caso del lote al 150% de carga necesita un tiempo de mezclado mayor (al menos 10 minutos), ya que los 5 minutos no proporcionan la homogeneidad de mezclado

necesaria y por lo tanto no podría ser un parámetro adecuado para ese tamaño de lote.

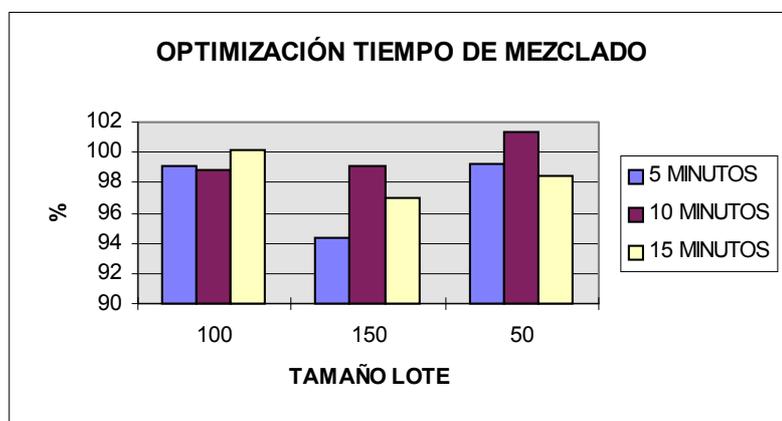


Figura 8: Histograma de los resultados de mezclado.

Los mismos datos vistos en un gráfico de superficie (figura 9) dan idea de que la relación entre carga y tiempo de mezclado óptimo estaría en las condiciones que dan como respuesta el área clara (95-100 %).

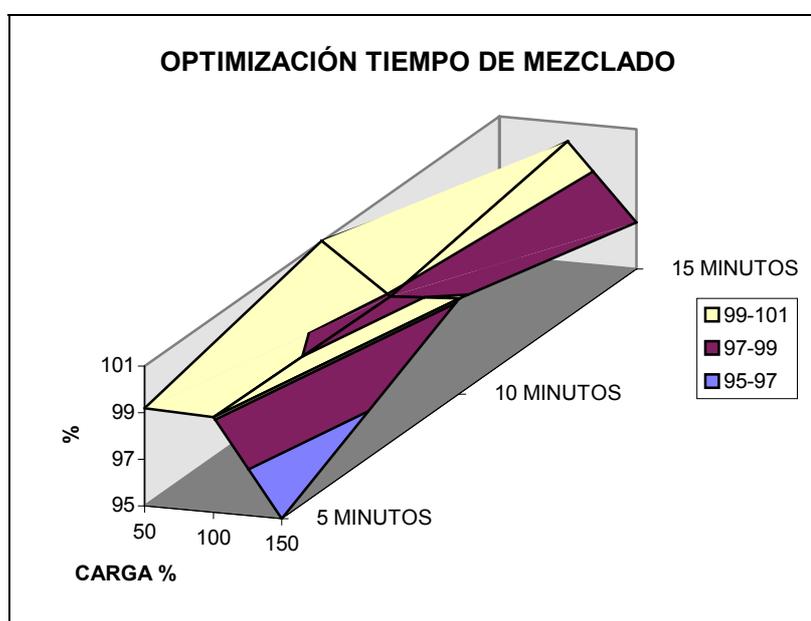


Figura 9: Resultados en gráfico de superficie.

Si se hace un comparativo entre las F dadas por la homogeneidad de tiempos de mezclado puede observarse (tabla 33) que en ninguno de ellos hay diferencias significativas, dando mayor variabilidad, lógicamente, para el lote cargado al 150% (mayor F y menor probabilidad de que las diferencias entre los tiempos sean debidas tan sólo al error experimental).

RESUMEN BOMBO				
	F	Probabilidad	Valor crítico para F	DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS
PRUEBA 100%	1,02796402	0,4362732	6,94427627	NO
PRUEBA 50%	0,97375562	0,4523238	6,94427627	NO
PRUEBA 150%	2,36670589	0,2097742	6,94427627	NO

Tabla 33: Comparativa del parámetro estadístico F.

Por lo tanto y como especificación de la operación de mezclado se establece 10 minutos, con tolerancias de seguridad (ver tabla 34).

CARGA (%)	ESPECIFICACIÓN TIEMPO	TOLERANCIAS
100	10'	5' y 15'
50	10'	-
150	10'	≥10'

Tabla 34: Especificaciones para el mezclado.

Respecto al peor caso posible en este caso se asignará a tiempo de mezclado <5 o >15 minutos.

### **5.3.3 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN DE LA PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN AGLUTINANTE**

#### **5.3.3.1 INFLUENCIA DE LA PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN AGLUTINANTE EN LA FORMA FARMACÉUTICA**

En principio, la concentración del aglutinante debe ser la adecuada para alcanzar un granulado con fluidez y compresibilidad<sup>4</sup> correcta (12-14); es uno de los parámetros a fijar en la elaboración. Por otra parte, si la solución aglutinante es una dispersión perfecta facilitará su acción aglutinante. Un punto importante relacionado es como afecta a la dispersión aglutinante el proceso de secado, si le afecta y la degrada (aspecto pegajoso,...). Finalmente, puede influir en parámetros farmacotécnicos del comprimido, como son la dureza, disgregación y disolución.

#### **5.3.3.2 PLANTEAMIENTO Y PRUEBAS EXPERIMENTALES**

La preparación de la solución aglutinante (engrudo de almidón) no necesita de validación específica si se trabaja bajo condiciones previamente estandarizadas. Respecto al equipo, se requiere un agitador mecánico y un calefactor; debe comprobarse mediante calibración periódica que son equipos capaces de proveer la

<sup>4</sup> Parámetros compresibilidad: índice de Carr e índice de Hausner (o de cohesividad). Relacionados con la densidad del polvo. Se comentan en las notas al pie 14-15 y 16, en este mismo capítulo.

velocidad de agitación y la temperatura necesarias.

En cuanto a las variables operativas de esta etapa estarán la velocidad de agitación, el tiempo de agitación, la temperatura del líquido aglutinante (antes de amasar) y el tiempo máximo de conservación hasta su utilización.

Los parámetros de control de esta etapa serán:

- Características organolépticas: aspecto, color y limpidez
- Características físicas: viscosidad, pH

Se llevaron a cabo las siguientes pruebas de concentración para obtener el engrudo de almidón: 4%, 5%, 6%, 7,5% y 10%. La preparación de las soluciones fue exactamente la misma en los 4 casos:

1. En vaso de precipitados de boca ancha se depositan 500 ml de agua desionizada a temperatura ambiente.
2. Mediante agitación lenta ( $0,3 * 100$  rpm) se va incorporando el almidón en pequeñas fracciones sin detener la agitación.
3. Se pone a calentar la dispersión, hasta que se alcanzan los 80 °C, temperatura a la que se forma el engrudo de almidón. Una vez alcanzados, sin dejar de agitar se retira el sistema calefactor y se mantiene en agitación hasta que se alcancen 40 °C.

La dispersión en todos los casos fue correcta, siendo más fluida y transparente en las dos más diluidas; al acabar el proceso de elaboración de los comprimidos, con la dilución al 4% se produce sobremojado de la masa imposible de granular, con lo cual se desecha esta muestra.

Las tres muestras restantes se comprimieron y se preparó la siguiente tabla (tabla 35), para valorar como afecta a la dureza de los comprimidos y a la compresibilidad del granulado, ya que depende de la concentración de la solución aglutinante:

Nº Lote	concentración (%)	Dureza (N)	Velocidad flujo (seg)	ángulo (°)	densidad compactada (g/ml)	características organolépticas
1	4	-	-	-	-	correcto
2	5	70-80	7	30	0.772	correcto
3	6	70-80	7	30	0.771	correcto
4	7.5	80-90	7	31	0.812	correcto
5	10	95-100	8	30	0.841	correcto
6	6	75-80	7	31	0.785	correcto

*Tabla 35: Controles de calidad del granulado.*

Se preparó un lote de granulado (lote 6) con un agitador mecánico con la varilla de tipo aspas, para determinar si los resultados eran diferentes. Puede comprobarse que los resultados experimentales demuestran que a mayor concentración de aglutinante mayor dureza de los comprimidos, aunque no es necesario aumentar la concentración de aglutinante ya que la concentración del 6% ya proporciona resultados adecuados respecto a la dureza.

### **5.3.3.3 CONCLUSIONES SOBRE LOS RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN DE LA PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN AGLUTINANTE**

Excepto la concentración primera, el resto son útiles ya que todas proporcionan comprimidos adecuados y permiten su compresión correctamente. En este caso se escoge la concentración del 6% ya que es la mínima que proporciona la dureza establecida que se desea para los comprimidos diseñados.

Por otra parte, para preparar el engrudo de almidón son parámetros de control importantes tanto la temperatura (necesariamente deben alcanzarse 80 °C, para su control se utiliza un termómetro calibrado) como el sistema de agitación (se utiliza un agitador de ancla, cuyo control de calibración se lleva a cabo mediante tacómetro con verificaciones escaladas entre diferentes intervalos de agitación). Ambas calibraciones se realizan periódicamente por organismos certificados, con lo cual no se han efectuado pruebas adicionales.

Respecto al peor caso posible según las pruebas se asigna a la concentración del 5%.

## **5.3.4 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN DE LA AMASADORA**

### **5.3.4.1 INFLUENCIA DE LA OPERACIÓN DE AMASADO EN LA FORMA FARMACÉUTICA**

La operación del amasado es una etapa crítica que influye en la dureza y la friabilidad de los comprimidos (habitualmente a mayor tiempo de amasado mayor dureza del comprimido) y en consecuencia, a los parámetros de biodisponibilidad in vitro del medicamento: disgregación y disolución. Entre las variables operativas están el tiempo de adición del aglutinante, la temperatura del aglutinante y la velocidad de la amasadora. En el caso de la T<sup>a</sup> estará fijada a 40 °C o menos ya que si no afectaría al principio activo (el paracetamol es inestable en solución a temperaturas superiores a 40°C). En cuanto al tiempo de adición se

incorporará en porciones pequeñas durante los primeros 10 minutos del proceso. Como parámetros de control se pueden utilizar las características organolépticas (aspecto y consistencia del granulado húmedo); para asegurar el punto exacto del amasado es útil utilizar un amperímetro adaptado al equipo. Las características granulométricas del granulado húmedo también suelen determinarse, aunque supone una manipulación dificultosa del producto.

### **5.3.4.2 PLANTEAMIENTO Y PRUEBAS EXPERIMENTALES**

Para la cualificación de la amasadora o malaxadora doble sigma TURU, se destacaron como factores importantes a estudiar el **tiempo de amasado** (que deberá ser suficiente para dar una mezcla homogénea) y la **capacidad útil del mezclador o carga**, además de estudiar el lote en condiciones extremas (con lote al 50 % y 150%). Para ello se planteó el estudio mediante un diseño factorial simple de 2 variables a tres niveles, ver tablas 36 y 37:

VARIABLE	NIVEL MÍNIMO (-)	NIVEL MEDIO (0)	NIVEL MÁXIMO (+)
tiempo de amasado (minutos)	10	20	30
carga (% lote)	50	100	150

*Tabla 36: Parámetros a estudiar en la cualificación de la amasadora.*

Nº LOTE	Carga (%)	Tiempo de amasado (minutos)
1	100	10
2		20
3		30
4	50	10
5		20
6		30
7	150	10
8		20
9		30

*Tabla 37: Parámetros de cualificación.*

La metodología llevada a cabo fue tomar muestra de cada una de las esquinas y del centro de la amasadora, entre las palas (ver figura 10). De cada punto se analizan 3 alícuotas para evaluar estadísticamente la homogeneidad entre los 5 puntos analizados, como un primer paso para verificar si el tiempo es válido en cuanto a homogeneidad de las diferentes ubicaciones. A continuación, se analizan los resultados obtenidos para los diferentes lotes a fin de determinar el efecto de carga y los tiempos más adecuados para la fabricación del lote.

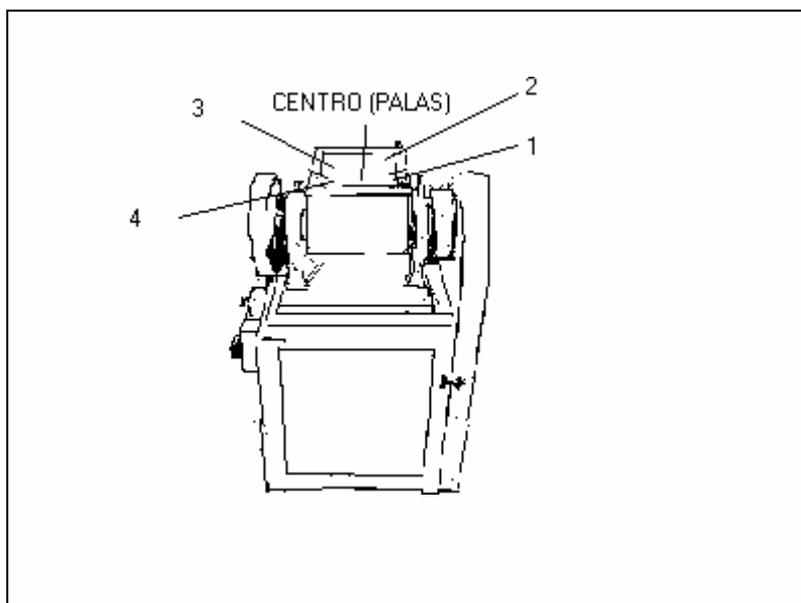


Figura 10: Puntos de muestreo de la amasadora.

### **5.3.4.3 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN PARA EL GRUPO DE LOTES AL 100%**

Para este grupo de lotes, se ha de tener en cuenta que el paracetamol se encuentra en una concentración teórica del 36%, con lo cual se valorarán las muestra para ver si están alrededor del teórico en todas las ubicaciones (especificado en columna % PAR), lo cual significaría que será un tiempo válido capaz de proveer una mezcla homogénea.

#### **LOTE 1: Tiempo 10 minutos**

MUESTRA (POSICIÓN)	PESO (mg)	ABSORB1	ABSORB2	ABSORB 3	MEDIA	CONCENT	% PAR	% REC
M-10-1-1	215,0	0,82095	0,82225	0,81815	0,8204500	0,012277861	34,3	95,2
M-10-1-2	214,2	0,81516	0,81705	0,81511	0,8157733	0,012207876	34,2	95,0
M-10-1-3	209,8	0,82706	0,82396	0,82381	0,8249433	0,012345103	35,3	98,1
M-10-2-1	215,3	0,86899	0,86452	0,86951	0,8676733	0,012984548	36,2	100,5
M-10-2-2	213,2	0,83693	0,83508	0,83592	0,8359767	0,012510214	35,2	97,8
M-10-2-3	197,7	0,80696	0,80991	0,80969	0,8088533	0,012104319	36,7	102,0
M-10-3-1	214,3	0,86653	0,86050	0,85709	0,8613733	0,012890270	36,1	100,3
M-10-3-2	210,4	0,84926	0,84990	0,85287	0,8506767	0,012730197	36,3	100,8
M-10-3-3	218,2	0,87846	0,87930	0,87773	0,8784967	0,013146517	36,1	100,4
M-10-4-1	220,0	0,86430	0,86404	0,86337	0,8639033	0,012928131	35,3	97,9
M-10-4-2	200,3	0,82996	0,83237	0,83124	0,8311900	0,012438583	37,3	103,5
M-10-4-3	197,0	0,83041	0,83089	0,82996	0,8304200	0,012427060	37,8	105,1
CENTRO 1	198,2	0,82982	0,83006	0,83226	0,8307133	0,012431450	37,6	104,5
CENTRO 2	205,6	0,83917	0,84015	0,83925	0,8395233	0,012563289	36,7	101,8

CENTRO 3	198,1	0,79312	0,79585	0,79816	0,7957100	0,011907632	36,1	100,2
						MEDIA	36,1	100,2
						DS	1,1	2,9
						CV %	2,9	2,9

Tabla 38: Resultado LOTE 1 (10 MINUTOS).

A los resultados individuales obtenidos se les aplica un test estadístico de análisis de la variancia en una dirección ANOVA para confirmar la hipótesis nula de que haya igualdad de media entre las diferentes posiciones de la amasadora; para cumplirse se aplica el test de F de Snedecor, es decir la F calculada para el factor de variación estudiado (posiciones de la amasadora) debe ser menor que la F tabulada (debida al error experimental).

PUNTO AMASADORA	1	2	3	4	centro
ALICUOTA 1	95,2	100,5	100,3	97,9	104,5
ALICUOTA 2	95,0	97,8	100,8	103,5	101,8
ALICUOTA 3	98,1	102,0	100,4	105,1	100,2
MEDIA 10 minutos	96,1	100,1	100,5	102,2	102,2

Tabla 39: Resultados lote 100%, amasado 10 minutos.

#### Análisis de variancia de un factor

##### RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
Columna 1	3	288,2357610	96,0785870	2,98444456
Columna 2	3	300,3551493	100,1183831	4,62445413
Columna 3	3	301,5086143	100,5028714	0,09270660
Columna 4	3	306,5758624	102,1919541	14,22621719
Columna 5	3	306,5607229	102,1869076	4,82882652

Tabla 40: ANOVA para lote 1 (cualificación de la amasadora)

##### ANÁLISIS DE VARIANCIA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	74,996645	4	18,74916132	3,503645263	0,0490548	3,478049848
Dentro de los grupos	53,513298	10	5,351329803			
Total	128,50994	14				

Tabla 41: ANOVA lote 1 cualificación amasadora.

En este caso la F alcanza un valor de 3,503. Las variaciones debidas a las diferentes posiciones (1, 2, 3, 4 y centro) son del orden de 3,503 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, es decir existen diferencias significativas entre las distintas posiciones de la amasadora. La probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta (las diferentes posiciones de la amasadora no influyen en el resultado) es baja, 0,0490 o un 4,9%, con lo cual no puede afirmarse que la mezcla obtenida es estas condiciones sea homogénea.

LOTE 2: Tiempo 20 minutos

MUESTRA	PESO	ABSORB1	ABSORB2	ABSORB3	MEDIA	CONCENT.	%	%
20	(mg)						PAR	REC
1-1	198,5	1,26120	1,25910	1,25550	1,25860	0,0178566	36,0	100,0
1-2	206,3	0,87729	0,87553	0,87201	0,87494	0,0124134	36,1	100,3
1-3	203,5	0,85857	0,85388	0,85495	0,85580	0,0121418	35,8	99,4
2-1	205,5	0,84895	0,84882	0,85114	0,84964	0,0120543	35,2	97,8
2-2	194,0	0,82372	0,81569	0,82005	0,81982	0,0116313	36,0	99,9
2-3	225,1	1,45060	1,44610	1,44540	1,44737	0,0205347	36,5	101,4
3-1	200,5	1,25070	1,25050	1,24870	1,24997	0,0177341	35,4	98,3
3-2	203,4	0,84976	0,84558	0,84746	0,84760	0,0120254	35,5	98,5
3-3	201,1	0,87119	0,86955	0,86942	0,87005	0,0123440	36,8	102,3
4-1	205,4	0,88734	0,87842	0,87717	0,88098	0,0124990	36,5	101,4
4-2	194,7	0,80838	0,81230	0,81313	0,81127	0,0115100	35,5	98,5
4-3	196,4	1,25310	1,24720	1,24540	1,24857	0,0177142	36,1	100,2
CENTRO 1	198,4	1,27110	1,27390	1,27390	1,27297	0,0180604	36,4	101,1
CENTRO 2	202,8	1,27250	1,27670	1,27190	1,27370	0,0180708	35,6	99,0
CENTRO 3	207,5	1,29920	1,29980	1,29560	1,29820	0,0184184	35,5	98,6
						MEDIA	35,9	99,8
						DS	0,5	1,3
						CV %	1,3	1,3

Tabla 42: Resultados para lote 2 (cualificación de la amasadora)

A los resultados individuales obtenidos se les aplica un test estadístico de análisis de la variancia en una

dirección ANOVA para confirmar la hipótesis nula de que haya igualdad de media entre las diferentes posiciones de la amasadora; para cumplirse se aplica el test de F de Snedecor, es decir la F calculada para el factor de variación estudiado (posiciones de la amasadora) debe ser menor que la F tabulada (debida al error experimental).

PUNTO AMASADORA	1	2	3	4	centro
ALICUOTA 1	100,0	97,8	98,3	101,4	101,1
ALICUOTA 2	100,3	99,9	98,5	98,5	99,0
ALICUOTA 3	99,4	101,4	102,3	100,2	98,6
MEDIA 20 minutos	99,9	99,7	99,7	100,1	99,6

Tabla 43: Datos para aplicar ANOVA lote 2 (cualificación amasadora)

#### Análisis de variancia de un factor

##### RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
Columna 1	3	299,6798566	99,8932855	0,180965328
Columna 2	3	299,0505665	99,6835221	3,277833090
Columna 3	3	299,1178292	99,7059430	5,079335285
Columna 4	3	300,1636743	100,0545581	2,110682836
Columna 5	3	298,7777733	99,5925911	1,843017732

Tabla 44: ANOVA lote 2 (cualificación amasadora)

##### ANÁLISIS DE VARIANCIA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0,413854	4	0,103463588	0,041412	0,996187	3,478049848
Dentro de los grupos	24,983669	10	2,498366854			
Total	25,397523	14				

Tabla 45: ANOVA lote 2 (cualificación amasadora)

En este caso la F alcanza un valor de 0,041412. Las variaciones debidas a las diferentes posiciones (1, 2, 3,

4 y centro) son del orden de 0,041 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, es decir que las diferentes posiciones no influyen en los resultados y no existen diferencias significativas entre las distintas posiciones de la amasadora. La probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta (es decir que las diferentes posiciones de la amasadora no influyan en el resultado) es alta, 0,9961 o un 99,62%, con lo cual puede afirmarse que la mezcla obtenida es estas condiciones es homogénea, o lo que es lo mismo que el tiempo de amasado de 20 minutos es suficiente para proveer una mezcla homogénea.

LOTE 3: Tiempo 30 minutos

MUESTRA	PESO	ABSORB1	ABSORB2	ABSORB3	MEDIA	CONCENT.	%	%
30	(mg)						PAR	REC
1-1	205,7	0,84195	0,84335	0,84612	0,84381	0,01258	36,7	101,9
1-2	215,1	0,85577	0,85857	0,85468	0,85634	0,01277	35,6	98,9
1-3	210,5	0,84958	0,84981	0,84932	0,84957	0,01267	36,1	100,3
2-1	207,2	0,82927	0,82805	0,82831	0,82854	0,01235	35,8	99,4
2-2	202,1	0,83430	0,83492		0,83461	0,01244	36,9	102,6
2-3	201,4	0,82713	0,82722	0,82845	0,82760	0,01234	36,8	102,1
3-1	214,2	0,87650	0,87625	0,87427	0,87567	0,01306	36,6	101,6
3-2	204,4	0,83754	0,83560	0,83421	0,83578	0,01246	36,6	101,6
3-3	212,0	0,84319	0,84369	0,84822	0,84503	0,01260	35,7	99,1
4-1	212,0	0,87022	0,86789	0,87039	0,86950	0,01297	36,7	101,9
4-2	220,1	0,87042	0,86990	0,86526	0,86853	0,01295	35,3	98,1
4-3	205,0	0,82919	0,83243	0,82727	0,82963	0,01237	36,2	100,6
CENTRO 1	217,2	0,87711	0,87672	0,87506	0,87630	0,01307	36,1	100,3
CENTRO 2	203,0	0,84924	0,84845	0,85027	0,84932	0,01266	37,4	104,0
CENTRO 3	215,2	0,86508	0,86551	0,86186	0,86415	0,01289	35,9	99,8
						MEDIA	36,3	100,8
						DS	0,6	1,6
						CV %	1,6	1,6

Tabla 46: Datos para lote 3 (cualificación de la amasadora)

A los resultados individuales obtenidos se les aplica un test estadístico de análisis de la variancia en una dirección ANOVA para confirmar la hipótesis nula de que haya igualdad de media entre las diferentes posiciones de la amasadora; para cumplirse se aplica el test de F de Snedecor, es decir la F calculada para el factor de variación estudiado (posiciones de la amasadora) debe ser menor a la F tabulada (debida al error experimental).

PUNTO AMASADORA	1	2	3	4	centro
ALICUOTA 1	101,9	99,4	101,6	101,9	100,3
ALICUOTA 2	98,9	102,6	101,6	98,1	104,0
ALICUOTA 3	100,3	102,1	99,1	100,6	99,8
MEDIA 30 minutos	100,8	100,2	101,3	100,4	101,4

Tabla 47: Datos para el cálculo del ANOVA lote 3 (cualificación amasadora)

RESUMEN				
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Variación
Columna 1	3	301,1845514	100,3948505	2,267136355
Columna 2	3	304,1288721	101,3762907	3,063849696
Columna 3	3	302,2747207	100,7582402	2,164264509
Columna 4	3	300,5691118	100,1897039	3,838002163
Columna 5	3	304,0354151	101,3451384	5,247070050

Tabla 48: ANOVA para lote 3 (cualificación de la amasadora)

ANÁLISIS DE VARIANCIA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	3,500439	4	0,875109878	0,263900133	0,8945157	3,478049848
Dentro de los grupos	33,160646	10	3,316064555			
Total	36,661085	14				

Tabla 49: ANOVA lote 3 (cualificación amasadora)

En este caso la F alcanza un valor de 0,26390. Las variaciones debidas a las diferentes posiciones (1, 2, 3, 4 y centro) son del orden de 0,26 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, es decir que las diferentes posiciones no influyen en los resultados y no existen diferencias significativas entre las distintas posiciones de la amasadora. La probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta (es decir que las diferentes posiciones de la amasadora no influyan en el resultado) es alta, 0,8945 o un 89,45%, con lo cual puede afirmarse que la mezcla obtenida en estas condiciones es homogénea, o lo que es lo mismo que el tiempo de amasado de 30 minutos es suficiente para proveer una mezcla homogénea.

Resumen de los resultados con carga 100% (tabla 50) a los que se les aplica un análisis ANOVA (tabla 51).

RESUMEN FINAL	100%					F	PROBABILIDAD (%)
	POSIC 1	POSIC 2	POSIC 3	POSIC 4	CENTRO		
MEDIA 10 minutos	96,1	100,1	100,5	102,2	102,2	3,5036	4,91
MEDIA 20 minutos	99,9	99,7	99,7	100,1	99,6	0,0414	99,62
MEDIA 30 minutos	100,8	100,2	101,3	100,4	101,4	0,2639	89,45

Tabla 50: Resultados medios finales de cualificación lotes al 100%

## Análisis de variancia de un factor

## RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
MEDIA 10 minutos	5	501,0787033	100,2157407	6,24972044
MEDIA 20 minutos	5	498,9299000	99,7859799	0,03448786
MEDIA 30 minutos	5	504,0642237	100,8128447	0,29170329

## ANÁLISIS DE VARIANCIA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	2,65946455	2	1,329732277	0,60663784	0,56107962	3,88529031
Dentro de los grupos	26,30364638	12	2,191970531			
Total	28,96311093	14				

Tabla 51: ANOVA para los lotes 100% (cualificación de la amasadora)

Si bien no existen diferencias significativas entre tiempos (10, 20 y 30 minutos) con una probabilidad del 56,1 %, si se analiza detenidamente los resultados de homogeneidad de las mezclas obtenidas a diferentes tiempos, se puede observar que el tiempo 10 minutos, no proporciona homogeneidad de mezcla entre las diferentes posiciones, es decir es insuficiente (aunque realmente existen diferencias significativas entre las 5 posiciones por poco, ya que la F experimental es 3,5 frente a la F tabulada de 3,478). Por otra parte, el tiempo que proporciona menor variabilidad ( % paracetamol entre las 5 posiciones) es el de 20 minutos, con lo cual parece ser que será un tiempo más interesante que el de 30 minutos.

#### **5.3.4.4 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN PARA EL GRUPO DE LOTES AL 50%**

Para este grupo de lotes, se ha de tener en cuenta que el paracetamol se encuentra en una concentración teórica del 36%, con lo cual se valorarán las muestra para ver si están alrededor del teórico en todas las ubicaciones (especificado en columna % PAR), lo cual significaría que será un tiempo válido capaz de proveer una mezcla homogénea.

LOTE 4: Tiempo 10 minutos

MUESTRA	PESO (mg)	ABSORB1	ABSORB2	ABSORB3	MEDIA	CONCENT.	%	%
10							PAR	REC
M-10-1-1	214,1	1,2879	1,3096	1,3072	1,30157	0,019799	37,0	102,7
M-10-1-2	219,5	1,3268	1,3231	1,3188	1,32290	0,020123	36,7	101,9
M-10-1-3	222,4	1,2850	1,2845	1,2896	1,28637	0,019567	35,2	97,8
M-10-2-1	220,1	1,3319	1,3337	1,3289	1,33150	0,020254	36,8	102,2
M-10-2-2	219,4	1,3165	1,3068	1,3012	1,30817	0,019899	36,3	100,8
M-10-2-3	214,2	1,3031	1,3020	1,3011	1,30207	0,019806	37,0	102,7
M-10-3-1	211,9	1,2921	1,2893	1,2872	1,28953	0,019616	37,0	102,9
M-10-3-2	215,4	1,2921	1,2878	1,2898	1,28990	0,019621	36,4	101,2
M-10-3-3	220,5	1,2900	1,2880	1,2867	1,28823	0,019596	35,5	98,7
M-10-4-1	212,9	1,2893	1,2838	1,2849	1,28600	0,019562	36,8	102,1
M-10-4-2	211,8	1,2775	1,2725	1,2740	1,27467	0,019389	36,6	101,7
M-10-4-3	221,4	1,3189	1,3080	1,3094	1,31210	0,019959	36,1	100,2
CENTRO 1	223,1	1,2966	1,3007	1,3019	1,29973	0,019771	35,4	98,5
CENTRO 2	215,1	1,3116	1,3087	1,3097	1,31000	0,019927	37,1	102,9
CENTRO 3	213,4	1,2872	1,2847	1,2846	1,28550	0,019554	36,7	101,8
						MEDIA	36,4	101,2
						DS	0,6	1,6
						CV %	1,6	1,6

Tabla 52: ANOVA para lote 4 (cualificación de la amasadora)

A los resultados individuales obtenidos se les aplica un test estadístico de análisis de la variancia en una dirección ANOVA para confirmar la hipótesis nula de que haya igualdad de media entre las diferentes posiciones de la amasadora; para cumplirse se aplica el test de F de Snedecor, es decir la F calculada para el factor de variación estudiado (posiciones de la amasadora) debe ser menor que la F tabulada (debida al error experimental).

PUNTO AMASADORA	1	2	3	4	centro
ALÍCUOTA 1	102,7	102,2	102,9	102,1	98,5
ALÍCUOTA 2	101,9	100,8	101,2	101,7	102,9
ALÍCUOTA 3	97,8	102,7	98,7	100,2	101,8
MEDIA 10 minutos	100,8	101,9	100,9	101,3	101,1

Tabla 53: Resumen datos lote 4 (50%, amasado 10 minutos)

## Análisis de variancia de un factor

## RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
Columna 1	3	302,371	100,7903	7,088161
Columna 2	3	305,761	101,9204	1,045044
Columna 3	3	302,813	100,9377	4,282475
Columna 4	3	303,974	101,3249	1,044173
Columna 5	3	303,211	101,0705	5,406206

Tabla 54: Análisis de la variancia lote 4 (cualificación amasadora)

## ANÁLISIS DE VARIANCIA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	2,36296	4	0,59074	0,156562	0,9555635	3,4780498
Dentro de los grupos	37,73212	10	3,77321			
Total	40,09508	14				

Tabla 55: Análisis de la variancia lote 4 (cualificación amasadora)

En este caso la F alcanza un valor de 0,156562. Las variaciones debidas a las diferentes - posiciones (1, 2, 3, 4 y centro) son del orden de 0,16 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, es decir no existen diferencias significativas entre las distintas posiciones de la amasadora. La probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta (es decir que las diferentes posiciones de la amasadora no influyan en el resultado) es alta, 0,9555 o un 95,55%, con lo cual puede afirmarse que la mezcla obtenida es estas condiciones es homogénea, o lo que es lo mismo que el tiempo de amasado de 10 minutos es suficiente para proveer una mezcla homogénea.

LOTE 5: Tiempo 20 minutos

MUESTRA	PESO (mg)	ABSORB1	ABSORB2	ABSORB3	MEDIA	CONCENT.	%	%
20							PAR	REC
1-1	225,7	1,3144	1,3149	1,3141	1,3145	0,01999	35,436	98,4
1-2	229,4	1,3468	1,3437	1,3297	1,3401	0,02038	35,544	98,7
1-3	221,1	1,3273	1,3147	1,3168	1,3196	0,02007	36,315	100,9
2-1	227,4	1,3517	1,3418	1,3424	1,3453	0,02046	35,996	100,0
2-2	225,1	1,3242	1,3208	1,3234	1,3228	0,02012	35,756	99,3
2-3	220,4	1,3176	1,3154	1,3142	1,3157	0,02001	36,323	100,9
3-1	224,1	1,3381	1,3299	1,3355	1,3345	0,02030	36,233	100,6
3-2	223,5	1,3028	1,3086	1,3008	1,3041	0,01984	35,502	98,6
3-3	226,1	1,3152	1,3144	1,3115	1,3137	0,01998	35,353	98,2
4-1	225,5	1,3046	1,3078	1,3048	1,3057	0,01986	35,232	97,9
4-2	227,4	1,3276	1,3255	1,3228	1,3253	0,02016	35,461	98,5
4-3	228,5	1,3160	1,3157	1,3150	1,3156	0,02001	35,031	97,3
CENTRO 1	223,5	1,3245	1,3262	1,3250	1,3252	0,02016	36,078	100,2
CENTRO 2	224,6	1,3028	1,3016	1,3065	1,3036	0,01983	35,316	98,1
CENTRO 3	225,1	1,3127	1,3124	1,3107	1,3119	0,01996	35,462	98,5
						MEDIA	35,7	99,1
						DS	0,4	1,1
						CV %	1,1	1,1

Tabla 56: ANOVA para lote 5 (cualificación de la amasadora)

PUNTO AMASADORA	1	2	3	4	centro
ALICUOTA 1	98,4	100,0	100,6	97,9	100,2
ALICUOTA 2	98,7	99,3	98,6	98,5	98,1
ALICUOTA 3	100,9	100,9	98,2	97,3	98,5
MEDIA 20 minutos	99,3	100,1	99,2	97,9	98,9

Tabla 57: Resultados para el lote 5 (50%, 20 minutos)

A los resultados individuales obtenidos se les aplica un test estadístico de análisis de la variancia de una dirección ANOVA para confirmar la hipótesis nula de que haya igualdad de media entre las diferentes posiciones de la amasadora; para cumplirse se aplica el test de F de Snedecor, es decir la F calculada para el factor de variación estudiado (posiciones de la amasadora) debe ser menor que la F tabulada (debida al error experimental).

Análisis de variancia de un factor

RESUMEN				
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
Columna 1	3	298,0402	99,34675	1,771961
Columna 2	3	300,2095	100,0698	0,625858
Columna 3	3	297,4661	99,15537	1,712662
Columna 4	3	293,6786	97,89288	0,357015
Columna 5	3	296,8236	98,94119	1,261702

Tabla 58: ANOVA lote 5 (50% y 20 minutos amasado)

ANÁLISIS DE VARIANCIA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	7,455387	4	1,86384	1,626621	0,242445	3,4780498
Dentro de los grupos	11,458397	10	1,14584			
Total	18,913785	14				

Tabla 59: ANOVA lote 5 (cualificación amasadora)

En este caso la F alcanza un valor de 1,62662. Las variaciones debidas a las diferentes posiciones (1, 2, 3, 4 y centro) son del orden de 1,63 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, es decir no existen diferencias estadísticamente significativas entre las distintas posiciones de la amasadora. La probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta (es decir que las diferentes posiciones de la amasadora no influyan en el resultado) es media, 0,2424 o un 24,24%, con lo cual puede afirmarse que la mezcla obtenida en estas condiciones es homogénea, o lo que es lo mismo que el tiempo de amasado de 20 minutos también proporciona una mezcla homogénea para este tipo de lotes (50%).

#### LOTE 6: Tiempo 30 minutos

MUESTRA	PESO	ABSORB1	ABSORB2	ABSORB3	MEDIA	CONCENT.	%	%
30	(mg)						PAR	REC
1-1	235,1	1,3975	1,394	1,3944	1,3953	0,0212244	36,1	100,3
1-2	234,2	1,4022	1,4036	1,4018	1,4025	0,0213345	36,4	101,2
1-3	240,1	1,4225	1,4138	1,4201	1,4188	0,0215819	35,9	99,9
2-1	240,7	1,3925	1,3929	1,3937	1,3930	0,0211900	35,2	97,8
2-2	241,2	1,3840	1,3851	1,3822	1,3837	0,0210490	34,9	97,0
2-3	247,5	1,4294	1,4332	1,4371	1,4332	0,0218015	35,2	97,9
3-1	228,2	0,9400	0,9391	0,9394	0,9395	0,0142919	34,4	95,7
3-2	226,8	0,9670	0,9770	0,9751	0,9730	0,0148017	35,8	99,7
3-3	226,0	0,9691	0,9706	0,9651	0,9682	0,0147291	35,8	99,6
4-1	233,5	1,4082	1,4073	1,4070	1,4075	0,0214100	36,6	101,9
4-2	243,1	1,4126	1,4150	1,4144	1,4140	0,0215089	35,3	98,3
4-3	241,1	1,3976	1,3963	1,3943	1,3960	0,0212361	35,2	97,9
CENTRO 1	208,5	0,8920	0,8932	0,8902	0,8918	0,0135659	35,7	99,4
CENTRO 2	205,8	0,8716	0,8726	0,8710	0,8717	0,0132607	35,4	98,4
CENTRO 3	210,8	0,8920	0,8920	0,8952	0,8930	0,0135850	35,4	98,5
						MEDIA	35,6	98,9
						DS	0,6	1,6
						CV %	1,6	1,6

Tabla 60: ANOVA para lote 6 (cualificación de la amasadora)

A los resultados individuales obtenidos se les aplica un test estadístico de análisis de la variancia de una dirección ANOVA para confirmar la hipótesis nula de que haya igualdad de media entre las diferentes

posiciones de la amasadora; para cumplirse se aplica el test de F de Snedecor, es decir la F calculada para el factor de variación estudiado (posiciones de la amasadora) debe ser menor que la F tabulada (debida al error experimental).

PUNTO AMASADORA	1	2	3	4	centro
ALICUOTA 1	100,3	97,8	95,7	101,9	99,4
ALICUOTA 2	101,2	97,0	99,7	98,3	98,4
ALICUOTA 3	99,9	97,9	99,6	97,9	98,5
MEDIA 30 minutos	100,5	97,6	98,3	99,4	98,8

Tabla 61: Resultados lote 6 (50%, 30 minutos)

#### Análisis de variancia de un factor

RESUMEN				
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
Columna 1	3	301,4007	100,46690	0,468964
Columna 2	3	292,6548	97,55161	0,259542
Columna 3	3	294,9604	98,32014	5,221968
Columna 4	3	298,0549	99,35164	4,842206
Columna 5	3	296,3038	98,76792	0,303402

Tabla 62: ANOVA lote 6 (Cualificación amasadora)

ANÁLISIS DE VARIANCIA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	14,492079	4	3,62302	1,632567	0,241059	3,4780498
Dentro de los grupos	22,192166	10	2,21921			
Total	36,684245	14				

Tabla 63: ANOVA lote 6 (Cualificación amasadora)

En este caso la F alcanza un valor de 1,632567. Las variaciones debidas a las diferentes posiciones (1, 2, 3, 4 y centro) son del orden de 1,63 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, es decir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las distintas posiciones de la amasadora. La probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta (es decir que las diferentes posiciones de la amasadora no influyan en el resultado) es media, 0,2410 o un 24,11%, con lo cual puede afirmarse que la mezcla obtenida es estas condiciones es homogénea, o lo que es lo mismo que el tiempo de amasado de 30 minutos también da lugar a una mezcla homogénea.

Resumen de los resultados con carga 50%

RESUMEN FINAL							
	POSIC1	POSIC2	POSIC3	POSIC4	CENTRO	F	PROBABILIDAD (%)
MEDIA 10 minutos	100,8	101,9	100,9	101,3	101,1	0.1565	95.55
MEDIA 20 minutos	99,3	100,1	99,2	97,9	98,9	1.6266	24.25
MEDIA 30 minutos	100,5	97,6	98,3	99,4	98,8	1.6326	24.11

Tabla 64: Resultados para los 3 lotes de carga 50%

## Análisis de variancia de un factor

RESUMEN				
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
MEDIA 10 minutos	5	506,0438601	101,208772	0,19691339
MEDIA 20 minutos	5	495,4060164	99,081203	0,62128232
MEDIA 30 minutos	5	494,4582148	98,891642	1,20767328

Tabla 65: ANOVA de los lotes con carga 50%

ANÁLISIS DE VARIANCIA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	16,55261488	2	8,27630744	12,2559369	0,00126033	3,88529031
Dentro de los grupos	8,10347592	12	0,67528966			
Total	24,65609081	14				

Tabla 66: ANOVA de los lotes con carga 50%

Según el análisis estadístico calculado está claro que existen diferencias significativas entre los tres tiempos (10, 20 y 30 minutos) con una probabilidad alta; conviene entonces analizar el que proporciona mejores parámetros de homogeneidad y menor tiempo. Si se analizan detenidamente los resultados de homogeneidad de las mezclas (todas son homogéneas en las 5 posiciones analizadas) obtenidas a diferentes tiempos, se puede observar que el tiempo 10 minutos proporciona mejor homogeneidad de mezcla, ya que existen menores diferencias entre las diferentes posiciones (ya que la F experimental es 0,1565 frente a la F tabulada de 3,478). Por otra parte, también queda reflejado en los resultados del ANOVA ya que el tiempo 10 minutos es el tiempo que proporciona menor variancia, con lo cual puede concluirse que cuando se trabaje con un lote pequeño del 50% el tiempo más interesante será el de 10 minutos de amasado frente al resto, ya que según los resultados obtenidos a mayor tiempo mayor variancia.

### **5.3.4.5 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN PARA EL GRUPO DE LOTES AL 150%**

Para este grupo de lotes, se ha de tener en cuenta que el paracetamol se encuentra en una concentración teórica del 36%, con lo cual se valorarán las muestra para ver si están alrededor del teórico en todas las ubicaciones (especificado en columna % PAR), lo cual significaría que será un tiempo válido capaz de proveer una mezcla homogénea.

#### **LOTE 7: Tiempo 10 minutos**

MUESTRA 10	PESO (mg)	ABSORB1	ABSORB2	ABSORB3	MEDIA	CONCENT.	% PAR	% REC
M-10-1-1	216,6	0,82358	0,82375	0,82527	0,82420	0,01288340	35,6880946	99,1
M-10-1-2	217,1	0,83284	0,84406	0,83540	0,83743	0,01309025	36,1775893	100,5
M-10-1-3	218,3	0,85793	0,86147	0,86084	0,86008	0,01344425	36,9516910	102,6
M-10-2-1	220,1	0,83702	0,83768	0,83536	0,83669	0,01307858	35,6526659	99,0
M-10-2-2	225,1	0,86237	0,86237	0,86507	0,86327	0,01349412	35,9683369	99,9
M-10-2-3	226,0	0,87469	0,87802	0,87021	0,87431	0,01366664	36,2831141	100,8
M-10-3-1	225,3	0,83247	0,83551	0,83868	0,83555	0,01306087	34,7826117	96,6
M-10-3-2	224,6	0,80521	0,82445	0,81038	0,81335	0,01271375	33,9637254	94,3
M-10-3-3	219,9	0,85669	0,84207	0,83736	0,84537	0,01321437	36,0555827	100,2
M-10-4-1	205,9	0,79419	0,79837	0,79813	0,79690	0,01245661	36,2990173	100,8
M-10-4-2	208,5	0,85809	0,86613	0,85925	0,86116	0,01346108	38,7369402	107,6
M-10-4-3	212,0	0,89168	0,88153	0,88271	0,88531	0,01383858	39,1658068	108,8
CENTRO 1	209,2	0,84680	0,84645	0,85135	0,84820	0,01325855	38,0264508	105,6
CENTRO 2	215,7	0,86159	0,86244	0,86073	0,86159	0,01346780	37,4626098	104,1
CENTRO 3	212,3	0,86859	0,86565	0,86568	0,86664	0,01354679	38,2858188	106,3
						MEDIA	36,6	101,8
						DS	1,4	3,9
						CV %	3,9	3,9

*Tabla 67: Resultados para lote 7 (cualificación de la amasadora)*

A los resultados individuales obtenidos se les aplica un test estadístico de análisis de la variancia de una dirección ANOVA para confirmar la hipótesis nula de que haya igualdad de media entre las diferentes posiciones de la amasadora; para cumplirse se aplica el test de F de Snedecor, es decir la F calculada para el factor de variación estudiado (posiciones de la amasadora) debe ser menor que la F tabulada (debida al error experimental).

PUNTO AMASADORA	1	2	3	4	centro
ALICUOTA 1	99,1	99,0	96,6	100,8	105,6
ALICUOTA 2	100,5	99,9	94,3	107,6	104,1
ALICUOTA 3	102,6	100,8	100,2	108,8	106,3
MEDIA 10 minutos	100,8	99,9	97,0	105,7	105,3

*Tabla 68: Resultados lote 7 (150%, 10 minutos amasado)*

## Análisis de variancia de un factor

## RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Variación
Columna 1	3	302,2704859	100,7568286	3,13209116
Columna 2	3	299,7336583	99,9112194	0,76671529
Columna 3	3	291,1164440	97,0388146	8,57368427
Columna 4	3	317,2271231	105,7423744	18,44891584
Columna 5	3	316,0413316	105,3471105	1,36684882

Tabla 69: ANOVA lote 7 (cualificación amasadora)

ANÁLISIS DE  
VARIANCIAS

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	166,32179	4	41,58044854	6,438943	0,00787	3,478049848
Dentro de los grupos	64,5765	10	6,45765107			
Total	230,8983	14				

Tabla 70: ANOVA lote 7 (cualificación amasadora)

En este caso la F alcanza un valor de 6,438943. Las variaciones debidas a las diferentes posiciones (1, 2, 3, 4 y centro) son del orden de 6,44 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, es decir que existen diferencias estadísticamente significativas al nivel de probabilidad del 1% ( $p < 0,01$ ) entre las distintas posiciones de la amasadora. La probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta (es decir que las diferentes posiciones de la amasadora no influyan en el resultado) es nula, 0,00787 o un 0,78%, con lo cual puede afirmarse que la mezcla obtenida en estas condiciones no es homogénea, o lo que es lo mismo que el tiempo de amasado de 10 minutos es insuficiente para proveer una mezcla homogénea.

LOTE 8: Tiempo 20 minutos

MUESTRA	PESO	ABSORB1	ABSORB2	ABSORB3	MEDIA	CONCENT.	%	%
20	(mg)						PAR	REC
1-1	215,3	0,81520	0,81641	0,81473	0,81545	0,01274657	35,52	98,7
1-2	216,1	0,83745	0,83427	0,83603	0,83592	0,01306655	36,27	100,8
1-3	215,4	0,83246	0,83255	0,84084	0,83528	0,01305665	36,36	101,0
2-1	225,8	0,89157	0,88481	0,88272	0,88637	0,01385515	36,81	102,3
2-2	230,2	0,88391	0,87961	0,88126	0,88159	0,01378054	35,91	99,8
2-3	241,2	0,94014	0,94041	0,94279	0,94111	0,01471092	36,59	101,7
3-1	210,2	0,79686	0,79803	0,79823	0,79771	0,01246927	35,59	98,9
3-2	226,1	0,87535	0,87253	0,87012	0,87267	0,01364100	36,19	100,6
3-3	215,6	0,79987	0,80014	0,80675	0,80225	0,01254034	34,89	96,9
4-1	202,9	0,80150	0,80057	0,80005	0,80071	0,01251616	37,01	102,8
4-2	200,6	0,79268	0,79163	0,79320	0,79250	0,01238793	37,05	102,9
4-3	198,1	0,77444	0,77480	0,77481	0,77468	0,01210938	36,67	101,9
CENTRO 1	195,3	0,77373	0,77414	0,77361	0,77383	0,01209599	37,16	103,2
CENTRO 2	194,7	0,70040	0,70084	0,70052	0,70059	0,01095115	33,74	93,7
CENTRO 3	208,9	0,80725	0,80716	0,80722	0,80721	0,01261782	36,24	100,7
						MEDIA	36,1	100,4
						DS	0,9	2,4
						CV %	2,4	2,4

Tabla 71: Resultados para lote 8 (cualificación de la amasadora)

A los resultados individuales obtenidos se les aplica un test estadístico de análisis de la variancia de una dirección ANOVA para confirmar la hipótesis nula de que haya igualdad de media entre las diferentes posiciones de la amasadora; para cumplirse se aplica el test de F de Snedecor, es decir la F calculada para el factor de variación estudiado (posiciones de la amasadora) debe ser menor que la F tabulada (debida al error experimental).

PUNTO AMASADORA	1	2	3	4	centro
ALICUOTA 1	98,7	102,3	98,9	102,8	103,2
ALICUOTA 2	100,8	99,8	100,6	102,9	93,7
ALICUOTA 3	101,0	101,7	96,9	101,9	100,7
MEDIA 20 minutos	100,2	101,2	98,8	102,5	99,2

Tabla 72: Resultados lote 8 (cualificación amasadora)

## Análisis de variancia de un factor

## RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
Columna 1	3	300,47485	100,158285	1,670340156
Columna 2	3	303,69031	101,230103	1,688980887
Columna 3	3	296,36265	98,787553	3,265520639
Columna 4	3	307,61411	102,538038	0,328553946
Columna 5	3	297,63836	99,212789	24,06682308

Tabla 73: ANOVA lote 8 (cualificación amasadora)

ANÁLISIS DE  
VARIANCIA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	27,981264	4	6,995315884	1,127541355	0,39708	3,478049848
Dentro de los grupos	62,040437	10	6,204043742			
Total	90,021701	14				

Tabla 74: ANOVA lote 8 (cualificación amasadora)

En este caso la F alcanza un valor de 1,127541. Las variaciones debidas a las diferentes posiciones (1, 2, 3, 4 y centro) son del orden de 1,13 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, es decir no existen diferencias estadísticamente significativas entre las distintas posiciones de la amasadora. La probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta (es decir que las diferentes posiciones de la amasadora no influyan en el resultado) es media, 0,3971 o un 39,71%, con lo cual puede afirmarse que la mezcla obtenida en estas condiciones es homogénea, o lo que es lo mismo que el tiempo de amasado de 20 minutos es suficiente para proveer una mezcla homogénea.

LOTE 9: Tiempo 30 minutos

MUESTRA	PESO	ABSORB1	ABSORB2	ABSORB3	MEDIA	CONCENT.	%	%
30	(mg)						PAR	REC
1-1	210,4	0,80724	0,80797	0,80795	0,80772	0,01228654	35,03	97,3
1-2	214,2	0,84483	0,84479	0,84372	0,84445	0,01284520	35,98	99,9
1-3	216,3	0,85622	0,85634	0,85582	0,85613	0,01302287	36,12	100,3
2-1	214,3	0,80696	0,80330	0,80495	0,80507	0,01224623	34,28	95,2
2-2	216,2	0,84460	0,84236	0,84171	0,84289	0,01282152	35,58	98,8
2-3	217,4	0,86168	0,85950	0,86252	0,86123	0,01310055	36,15	100,4
3-1	208,3	0,82745	0,82976	0,82768	0,82830	0,01259954	36,29	100,8
3-2	207,4	0,83347	0,83392	0,83357	0,83365	0,01268102	36,68	101,9
3-3	207,2	0,83652	0,83568		0,83610	0,01271823	36,82	102,3
4-1	205,2	0,86267	0,86514	0,86392	0,86391	0,01314126	38,42	106,7
4-2	202,7	0,84515	0,84317	0,84384	0,84405	0,01283922	38,00	105,6
4-3	201,4	0,82338	0,82269	0,82353	0,8232	0,01252201	37,30	103,6
CENTRO 1	196,6	0,81339	0,81497	0,81454	0,8143	0,01238663	37,80	105,0
CENTRO 2	198	0,78831	0,78677	0,78754	0,7875	0,01197957	36,30	100,8
CENTRO 3	175,4	0,66626	0,66685	0,66338	0,6655	0,01012312	34,62	96,2
						MEDIA	36,4	101,0
						DS	1,2	3,2
						CV %	3,2	3,2

*Tabla 75: Resultados para lote 9 (cualificación de la amasadora)*

A los resultados individuales obtenidos se les aplica un test estadístico de análisis de la variancia de una dirección ANOVA para confirmar la hipótesis nula de que haya igualdad de media entre las diferentes posiciones de la amasadora; para cumplirse se aplica el test de F de Snedecor, es decir la F calculada para el factor de variación estudiado (posiciones de la amasadora) debe ser menor que la F tabulada (debida al error experimental).

PUNTO AMASADORA	1	2	3	4	Centro
ALICUOTA 1	97,3	95,2	100,8	106,7	105,0
ALICUOTA 2	99,9	98,8	101,9	105,6	100,8
ALICUOTA 3	100,3	100,4	102,3	103,6	96,2
MEDIA 30 minutos	99,2	98,2	101,7	105,3	100,7

*Tabla 76: Resultados lote 9 (cualificación amasadora)*

## Análisis de variancia de un factor

## RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
Columna 1	3	297,619716	99,206572	2,689776037
Columna 2	3	294,515652	98,171884	7,072551573
Columna 3	3	305,019597	101,673191	0,595216453
Columna 4	3	315,928506	105,309502	2,469380008
Columna 5	3	302,036074	100,678691	19,45035053

Tabla 77: ANOVA lote 9 (cualificación amasadora)

## ANÁLISIS DE VARIANCIA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	91,02764	4	22,75691115	3,525221914	0,04827	3,478049848
Dentro de los grupos	64,55454	10	6,45545499			
Total	155,58219	14				

Tabla 78: ANOVA lote 9 (cualificación amasadora)

En este caso la F alcanza un valor de 3,525221. Las variaciones debidas a las diferentes posiciones (1, 2, 3, 4 y centro) son del orden de 3,52 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, es decir existen diferencias significativas entre las distintas posiciones de la amasadora. La probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta (es decir que las diferentes posiciones de la amasadora no influyan en el resultado) es baja, 0,0483 o un 4,827%, con lo cual puede afirmarse que la mezcla obtenida en estas condiciones no será homogénea, o lo que es lo mismo que el tiempo de amasado de 30 minutos no da lugar a una mezcla sino todo lo contrario el tiempo excesivo de amasado produce desagregación de la mezcla.

Resumen de los resultados con carga 150%

RESUMEN FINAL							
	POSIC 1	POSIC 2	POSIC 3	POSIC 4	CENTRO	F	PROBABILIDAD (%)
MEDIA 10 minutos	100,8	99,9	97,0	105,7	105,3	6,43389	0,78
MEDIA 20 minutos	100,2	101,2	98,8	102,5	99,2	1,12754	39,71
MEDIA 30 minutos	99,2	98,2	101,7	105,3	100,7	3,52522	4,83

Tabla 79: Resultados de los lotes 150%

Análisis de variancia de un factor

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
MEDIA 10 minutos	5	508,7963476	101,7592695	13,8601495
MEDIA 20 minutos	5	501,9267686	100,3853537	2,33177196
MEDIA 30 minutos	5	505,039849	101,0079698	7,58563705

Tabla 80: ANOVA lotes carga 150% (cualificación amasadora)

ANÁLISIS DE VARIANCIA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	4,73291111	2	2,366455555	0,29857425	0,74722945	3,88529031
Dentro de los grupos	95,1102341	12	7,925852841			
Total	99,84314521	14				

Tabla 81: ANOVA lotes carga 150% (cualificación amasadora)

Si bien, no existen diferencias significativas entre tiempos (debido a que las variaciones observadas quedan compensadas en el estudio global del ANOVA) con una probabilidad del 74,73 %, si se analiza detenidamente los resultados de homogeneidad de las mezclas obtenidas a los diferentes tiempos, se puede observar que el tiempo 20 minutos, sería el más adecuado en cuanto a que proporciona mejor homogeneidad de mezcla entre las diferentes posiciones, que los tiempos 10 y 30 minutos.

#### **5.3.4.6 CONCLUSIONES DE CUALIFICACIÓN RESPECTO AL TIEMPO DE AMASADO**

Si se representan gráficamente los resultados de los 9 lotes, puede observarse que todos los lotes entran dentro de especificaciones (entre el 99-101%), con lo cual podría parecer que es indiferente el tiempo de mezclado, y se tomaría en ese caso el menor (10 minutos). Aunque si se analizan más detenidamente los datos puede observarse que existen diferencias estadísticamente significativas entre las 5 posiciones en 3 de los lotes, remarcadas en la tabla 82, con lo cual parecen a priori que los tiempos más interesantes desde un punto de vista de homogeneidad de amasado son los puntos marcados en gris en la misma tabla.

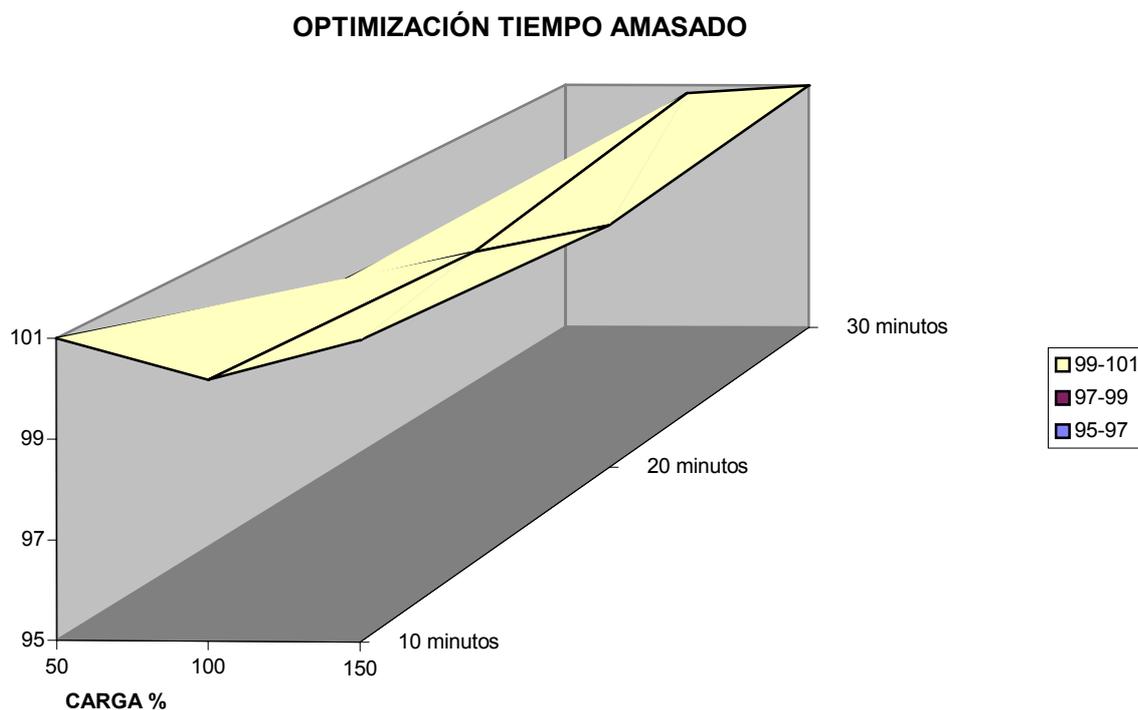


Figura 11: Gráfico de superficie para el tiempo de amasado (toda la superficie corresponde al intervalo 99-101)

Respecto al tiempo de amasado y la carga de la amasadora se puede concluir que para la formulación en estudio y cuando se trabaje en un tamaño de lote del 100% (1 kg) la menor variabilidad entre posiciones la da el tiempo de 20 minutos con una probabilidad de que la variabilidad sea debida al error experimental del 99,6% (tabla 82); no obstante aunque se superasen los 20 minutos y se llegase hasta un tiempo de mezclado de 30 minutos tampoco afectaría a la homogeneidad de la mezcla, aunque, en este caso, la probabilidad sea menor, 89%.

Si se trabaja con lotes con cargas al 150% el mejor y único tiempo válido se obtiene para los 20 minutos, ya que las probabilidades de que las diferencias estadísticamente significativas entre posiciones sean debidas al error experimental son muy bajas para el resto de tiempos (0,7 % para los 10 minutos y 4,8 % para los 30 minutos), con lo cual nunca se debería modificar el tiempo de 20 minutos, ya que es posible que a los 10 minutos la mezcla sea insuficiente y que por el contrario se haya desagregado a los 30 minutos.

Para el lote de carga 50% todos los tiempos son adecuados desde un punto de vista de homogeneidad entre las 5 posiciones de la amasadora, siendo el que presenta menor variabilidad el de 10 minutos con una probabilidad del 95,5 % (tabla 82).

CARGA	10 MINUTOS			20 MINUTOS			30 MINUTOS			ENTRE TIEMPOS	
	%	F	PROBAB	%	F	PROBAB	%	F	PROBAB	F	PROBAB
50	101,2	0,156	0,955	99,1	1,62	0,242	98,9	1,632	0,241	12,25	0,00126
100	100,2	3,503	0,049	99,8	0,041	0,996	100,8	0,263	0,894	0,6066	0,561
150	101,8	6,438	0,007	100,4	1,127	0,397	101	3,525	0,048	0,2987	0,7472

Tabla 82: Resumen de los resultados medios de los lotes elaborados para la cualificación del amasado

Se lleva a cabo la compresión de las muestras anteriores (excepto de aquellas que arrojaron diferencias estadísticamente significativas, tabla 83). Se obtuvieron los siguientes resultados:

	PESO MEDIO (mg)	PESO CV%	RIQUEZA	DUREZA	FRIABILIDAD	% PARACETAMOL DISUELTO A LOS 30 MINUTOS
tamaño muestra (n° comprimidos)	20	20	10	20		6
LOTE 2	348	3.5	150	>50	CORRECTO	>95
LOTE 3	351	1.5	149	>60	CORRECTO	>90
LOTE 4	350	2.0	150	>50	CORRECTO	>85
LOTE 8	349	2.0	149	>50	CORRECTO	>90

Tabla 83: Resultados comparativos de 4 lotes preparados que no presentaban diferencias estadísticamente significativas

Con lo cual, se demuestra la validez del parámetro tiempo de mezclado, tal y como se ha comentado previamente.

Respecto al peor caso posible, se asigna al tiempo de amasado de 10 minutos.

## **5.3.5 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN DEL GRANULADOR DE HÚMEDOS**

### **5.3.5.1 INFLUENCIA DE LA OPERACIÓN DE GRANULACIÓN HÚMEDA EN LA FORMA FARMACÉUTICA**

La densidad del granulado húmedo suele asociarse con el grado de agregación de las partículas, con el tamaño de las partículas secas y con su capacidad de flujo posterior. No es una operación crítica y en cuanto a la cualificación del equipo tendrá que estudiarse las características del tamiz y la velocidad de la máquina. En este caso la velocidad del equipo es fija, con lo cual se estudiará la posible influencia del

tamaño del tamiz<sup>5</sup>, ya que existen tres disponibles: 1, 2 y 3 mm de luz (en este caso el tamiz es una placa circular a la que se le han practicado orificios circulares por toda su superficie). Además para el equipo disponible se hace dificultoso el cálculo de densidades del gránulo húmedo con lo cual tan sólo se evalúa como afecta el tamaño del tamiz a los comprimidos. El propósito de este paso es producir partículas de tamaño uniforme que facilitarán y mejorarán el secado posterior.

Entre las variables operativas del proceso de granulación, cabe destacar la luz neta del tamiz, la velocidad de la máquina y la velocidad de alimentación (en este caso es manual).

### **5.3.5.2 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS EXPERIMENTALES**

		PESO MEDIO (mg)	PESO CV%	RIQUEZA	DUREZA	% PARACETAMOL DISUELTO A LOS 30 MINUTOS
tamaño muestra (n° comprimidos)		20	20	10	20	6
LOTE 1	(1 mm Ø)	350	3.5	150	>50	>90
LOTE 2	(2 mm Ø)	349	2.0	150	>50	>92
LOTE 3	(3 mm Ø)	348	3.0	149	>50	>85

*Tabla 84: Resultados de las pruebas previas con diferentes tamaños de luz de tamiz*

### **5.3.5.3 CONCLUSIONES RESPECTO A LA GRANULACIÓN HÚMEDA**

No se aprecian diferencias entre los tres lotes fabricados a partir de granulados obtenidos con diferentes diámetros de luz de tamiz, excepto si se considera el parámetro “uniformidad de peso del comprimido”. en este caso el lote da lugar a una menor variabilidad interindividual es el lote 2 presentando un coeficiente de variación del 2%, que representa en un 50% menor al lote 3 y un 75% menor al lote 1. Por tanto, se concluye que el tamiz óptimo a emplear para esta formulación es el de 2 mm de Ø luz, mientras que el peor caso posible debe asignarse al tamiz de 1 mm Ø de luz.

## **5.3.6 CUALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN DE SECADO**

### **5.3.6.1 INFLUENCIA DE LA OPERACIÓN DE SECADO EN LA FORMA FARMACÉUTICA**

Los parámetros de cualificación del equipo de secado del granulado serían las dimensiones o capacidad del

<sup>5</sup> Habitualmente se recomienda 3 mm de luz del tamiz.

equipo, las características del termostato y el tratamiento que se hace del aire forzado. Esta etapa es crítica ya que influirá en la estabilidad del producto<sup>6</sup> y en las características de compresión. Si al final del secado existiese un exceso de humedad podría provocar la rotura de los comprimidos o adhesión al punzón o problemas de estabilidad del principio activo. En cambio, si se deseca en exceso, los comprimidos tendrán poca dureza y serán friables.

Entre los parámetros de control estarán la humedad residual del granulado seco y la riqueza o la existencia de productos de degradación tras el proceso de secado.

### **5.3.6.2 PLANTEAMIENTO Y PRUEBAS EXPERIMENTALES**

En este caso se hacen dos tipos de pruebas:

- las que afectan al equipo (confirmatorias de la homogeneidad de secado en base a la estabilidad de la temperatura alcanzada). De acuerdo con la tabla 2 se estimó como factor a ensayar (o variable operativa a determinar) respecto de la cualificación de la estufa SELECTA, la temperatura de secado (teórica  $40\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ ); para ello se hace un seguimiento de la temperatura interna de la estufa durante un período de tiempo de 5 días (en condiciones de vacío o sin producto y en condiciones de trabajo).
- las que afectan al producto. En este caso se llevan a cabo varios procesos de secado en condiciones extremas; tres días a  $40\text{ °C}$ , y se controla la humedad residual de los lotes secados frente al tiempo, así como si aparecen productos de degradación en las placas de cromatografía en capa fina.

Para ello se formularon 7 lotes con las materias primas cumpliendo todas ellas las especificaciones marcadas en el capítulo de preformulación y se sometieron a diferentes condiciones de secado (tabla 85).

LOTE	TAMAÑO (%)	TEMPERATURA SECADO (°C)	TIEMPO SECADO (HORAS)
1	100	40,0	20,0
2	50	39,5	21,3
3	150	39,5	22,0
4	100	40,0	12,0
5	100	40,0	40,0
6	100	40,0	60,0
7	100	40,0	80,0

*Tabla 85: Condiciones de secado ensayadas*

<sup>6</sup> Las pruebas de estabilidad a la temperatura del paracetamol patrón demostraron la estabilidad del principio activo siempre a la temperatura  $\leq 40\text{ °C}$ . Con temperaturas superiores a  $42\text{ °C}$  el paracetamol se degrada.

### 5.3.6.3 CONCLUSIONES RESPECTO A LA OPERACIÓN DE SECADO

Se tabula a continuación el control realizado sobre la estabilidad de la estufa empleada en el secado de los productos (tabla 86), con lo cual se constata la estabilidad y buena uniformidad de la difusión del calor (figura 12).

UN DÍA COMPLETO		TEMPERATURAS		
TIEMPO (horas)	BANDEJA SUPERIOR	CENTRO	BANDEJA INFERIOR	MEDIA
0	39,5	40,0	39,0	39,5
4	39,4	40,1	40,0	39,8
8	40,2	40,2	40,2	40,2
12	40,5	40,6	40,4	40,5
16	39,5	40,0	39,8	39,8
20	38,4	39,0	38,6	38,7
24	40,0	39,5	39,7	39,7

Tabla 86: Cualificación de la estufa de bandejas Selecta

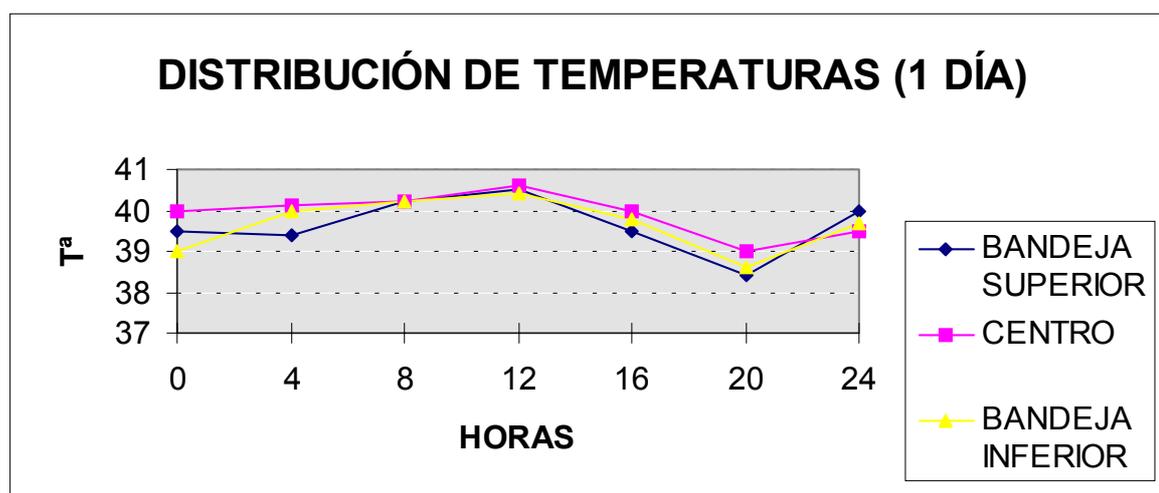


Figura 12: Representación gráfica de los datos de la tabla 86

UNA SEMANA COMPLETA		TEMPERATURAS		
TIEMPO (días)	BANDEJA SUPERIOR	CENTRO	BANDEJA INFERIOR	MEDIA
1	39,5	40,0	39,0	39,5
2	39,4	39,8	40,0	39,7
3	39,1	39,4	39,1	39,2
4	40,1	40,2	40,1	40,1
5	39,5	39,9	39,8	39,7
6	40,0	40,0	40,0	40,0
7	40,0	40,1	40,0	40,0

Tabla 87: Cualificación de la estufa Selecta

Se observa que la estufa empleada en la operación de secado mantiene la temperatura (tabla 87 y figura 13) dentro del intervalo aceptado por la ICH ( $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) durante todo el proceso, tanto si dura 1 día como una semana.

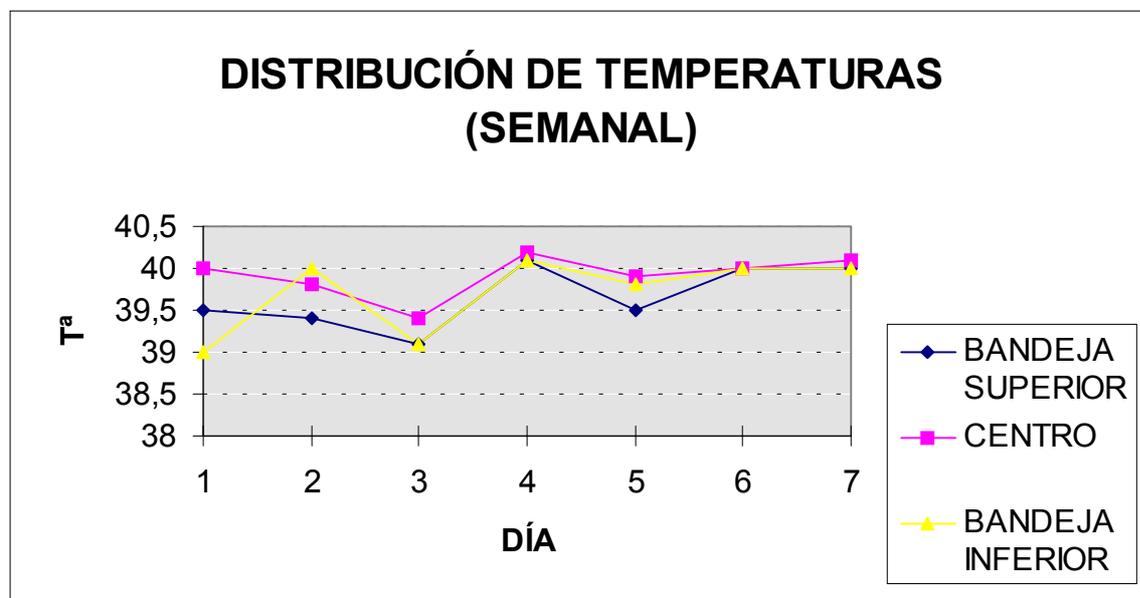


Figura 13: Representación gráfica de los datos de la tabla 87

#### 5.3.6.4 ESTUDIO DEL CONTENIDO EN AGUA

Otro punto relacionado con el secado y la estufa es comprobar que el proceso de secado es homogéneo y no afecta a la estabilidad del principio activo. Es importante determinar el contenido en agua (humedad residual) óptimo del granulado, ya que si existe un exceso de humedad en el granulado seco los comprimidos podrían adherirse a los punzones o dar problemas de estabilidad del principio activo; si fuese excesivamente bajo, se presentarían problemas de dureza y friabilidad de los comprimidos.

Para determinar este parámetro se analizaron los lotes anteriores sometidos a diferentes tiempos de secado.

Nº LOTE	HR (%)	Riqueza del granulado seco (teórico paracetamol 57.69 %)	%
1	1.5	57.06	98.9
2	0.9	57.87	100.3
3	2.3	57.52	100.0
4	2.0	57.00	98.8
5	1.2	56.58	98.1
6	1.1	57.02	98.8
7	1.0	56.02	97.1

Tabla 88: Análisis del contenido en agua y en paracetamol del granulado seco

Realmente aún sometiendo a 80 horas de secado al granulado a la T<sup>a</sup> de 40°C no afecta considerablemente ni a la riqueza ni a la humedad residual del granulado. Todos los granulados comprimieron, aunque los lotes 6 y 7 provocaron más problemas de los habituales, con lo cual, parece aconsejable no secar el producto más de 40 horas. Por otra parte, la carga óptima de las bandejas la proporciona el tamaño 100% ya que el lote 2 (50%) el granulado sale seco en exceso (0,9 % HR), mientras que el lote 3 (carga 150%) presenta un ligero exceso de agua residual. En caso de trabajar con lotes al 150% de carga deberá tenerse en cuenta la necesidad de remover el granulado a la mitad del secado, ya que si no podrían darse fenómenos de segregación de los gránulos ya que al migrar el agua hacia la superficie llevará consigo al paracetamol (soluble en agua), con lo cual resultará un granulado heterogéneo y segregado.

	PESO MEDIO (mg)	PESO CV%	RIQUEZA	DUREZA	FRIABILIDAD	% PARACETAMOL DISUELTO A LOS 30 MINUTOS
tamaño muestra (n° comprimidos)	10	20	10	20		6
LOTE 1	348.5	2.0	150	>50	CORRECTO	>87
LOTE 2	349.0	2.1	149	>60	CORRECTO	>95
LOTE 3	350.1	2.0	150	>50	CORRECTO	>85
LOTE 4	351.0	2.0	147	>50	CORRECTO	>85
LOTE 5	349.0	1.9	147	>70	CORRECTO	>90
LOTE 6 <sup>7</sup>	--	--	--	--	--	--
LOTE 7 <sup>7</sup>	--	--	--	--	--	--

Tabla 89: Resultados de los lotes sometidos a diferentes condiciones de secado

El peor caso posible en este caso será el reflejado por el lote 4 (12 horas de secado) o el lote 5 (40 horas de secado).

### **5.3.7 CUALIFICACIÓN DE LA TAMIZADORA BONALS (FASE DE GRANULACIÓN SECA)**

La granulación del granulado seco supone que se granulen por una parte el producto desecado en la estufa y por otra parte los polvos finos extragranulares. En la práctica galénica se suele utilizar un tamiz con un tamaño de luz de aproximadamente 1/10 del diámetro previsto del comprimido (en este caso el diámetro

<sup>7</sup> Problemas durante la compresión de estos lotes. Los resultados de calidad de los lotes no son significativos, por ello no se documentan.

será 9 mm), con lo cual se ha escogido 1 mm de luz de malla para tamizar el granulado seco. Por otra parte, los componentes extragranulares se tamizan por 0,4 mm.

No se han realizado pruebas adicionales en esta fase, ya que está íntimamente relacionada con la fase siguiente (mezclado) donde se llevaran a cabo todas las pruebas granulométricas pertinentes.

### **5.3.8 CUALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN DE MEZCLADO FINAL**

La operación de mezclado final es una fase crítica del proceso de compresión que influye directamente en la compresibilidad del granulado. En cuanto a la cualificación del mezclador debería tenerse en cuenta la capacidad útil del mezclador y la velocidad, aunque en este caso se trata del mismo equipo del mezclado inicial (mezclador en "V"). Las variables operativas de la operación de mezclado son el tiempo de mezcla, la velocidad del equipo mezclador y la carga del mezclador. En este ensayo se harán las pruebas usuales de carga determinándose el contenido en paracetamol para determinar la homogeneidad de mezcla y en función de la misma el tiempo óptimo de mezclado final.

A continuación, de las muestras del lote al 100% a los tres tiempos de mezclado, se estudiarán como parámetros de control y optimización de esta etapa: densidad (aparente<sup>8</sup> y compactada<sup>9</sup>) o su relación dada por el índice de Hausnerr<sup>10</sup> o por el índice de Carr<sup>11</sup>, el ensayo de granulometría<sup>2</sup>, el ángulo de reposo<sup>12</sup>, la velocidad de caída<sup>13</sup> y la uniformidad de contenido en principio activo del granulado mezclado.

Para el primer caso se han preparado 9 lotes correspondientes a los tiempos de mezclado de 5, 10 y 15 minutos, además de tres cargas (50, 100, 150%).

---

<sup>8</sup> Relación entre la masa de una sustancia pulverulenta (alrededor de 100 g) y el volumen que ocupa en una probeta graduada de 250 ml.

<sup>9</sup> Relación entre la masa de una sustancia pulverulenta (alrededor de 100 g) y el volumen que ocupa en una probeta graduada de 250 ml tras haber sido sometida a 10, 500 y 1250 golpes. En caso de que la diferencia de volumen entre  $V_{1250}$  y  $V_{500}$  sea mayor de 2 ml, se efectúan 1250 golpes más.

<sup>10</sup> Parámetro indicativo de la capacidad de flujo de un producto o del asentamiento de los componentes de una mezcla.  $IH = DA/DC$ . Se considera que una mezcla presenta unas propiedades de fluidez óptimas si su  $IH < 1,25-1,5$ .

<sup>11</sup> La compresibilidad es la capacidad de un material para formar una masa compacta sometida a una determinada presión.  $C\% = (DC-DA)/DC * 100$ . Se considera que una mezcla presenta compresibilidad óptima cuando su  $C\%$  toma valores inferiores al 20%.

<sup>12</sup> Según la RFE: se deja caer una cantidad de producto en el embudo certificado y se calcula la relación entre los radios y la altura del polvo. Se considera que un producto presenta una excelente fluidez si su ángulo de caída está entre 20-50°.

<sup>13</sup> Método de la RFE: se deja caer una cantidad de polvo por un embudo certificado y se mide el tiempo en que cae. Se considera que un producto presenta una excelente fluidez si está alrededor de los 12 segundos.

LOTE	CARGA	TIEMPO MEZCLADO
1	100	5
2	100	10
3	100	15
4	50	5
5	50	10
6	50	15
7	150	5
8	150	10
9	150	15

Tabla 90: Características de los lotes implicados en la cualificación del mezclado final

La valoración de los resultados se hizo en base a la homogeneidad de la mezcla, tomándose muestra (por triplicado) de los 3 brazos del mezclador (ver figura 1), para cada lote previsto, valorándose las alícuotas espectrofotométricamente, aplicándose los consiguientes ensayos estadístico ANOVA para ver si existen diferencias significativas entre las posiciones y a continuación entre los tiempos.

### **5.3.8.1 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN PARA EL GRUPO DE CARGA 100%**

Para este grupo de lotes, se ha de tener en cuenta que el paracetamol se encuentra en una concentración teórica del 42,85%, con lo cual se valorarán las muestras, para ver si están alrededor del teórico en todas las ubicaciones, con lo cual querría decir que se trataría de un tiempo válido, capaz de proveer una mezcla homogénea.

#### Tiempo 5 minutos (LOTE 1)

MUESTRA	PESO (mg)	Lecturas de absorbancia				CONCENT.	%PARACET	RECUPERACIÓN
		1	2	3	MEDIA			
1-1	198,5	0,8509	0,8497	0,8490	0,8498	0,01272	38,4	89,7
1-2	207,1	0,9766	0,9718	0,9717	0,9734	0,01457	42,2	98,5
1-3	200,1	0,8623	0,8643	0,8616	0,8627	0,01291	38,7	90,3
2-1	174,2	0,8131	0,8113	0,8127	0,8124	0,01216	41,9	97,7
2-2	184,2	0,8957	0,8985	0,8969	0,8971	0,01342	43,7	102,0
2-3	187,2	0,8773	0,8779	0,8799	0,8784	0,01314	42,1	98,3
3-1	200,4	0,8306	0,8327	0,8301	0,8311	0,01244	37,2	86,9
3-2	192,2	0,8791	0,8787	0,8773	0,8784	0,01314	41,0	95,8
3-3	190,7	0,8946	0,8949	0,8965	0,8953	0,01340	42,2	98,4
						MEDIA	40,8	95,3
						sd	2,1	4,8
						CV (%)	5,0	5,0

Tabla 91: Tiempo 5 minutos (LOTE 1)

Tiempo 10 minutos (LOTE 2)

MUESTRA	PESO (mg)	Lecturas de absorbancia			MEDIA	CONCENT.	%PARACET	RECUPERACION
		1	2	3				
1-1	180,2	0,8543	0,8543	0,8542	0,8543	0,0128	42,6	99,3
1-2	184,2	0,8458	0,8454	0,8463	0,8458	0,0127	41,2	96,2
1-3	201,7	0,9567	0,9568	0,9566	0,9567	0,0143	42,6	99,4
2-1	220,1	1,5232	1,5235	1,5218	1,5228	0,0228	41,4	96,7
2-2	199,5	1,4226	1,4255	1,4259	1,4247	0,0213	42,7	99,8
2-3	195,1	1,3501	1,3518	1,3520	1,3513	0,0202	41,5	96,8
3-1	198,5	1,3612	1,3635	1,3596	1,3614	0,0204	41,1	95,8
3-2	185,2	1,2989	1,2989	1,2989	1,2989	0,0194	42,0	98,0
3-3	206,1	1,4290	1,4264	1,4250	1,4268	0,0214	41,4	96,7
						MEDIA	41,8	97,6
						sd	0,6	1,4
						CV (%)	1,5	1,5

Tabla 92: Tiempo 10 minutos (LOTE 2)

Tiempo 15 minutos (LOTE 3)

MUESTRA	PESO (mg)	Lecturas de absorbancia			MEDIA	CONCENT.	%PARACET	RECUPERACION
		1	2	3				
1-1	180,2	0,8492	0,8457	0,8500	0,8483	0,01269	42,3	98,6
1-2	184,2	0,8412	0,8500	0,8473	0,8462	0,01266	41,2	96,3
1-3	185,4	0,8524	0,8593	0,8536	0,8551	0,01280	41,4	96,6
2-1	203,1	0,9567	0,9568	0,9566	0,9567	0,01432	42,3	98,7
2-2	209,8	0,9574	0,9568	0,9602	0,9581	0,01434	41,0	95,7
2-3	201,4	0,9563	0,9562	0,9566	0,9564	0,01431	42,6	99,5
3-1	205,1	0,9567	0,9563	0,9566	0,9565	0,01431	41,9	97,7
3-2	202,1	0,9551	0,9541	0,9532	0,9541	0,01428	42,4	98,9
3-3	201,7	0,9567	0,9568	0,9566	0,9567	0,01432	42,6	99,4
						MEDIA	42,0	97,9
						sd	0,6	1,3
						CV (%)	1,4	1,4

Tabla 93 Tiempo 15 minutos (LOTE 3)

Resumen de datos de los lotes al 100%

MEZCLADO	IZQUIERDA (1)	DERECHA (2)	CENTRO (3)	F (ENTRE POSICIONES)	PROBABILIDAD
5 MINUTOS	39,8	42,6	40,1	1,7241	0,256
10 MINUTOS	42,1	41,9	41,5	0,6618	0,549
15 MINUTOS	41,6	42,0	42,3	0,7894	0,496

Tabla 94: Resumen riqueza lotes al 100%

Se realizaron pruebas de análisis de la variancia para destacar la homogeneidad entre las posiciones hallándose que a priori la menor variabilidad la da el tiempo de mezcla 10 minutos, ya que presenta una F experimental menor (0,6618, frente a la tabulada de 5,1432), aunque todos son homogéneos.

Para analizar si existe efecto (o diferencias significativas) debidas a los factores estudiados o las diferencias son debidas al error experimental -ubicación de la muestra y tiempo de mezclado- se efectúa un test estadístico de ANOVA de dos variables.

Análisis de variancia de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Variancia
5 MINUTOS	3	122,503498	40,834499	2,307221
10 MINUTOS	3	125,494242	41,831414	0,102452
15 MINUTOS	3	125,906045	41,968682	0,103175
IZQUIERDA (1)	3	123,555637	41,185212	1,529553
DERECHA (2)	3	126,428959	42,142986	0,143566
CENTRO (3)	3	123,919189	41,306396	1,173306

Tabla 95: ANOVA de los datos de lotes de cualificación del mezclado final

ANÁLISIS DE VARIANCIA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Tiempos	2,2990508	2	1,1495254	1,3548544	0,35539607	6,9442762
Posición bombo	1,6318986	2	0,8159493	0,9616947	0,45601528	6,9442762
Error	3,3937974	4	0,8484493			
Total	7,3247467	8				

Tabla 96: ANOVA de los datos de lotes de cualificación del mezclado final

La hipótesis nula en este test es que haya igualdad de media entre las diferentes posiciones e igualdad de media entre los tiempos de mezclado, entonces para cumplirse, la referimos a la F calculada para cada factor. Las variaciones debidas a las diferentes posiciones (izquierda, derecha, centro) son del orden de 0,96 veces las variaciones provocadas por el efecto residual, con lo cual será muy probable que la hipótesis nula sea cierta, es decir que la posición no influya en los resultados y no existan diferencias significativas entre las medias de las diferentes posiciones del bombo de mezclado. En efecto, la probabilidad de que sea así es igual a 0,4560 o 45,60 %, lo cual significa que la variabilidad que se ha hallado entre posiciones puede ser debida al error experimental.

Para contrastar el efecto de los tiempos de mezclado se analiza el test estadístico de la misma manera. La F

calculada en este caso es 1,3548, es decir que las variaciones provocadas en los resultados por el tiempo de mezclado sólo son 1,35 veces las del error experimental, lo cual hace pensar que esta variable tampoco tenga influencia en los resultados y no existan diferencias significativas en el mezclado a los tres tiempos ensayados. De hecho, la probabilidad de que las variaciones provocadas por las diferencias entre tiempos de mezclado puedan atribuirse al error experimental es alta ya que da 35,54%. Sin embargo, a la vista de los resultados individuales obtenidos para el tiempo de 5 minutos, que hacen sospechar que si presenta diferencias estadísticamente significativas de homogeneidad entre las posiciones 1, 2 y 3, se efectúa un ANOVA de una dirección comparando dichas posiciones para sólo este tiempo.

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
IZQUIERDA (1)	3	124,927334	41,6424449	0,300791582
DERECHA (2)	3	125,936958	41,9789861	0,739919524
CENTRO (3)	3	126,853841	42,2846136	0,135493941

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0,619049	2	0,30952443	0,7894655	0,496169303	5,143249382
Dentro de los grupos	2,352410	6	0,39206834			
Total	2,971459	8				

Tabla 97: ANOVA para el tiempo 5 minutos, puede observarse que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las posiciones del bombo.

El peor caso posible corresponderá a los 5 minutos.

### **5.3.8.2 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN PARA EL GRUPO DE CARGA 150%**

Para este grupo de lotes, se ha de tener en cuenta que el paracetamol se encuentra en una concentración teórica del 42,85%, con lo cual se valorarán las muestras, para ver si están alrededor del teórico en todas las ubicaciones lo que querría decir que se trataría de un tiempo válido, capaz de proveer una mezcla homogénea.

Tiempo 5 minutos (LOTE 4)

MUESTRA	PESO (mg)	Lecturas de absorbancia				MEDIA	CONCENT.	%PARACET'	RECUPERACIÓN
		1	2	3					
1-1	185,3	0,8956	0,8875	0,8957	0,8929	0,01336	43,3	101,0	
1-2	187,2	0,9310	0,9256	0,9352	0,9306	0,01393	44,6	104,2	
1-3	190,2	0,9621	0,9586	0,9584	0,9597	0,01436	45,3	105,7	
2-1	195,2	0,8521	0,8457	0,8562	0,8513	0,01274	39,2	91,4	
2-2	200,5	0,8957	0,9021	0,9101	0,9026	0,01351	40,4	94,3	
2-3	201,4	0,9635	0,9654	0,9685	0,9658	0,01445	43,1	100,5	
3-1	201,3	0,8523	0,8456	0,8547	0,8509	0,01273	38,0	88,6	
3-2	202,1	0,8852	0,8843	0,8701	0,8799	0,01317	39,1	91,2	
3-3	201,5	0,9035	0,8949	0,9014	0,8999	0,01347	40,1	93,6	
						MEDIA	41,4	96,7	
						sd	2,5	5,9	
						CV (%)	6,1	6,1	

Tabla 98: Tiempo 5 minutos (LOTE 4)

Tiempo 10 minutos (LOTE 5)

MUESTRA	PESO (mg)	Lecturas de absorbancia				MEDIA	CONCENT'	%PARACET'	RECUPERACION
		1	2	3					
1-1	199,3	0,9526	0,9568	0,9547	0,9547	0,01429	43,0	100,4	
1-2	195,3	0,9425	0,9458	0,9475	0,9453	0,01415	43,5	101,4	
1-3	198,6	0,9547	0,9548	0,9526	0,9540	0,01428	43,1	100,7	
2-1	200,3	0,9658	0,9652	0,9632	0,9647	0,01444	43,2	100,9	
2-2	200,4	0,9521	0,9561	0,9602	0,9561	0,01431	42,8	100,0	
2-3	200,5	0,9632	0,9610	0,9640	0,9627	0,01441	43,1	100,6	
3-1	201,4	0,9526	0,9545	0,9587	0,9553	0,01430	42,6	99,4	
3-2	202,6	0,9478	0,9501	0,9489	0,9489	0,01420	42,1	98,1	
3-3	203,1	0,9398	0,9398	0,9401	0,9399	0,01407	41,6	97,0	
						MEDIA	42,8	99,8	
						sd	0,6	1,4	
						CV (%)	1,4	1,4	

Tabla 99: Tiempo 10 minutos (LOTE 5)

Tiempo 15 minutos (LOTE 6)

MUESTRA	PESO (mg)	Lecturas de absorbancia			MEDIA	CONCENT.	%PARACET'	RECUPERACION
		1	2	3				
1-1	196,6	0,9358	0,9425	0,9387	0,9390	0,01405	42,9	100,1
1-2	197,2	0,9456	0,9456	0,9468	0,9460	0,01416	43,1	100,5
1-3	195,8	0,9358	0,9365	0,9368	0,9364	0,01401	42,9	100,2
2-1	200,2	0,9568	0,9602	0,9625	0,9598	0,01436	43,0	100,5
2-2	200,2	0,9586	0,9586	0,9586	0,9586	0,01435	43,0	100,3
2-3	200,1	0,9523	0,9541	0,9586	0,9550	0,01429	42,9	100,0
3-1	200,3	0,9601	0,9563	0,9566	0,9577	0,01433	42,9	100,2
3-2	200,5	0,9623	0,9625	0,9614	0,9621	0,01440	43,1	100,5
3-3	199,8	0,9567	0,9601	0,9587	0,9585	0,01434	43,1	100,5
						MEDIA	43,0	100,3
						sd	0,1	0,2
						CV (%)	0,2	0,2

Tabla 100: Tiempo 15 minutos (LOTE 6)

Resumen de datos de los lotes al 150%

MEZCLADO	IZQUIERDA (1)	DERECHA (2)	CENTRO (3)	F (ENTRE POSICIONES)	PROBABILIDAD
5 MINUTOS	44,4	40,9	39,0	10,771	0,01034
10 MINUTOS	43,2	43,1	42,1	9,499	0,01383
15 MINUTOS	43,0	43,0	43,0	0,456	0,65434

Tabla 101: Resumen de datos de los lotes al 150%

Se realiza un análisis de ANOVA para cada tiempo de mezclado para detectar si existe homogeneidad entre las posiciones, obteniéndose el resultado de que sólo los 15 minutos dan homogeneidad entre posiciones con lo cual, no es necesario efectuar más ensayos ni pruebas estadísticas, ya que cuando se trabaje con un tamaño de lote del 150%, deberá mezclarse necesariamente durante al menos 15 minutos ya que el resto de tiempos no proporcionan homogeneidad entre las 3 posiciones del mezclador.

**5.3.8.3 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN PARA EL GRUPO DE CARGA 50%**

Para este grupo de lotes, se ha de tener en cuenta que el paracetamol se encuentra en una concentración teórica del 42,85%, con lo cual se valorarán las muestras, para ver si están alrededor del teórico en todas las ubicaciones, con lo cual querría decir que se trataría de un tiempo válido, capaz de proporcionar una mezcla homogénea.

Tiempo 5 minutos (LOTE 7)

MUESTRA	PESO (mg)	Lecturas de absorbancia				CONCENT.	%PARACET	RECUPERACIÓN
		1	2	3	MEDIA			
1-1	190,2	0,8500	0,8496	0,8475	0,8490	0,01271	40,1	93,5
1-2	199,2	0,9203	0,9234	0,9352	0,9263	0,01386	41,8	97,4
1-3	200,1	0,9024	0,9120	0,9036	0,9060	0,01356	40,7	94,9
2-1	195,2	0,8131	0,8113	0,8127	0,8124	0,01216	37,4	87,2
2-2	199,3	0,8957	0,8985	0,8969	0,8971	0,01342	40,4	94,3
2-3	200,3	0,8773	0,8779	0,8799	0,8784	0,01314	39,4	91,9
3-1	198,3	0,8523	0,8562	0,8547	0,8544	0,01279	38,7	90,3
3-2	199,5	0,8741	0,8692	0,8701	0,8711	0,01304	39,2	91,5
3-3	198,6	0,8946	0,8949	0,8965	0,8953	0,01340	40,5	94,5
						MEDIA	39,8	92,8
						sd	1,2	2,8
						CV (%)	3,0	3,0

Tabla 102: Tiempo 5 minutos (LOTE 7)

Tiempo 10 minutos (LOTE 8)

MUESTRA	PESO (mg)	Lecturas de absorbancia				CONCENT.	%PARACET	RECUPERACIÓN
		1	2	3	MEDIA			
1-1	201,3	0,8492	0,8457	0,8500	0,8483	0,01269	37,8	88,3
1-2	192,5	0,8412	0,8500	0,8473	0,8462	0,01266	39,5	92,1
1-3	191,4	0,8524	0,8593	0,8536	0,8551	0,01280	40,1	93,6
2-1	200,3	0,9487	0,9423	0,9458	0,9456	0,01415	42,4	98,9
2-2	205,6	0,9521	0,9561	0,9602	0,9561	0,01431	41,8	97,4
2-3	204,2	0,9564	0,9562	0,9547	0,9558	0,01430	42,0	98,1
3-1	204,5	0,9567	0,9563	0,9566	0,9565	0,01431	42,0	98,0
3-2	204,6	0,9551	0,9541	0,9532	0,9541	0,01428	41,9	97,7
3-3	199,7	0,9567	0,9568	0,9566	0,9567	0,01432	43,0	100,4
						MEDIA	41,2	96,1
						sd	1,6	3,7
						CV (%)	3,8	3,8

Tabla 103: Tiempo 10 minutos (LOTE 8)

Tiempo 15 minutos (LOTE 9)

Lecturas de absorbancia								
MUESTRA	PESO	1	2	3	MEDIA	CONCENT.	%PARACET	RECUPERACION
	(mg)							
1-1	200,1	0,9253	0,9235	0,9310	0,9266	0,01387	41,6	97,0
1-2	203,5	0,9213	0,9198	0,9254	0,9222	0,01380	40,7	95,0
1-3	200,3	0,9364	0,9365	0,9368	0,9366	0,01402	42,0	98,0
2-1	200,1	0,9699	0,9574	0,9654	0,9642	0,01443	43,3	101,0
2-2	199,9	0,9652	0,9586	0,9586	0,9608	0,01438	43,2	100,7
2-3	201,4	0,9654	0,9657	0,9652	0,9654	0,01445	43,0	100,4
3-1	200,3	0,9567	0,9563	0,9566	0,9565	0,01431	42,9	100,1
3-2	200,5	0,9551	0,9541	0,9532	0,9541	0,01428	42,7	99,7
3-3	201,7	0,9567	0,9568	0,9566	0,9567	0,01432	42,6	99,4
						MEDIA	42,4	99,0
						sd	0,8	1,9
						CV (%)	1,9	1,9

Tabla 104: Tiempo 15 minutos (LOTE 9)

Resumen de datos de los lotes al 50%

MEZCLADO	IZQUIERDA (1)	DERECHA (2)	CENTRO (3)	F (ENTRE POSICIONES)	PROBABILIDAD
5 MINUTOS	40,8	39,1	39,5	1,966	0,220
10 MINUTOS	39,1	42,1	42,3	14,859	0,005
15 MINUTOS	41,4	43,2	42,7	15,632	0,004

Tabla 105: Resumen de datos de los lotes al 50%

En este caso (como para el lote al 150%) se observa que los ANOVA para cada tiempo demuestran que no existe homogeneidad entre los tiempos 10 y 15 minutos, con lo cual tan sólo será válido el tiempo de 5 minutos cuando se trabaje con tamaños de lote al 50%; ello indica que a mayor tiempo de mezclado de esta fase final del proceso, se produce una mayor segregación del principio activo en la mezcla.

**5.3.8.4 RESULTADOS DE CUALIFICACIÓN PARA LA MEZCLADORA EN “V”**

Para analizar en conjunto los datos obtenidos se ha confeccionado la tabla 106 con la cual se pueden analizar mejor los datos:

N° LOTE	Tiempo mezclado (minutos)	Carga (%)	% medio de Paracetamol recuperado	S <sub>n-1</sub>	CV %	Homogeneidad
1	5	100	95,3	4,8	5,0	Si
2	10	100	97,6	1,4	1,5	Si
3	15	100	97,9	1,3	1,4	Si
4	5	150	96,7	5,9	6,1	No
5	10	150	99,8	1,4	1,4	No
6	15	150	100,3	0,2	0,2	Si
7	5	50	92,8	2,8	3,0	Si
8	10	50	96,1	3,7	3,8	No
9	15	50	99,0	1,9	1,9	No

*Tabla 106: Resumen datos de cualificación mezclado final*

Todos los resultados están en el margen previsto, excepto el correspondiente a los parámetros de 5 minutos de mezclado y 50% de capacidad, es decir la recuperación media es más baja del 95% del teórico, considerado como margen aceptable. En virtud de lo estudiado y en función de las diferencias significativas existentes entre posiciones para una carga y tiempo determinado, puede tomarse como parámetro optimizado en cuanto al tiempo de mezclado los 10 minutos cuando se trabaja con un tamaño de lote del 100%. Tan sólo el caso del lote al 150% de carga necesita un tiempo de mezclado mayor (15 minutos), ya que los tiempos anteriores no proporcionan la homogeneidad de mezclado necesaria y por lo tanto no podría ser un parámetro adecuado para ese tamaño de lote. Los mismos datos se representan en un gráfico de superficie (figura 14) y puede observarse que la superficie se acerca al 100 % de homogeneidad de mezclado en la zona derecha del eje de abscisas, es decir los tiempos más altos son los que proporcionan mejor homogeneidad.

### OPTIMIZACIÓN TIEMPO DE MEZCLADO

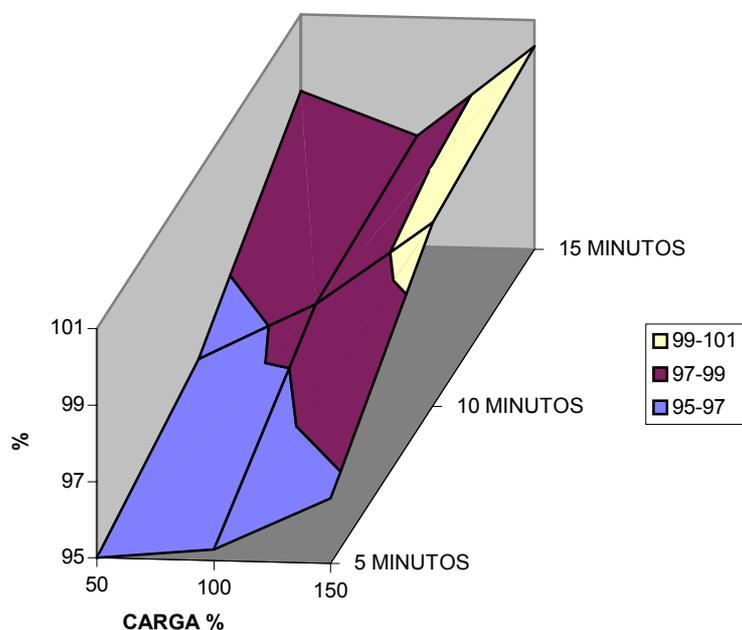


Figura 14: Gráfico de superficie de los resultados de optimización del tiempos de mezclado, que destaca los tiempos de 10 y 15 minutos como óptimos frente al tiempo para las tres cargas estudiadas.

En cuanto al resto de parámetros del granulado lubricado que ayudarán a definir el mejor tiempo de mezclado final, se listan a continuación los resultados de las pruebas efectuadas, para los lotes al 100%:

#### ENSAYOS DE DENSIDAD

DENSIDAD								
LOTE	PESO MUESTRA (g)	VOL. INICIAL (ml)	D. APARENTE	V10-V500		D. COMPACTADA	INDICE DE HAUSNERR	INDICE DE CARR
				CAPACIDAD SEDIMENTACIÓN	VOL. FINAL (ml)			
1 (5 MINUTOS)	103,2	204	0,5059	19,0	170	0,6071	0,8333	16,7
2 (10 MINUTOS)	99,3	182	0,5456	10,0	155	0,6406	0,8516	14,8
3 (15 MINUTOS)	102,3	175	0,5846	9,0	155	0,6600	0,8857	11,4

Tabla 107: Ensayos sobre el granulado previo a compresión

Respecto a la **densidad aparente** las tres muestras presentan una densidad similar y de hecho si se comparan el resto de los parámetros de compresibilidad, por ejemplo el índice de Carr, en todas las

muestras está por debajo del 20%, es decir significa que la mezcla pulverulenta es fluida<sup>14</sup>, y

---

comparativamente la muestra 3 es la más fluida, presentando una fluidez excelente las muestras 2 y 3, mientras que la muestra 1 sería considerada como correcta respecto a su fluidez. Respecto al índice de Hausner<sup>15</sup>, las tres muestras están muy por debajo de 1, con lo cual a priori la fluidez será correcta.

## ENSAYOS DE GRANULOMETRÍA

GRANULOMETRÍA		lote 1 (5 minutos)
TAMICES	PESO (g)	%
1400	0,5	0,4
1000	0,9	0,9
800	41,2	41,1
600	38,9	38,9
355	11,5	11,5
180	3,2	3,1
90	4,1	4,0
BASE	4,5	4,5
total	100,1	100,0

Tabla 108: Granulometría lote 1 cualificación bombo final

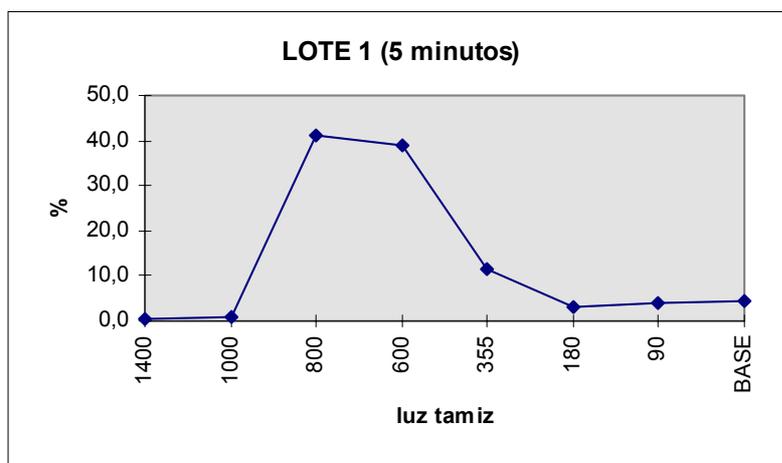


Figura 15: Granulometría lote 1 cualificación bombo final

GRANULOMETRÍA		lote 2 (10 minutos)
TAMICES	PESO (g)	%
1400	1,0	1,0
1000	0,3	0,3
800	34,2	34,4
600	27,8	28,0
355	12,8	12,9
180	5,1	5,1
90	4,8	4,8

BASE	13,4	13,5
total	99,5	100,0

Tabla 109: Granulometría lote 2 cualificación bombo final

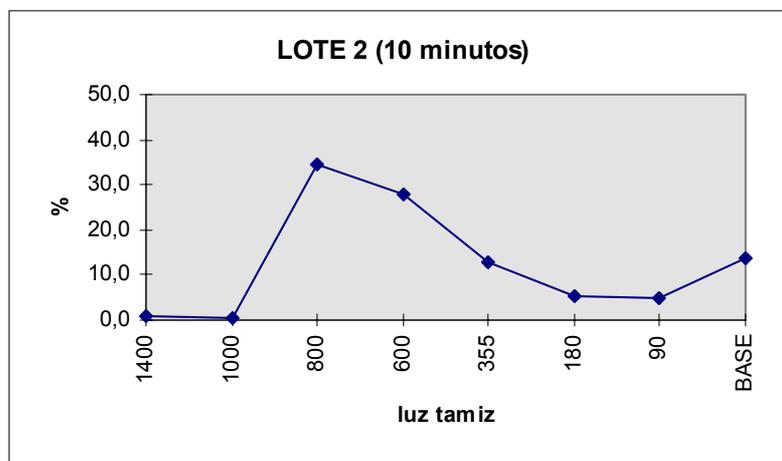


Figura 16: Granulometría lote 2 cualificación bombo final

GRANULOMETRÍA		lote 3 (15 minutos)	
TAMICES	PESO (g)	%	
1400	0,0	0,0	
1000	6,4	6,3	
800	32,9	32,7	
600	18,0	17,9	
355	19,3	19,2	
180	12,9	12,8	
90	11,2	11,1	
BASE	9,4	9,4	
total	100,5	100,0	

Tabla 110: Granulometría lote 3 cualificación bombo final

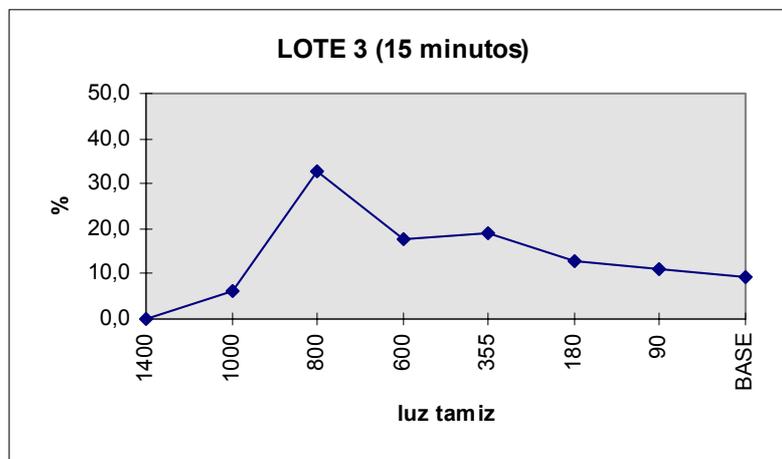


Figura 17: Granulometría lote 3 cualificación bombo final

Las tres muestras dan una homogeneidad granulométrica similar, situándose lógicamente el % mayoritario alrededor del tamaño 800  $\mu\text{m}$ , ya que el granulado desecado viene de pasar por una malla de 1 mm. Dentro de la similitud es fácil distinguir en el gráfico que el lote 1 presenta la mejor homogeneidad, lo cual resulta lógico ya que el gránulo (en principio frágil) al verse sometido a más tiempo de mezclado, se rompe y se forman partículas medianas (aumenta la fracción de 600 y 355  $\mu\text{m}$ ). La friabilidad y la dureza son dos parámetros directamente relacionados con la estabilidad y la homogeneidad de la mezcla. Ambas propiedades están interrelacionadas; cuanto más friable sea el componente, menor tiempo de mezcla debe aplicarse, ya que toda mezcla comporta fricción entre partículas que puede provocar una disminución del tamaño de éstas.

#### ENSAYOS DE FLUIDEZ

	TIEMPO DE CAÍDA				ÁNGULO DE REPOSO		
	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO MEDIO	ÁNGULO 1	ÁNGULO 2	ÁNGULO 3
LOTE 1	5'45"	5'50"	5'55"	5' 55"	28,07	26,82	23,41
LOTE 2	5'59"	5'53"	6'11"	6' 03"	28,66	27,51	27,09
LOTE 3	5'50"	5'29"	5'35"	5' 38"	27,36	28,36	27,50

Tabla 111: Parámetros de fluidez de los lotes de cualificación de mezclado final, lotes 100%

Las tres muestras dan tiempos de fluidez o deslizamiento bajos (menor de 10 segundos), lo que indica que el polvo desliza bien. Aunque la mejor indicación acerca de las condiciones de movilidad de las partículas puede obtenerse a través de las medidas del ángulo de reposo del material<sup>16</sup>. Y más concretamente, todas las muestras han dado ángulos de reposo pequeños, con lo cual se trata de una mezcla que fluye bien. No obstante, se ha de tener en cuenta que cuanto más fácilmente fluya un material, mayor probabilidad existe de que pueda segregarse, con lo cual resulta particularmente importante confirmar que el tiempo de mezclado que da las mejores características reológicas es capaz de proveer una buena homogeneidad. Si se revisan los datos puede concluirse que el tiempo de mezclado que mejores parámetros proporciona es el de 10 minutos.

Respecto al peor caso posible (worst case) se considerará el tiempo de 5 minutos.

## **5.3.9 CUALIFICACIÓN DE LA COMPRESIÓN**

### **5.3.9.1 INFLUENCIA DE LA COMPRESIÓN EN LA FORMA FARMACÉUTICA**

El proceso de compresión es una etapa crítica de la elaboración de comprimidos, siendo controlado en base a las características cualitativas y cuantitativas de los comprimidos (entre otras apariencia, peso, humedad, dureza, humedad a las 24 horas, humedad a los siete días, disolución, disgregación). Si la etapa está mal controlada, suelen producirse problemas de homogeneidad (contenido y peso, que están relacionados directamente con la estabilidad mecánica del granulado, es decir el tiempo que tarde hasta que se desagrega la mezcla y la granulometría del granulado). Los parámetros a controlar en esta etapa son la fuerza de compresión y la velocidad de compresión. Aunque, en el caso de las máquinas de comprimir excéntricas, la fuerza de compresión dependerá de la calidad del polvo a comprimir. Con las pruebas llevadas a cabo, se ha comprobado que granulados con alta humedad residual provocan problemas de fluidez, con lo cual necesitan mayores fuerzas y aumentan los problemas de bloqueo del equipo.

### **5.3.9.2 PLANTEAMIENTO Y PRUEBAS EXPERIMENTALES**

Se comprimieron los tres lotes correspondientes al ensayo de mezcla lubricada (apartado 5.3.8.4), y con estos lotes se comprueban las características de compresión (aunque la fuerza de compresión es de difícil control en las máquinas excéntricas ya que depende directamente de las características del granulado); se hacen tres fracciones de cada lote para evaluar la fuerza de compresión.

La fuerza de compresión en la máquina excéntrica viene dada por el punzón superior, con lo cual se ha dividido su recorrido en tres posiciones, alta, media y baja, que se ensayan, para cada lote.

En la tabla siguientes se indican los resultados experimentales obtenidos correspondientes al peso medio, dureza e incidencias de fabricación si las hubieron.

ENSAYOS DE COMPRESIÓN						
LOTE (tiempo mezclado)	Fuerza de compresión	PESO MEDIO (20 compr)	CV %	DUREZA MÍNIMA (N)	DUREZA MÁXIMA (N)	INCIDENCIAS DE FABRICACIÓN
1 (5 MINUTOS)	Alta	349	4.8	-	-	se bloquea la máquina
	media	349	4.2	50	81	ninguna remarcable
	Baja	350	2.5	50	60	ninguna remarcable
2 (10 MINUTOS)	Alta	350	2.5	-	-	se bloquea la máquina
	media	350	1.8	50	63	ninguna remarcable
	Baja	351	1.8	47	62	ninguna remarcable

3 (15 MINUTOS)	Alta	347	4.2	-	-	se bloquea la máquina
	media	348	3.1	46	68	ninguna remarcable
	Baja	352	5.3	50	75	dificultad en regulación del peso

Tabla 112: Ensayos para la cualificación de la compresión

Con las muestras anteriores que no han tenido incidencias de fabricación se continua el análisis de los comprimidos y se tabulan los resultados obtenidos.

LOTE (tiempo mezclado)	fuerza de compresión	APARIENCIA	RIQUEZA (mg)	HUMEDAD (%)	HUMEDAD 24 horas	HUMEDAD 7 días	DISGREGACIÓN (minutos)	DISOLUCIÓN (mínimo % a los 30')
1 (5 MINUTOS)	Alta							
	Media	correcta	149	2.5	2.0	1.9	<1	>85
	Baja	correcta	151	2.5	2.1	1.9	<1	>87
2 (10 MINUTOS)	Alta							
	Media	correcta	152	2.1	2.0	1.8	<1	>95
	Baja	correcta	151	2.1	2.1	1.9	<1	>93
3 (15 MINUTOS)	Alta							
	Media	correcta	150	2.3	2.3	2.0	<1	>90
	Baja	correcta	149	2.3	2.1	2.0	<1	>89

Tabla 113: Resultados de los ensayos de control de calidad llevados a cabo

De acuerdo con los resultados obtenidos para la fórmula estudiada, lo más adecuado para la elaboración de los comprimidos será trabajar en la banda de fuerza de compresión media, aunque la baja también aporta resultados correctos, mientras que la alta provoca problemas de bloqueo de la máquina. Aunando los resultados del granulado (fluidez y reología) y los resultados de compresión, puede concluirse que el parámetro de mezclado que proporciona mejores resultados es el de 10 minutos de mezclado y la compresión en la banda media de la escala del equipo. En este caso se estudia la capacidad de calidad de la máquina.

### **5.3.9.3 CAPACIDAD DE CALIDAD DE LA COMPRESIÓN**

Para el cálculo de la capacidad de proceso de la máquina de comprimir se utilizan los datos del lote de comprimidos correspondientes al lote 2 de la cualificación de la tamizadora Erweka (ver apartado 5.3.1.3, tabla 114).

Se estudiará la capacidad de calidad del proceso compresión frente a la capacidad de producir calidad de la máquina Bonals respecto al parámetro peso del comprimido. El objetivo del análisis de la capacidad de calidad es estimar la proporción de datos que estadísticamente saldrán fuera de los límites de especificación. En este caso los datos no ajustan a una distribución normal (ver tabla 115). El test de Chi-

cuadrado divide el intervalo en 20 clases con probabilidad similar y compara el número de observaciones en cada clase con el número esperable según la distribución normal. El programa calcula la probabilidad de los datos experimentales, si la probabilidad es menor de 0.01, podrá afirmarse que los datos no ajustan a la distribución de una población normal (como ocurre en este caso, tabla 115). El test de Shapiro-Wilks se basa en la comparación de los cuartiles de la distribución estudiada con los cuartiles de los datos. El test de sesgo estandarizado (Z score for skewness) estudia la falta de simetría de los datos. El test de Curtosis (Z score Kurtosis) estandarizada controla la forma de la distribución si es más plana o más puntiaguda que la distribución normal. La menor probabilidad de los test estudiados viene dada por la del test de Chi-cuadrado ( $1,66 \cdot 10^{-15}$ ) que es superior a 0,01, con lo cual no debe rechazarse la hipótesis de que los datos provengan de una población normal, con un nivel de confianza del 99%.

Del lote anterior se pesaron 120 comprimidos correspondientes a 6 tiempos de la compresión (20 comprimidos  $\times$  control cada 10 minutos). Así se analizan los 120 pesos (ver tabla 114) para comprobar la capacidad de proceso, para ello se aplica el análisis estadístico del programa Statgraphics 3.0.

INICIO	MEDIO	FINAL
348	352	353
345	352	350
345	361	345
351	352	353
347	352	355
348	352	358
345	355	355
345	351	358
347	355	357
346	350	347
352	352	347
351	351	356
349	358	346
352	355	361
347	353	355
351	355	355
346	347	358
347	355	345
347	354	354
343	352	351
352	350	352
361	346	350
358	351	352
354	350	350
352	348	349
355	347	350
356	347	350
355	343	349
350	352	354
350	350	351
350	351	347
350	351	350

*Tabla 114: Pesos utilizados para el cálculo de la capacidad de calidad de la máquina de comprimir Bonals*

Al obtener una probabilidad menor a 0,05 para el test de Chi-cuadrado (0.0378502) puede afirmarse con un 95% de confianza que los resultados ajustan a una distribución normal, aunque previamente se ha aplicado el test para el 99% de confianza y los resultados no ajustan a la ley normal (tabla 116, probabilidad menor de 0,01). En la gráfica obtenida puede observarse la forma de la campana de Gauss para la población estudiada (figura 18) y en la regresión de los datos la dispersión de la normal (figura 19).

## Goodness-of-Fit Tests for PESO

Chi-Square Test					
	Lower Limit	Upper Limit	Observed Frequency	Expected Frequency	Chi-Square
at or below		346,0	12	9,72	0,53
	346,0	349,0	17	18,90	0,19
	349,0	352,0	37	27,54	3,25
	352,0	355,0	19	23,64	0,91
above	355,0		11	16,19	1,67

Chi-Square = 6,54824 with 2 d.f. P-Value = 0,0378502

Tabla 115: Test de ajuste a la ley Normal de los datos del lote 4.

## Tests for Normality for PESO

Computed Chi-Square goodness-of-fit statistic = 118,0  
P-Value = 1,66533E-15

Tabla 116: Test aplicados para el cálculo de la normalidad de los datos.

Puede considerarse que la máquina es capaz de producir calidad, ya que el índice de capacidad supera la unidad (1,45) y supera el valor 1,33, que es el establecido como parámetro de calidad habitual en la industria farmacéutica (basado en que un proceso con calidad debe dar el 99,994 % de los productos dentro del intervalo dado por la media  $\pm 4$  sigmas). Respecto al  $C_{pk}$  o índice de capacidad que estudia la dispersión respecto al valor central de especificación, ya gráficamente (figura 18) puede observarse que hay una ligera desviación hacia la derecha (la máquina proporciona valores de pesos mayores a la especificación). Normalmente cuando el proceso está centrado más se acercará la media al valor nominal y entonces  $C_{pk}$  será muy similar a  $C_p$ , mientras que si existe descentraje el valor de  $C_{pk}$  es menor al valor de  $C_p$ . En concreto  $C_{pk\ superior} = 1,35$ , mientras que en el nivel inferior se obtiene un índice de  $C_{pk\ inferior} = 1,54$ .

Respecto al índice  $C_r$  es el recíproco de  $C_p$  y se llama índice de rechazos de máquina. Si la media de los datos es igual al punto medio de las tolerancias, entonces se obtiene un  $C_r$  mayor de 1, lo que significa que el proceso es **no capaz**. Un  $C_r$  menor de 0,75 indica que el proceso es **capaz**. Un índice de  $C_r$  entre 0,75 y 1, implica que debe monitorizarse el proceso ya que puede evolucionar a 1 y pasar a ser no capaz. En este caso se obtiene un valor menor de 0,75, con 0,69, así puede afirmarse que se trata de un proceso capaz.

Por otra parte el índice K se calcula restando la media menos el valor nominal, dividido por la mitad del

intervalo de las especificaciones. Al obtener 0,0648214, la media está localizada 6,5 % de la distancia desde el centro de las especificaciones hasta el límite superior.

Este intervalo se establece en base a los valores inferior y superior obtenidos. El programa también proporciona los límites de tolerancia (tabla 118) que dan con un 95% de confianza que el 99.73% de la población está entre el intervalo 337.32 mg y 364.95 mg. Estos límites pueden utilizarse para establecer límites de seguridad o especificaciones de seguridad “razonables estadísticamente” de acuerdo con la capacidad de la máquina y según su variabilidad natural. Como puede observarse hay una pequeña probabilidad de obtener producto fuera de especificaciones por el margen superior, ya que la variación natural del proceso está rozando la especificación, aún así estadísticamente tan sólo el 0.26% de los pesos obtenidos saldría de especificaciones. Debe tenerse en cuenta que los índices comentados son estadísticos basados en la muestra, con otra muestra podrían variar ligeramente.

Capability Indices for PESO

Cp = 1,44774  
Cpk = 1,3539  
Cpk (upper) = 1,3539  
Cpk (lower) = 1,54159  
Cr = 0,69073  
Cpm = 1,39303  
K = 0,0648214

Based on 6,0 sigma limits.

95,0% Confidence Intervals

Cp: (1,24207, 1,65307)  
Cpk: (1,15017, 1,55763)  
Cpm: (1,19669, 1,58904)

*Tabla 117: Índices de capacidad calculados*

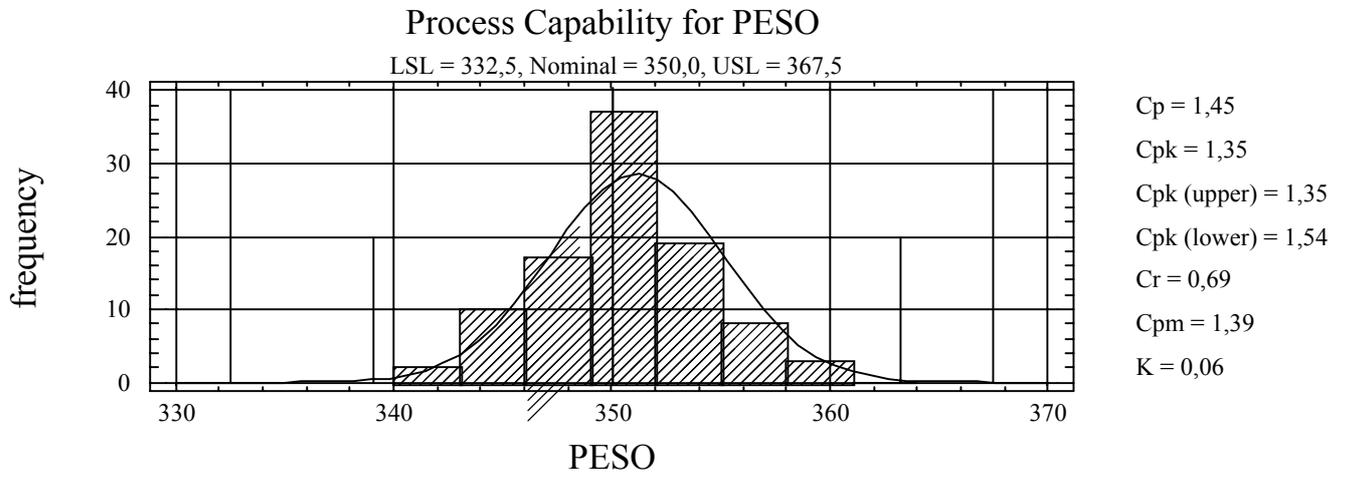


Figura 18: Representación gráfica de la población estudiada

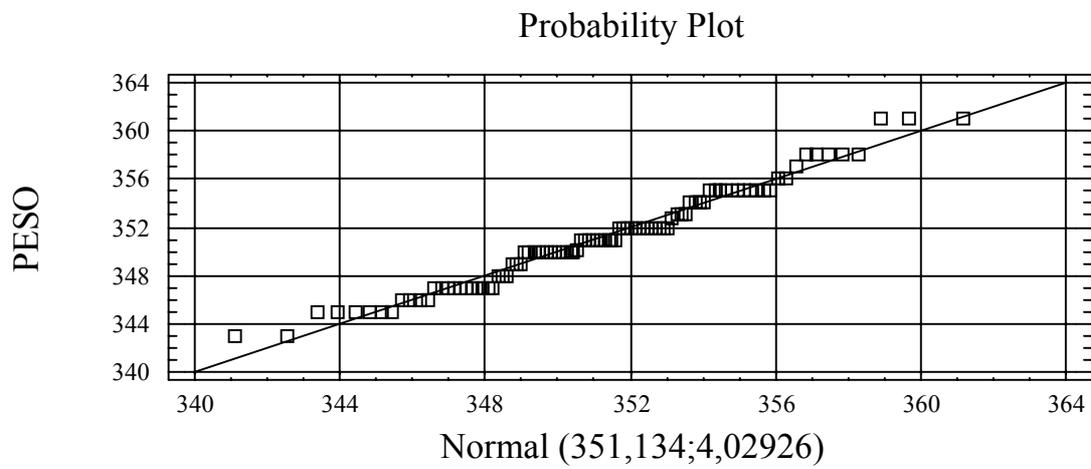


Figura 19: Ajuste de los datos para comprobar la normalidad.

Normal Tolerance Limits for PESO

Normal distribution  
Sample size = 96  
Mean = 351,134  
Sigma = 4,02926

Specifications  
USL = 367,5  
Nominal = 350,0  
LSL = 332,5

95,0% tolerance interval for 99,73% of the population  
Xbar +/- 3,42772 sigma  
Upper: 364,946  
Lower: 337,323

*Tabla 118: Límites de tolerancia calculados para la muestra*

#### **5.3.9.4 CONCLUSIÓN DE LA CUALIFICACIÓN DE LA MÁQUINA DE COMPRIMIR**

Tras el análisis estadístico desarrollado puede concluirse que existe capacidad de calidad para la máquina Bonals, ya que se ha obtenido un Cpk mayor de 1.33 que sería el admitido como adecuado en la industria farmacéutica (15, 16 y para máquinas tan antiguas como la estudiada. El tener este índice de capacidad significaría que hay una seguridad de que el 99,73% de los pesos obtenidos con esta máquina entre dentro de especificaciones, lo cual es correcto.

#### **5.4 CONCLUSIÓN: RESUMEN DE LOS PARÁMETROS DE ELABORACIÓN SEGÚN LAS PRUEBAS DE CUALIFICACIÓN**

Se realiza un resumen de los parámetros de elaboración (tabla 119) que según las pruebas de cualificación efectuadas se han concluido como los óptimos, ya que proporcionan los resultados más homogéneos e interesantes desde un punto de vista productivo.

ETAPA	VARIABLES OPERATIVAS	ESPECIFICACIÓN (según los resultados de optimización)	
		CALIFICACIÓN inicial	CONSIDERACIÓN final
TAMIZACIÓN POLVO	LUZ MALLA INTENSIDAD DE VIBRACIÓN ALIMENTACIÓN MAQUINA (ORDEN, MP) CAPACIDAD ÚTIL	VARIABLE VARIABLE (3 posiciones) CONSTANTE	≥0.4 mm y ≤0.75 mm II paracetamol, almidón, avicel cubrir el rotor
MEZCLADO INICIAL	VELOCIDAD (rpm) TIEMPO CAPACIDAD ÚTIL	CONSTANTE VARIABLE A DETERMINAR	— 10 MINUTOS (±5 MIN) óptima 100%
PREPARACIÓN SOLUCIÓN AGLUTINANTE	TIPO AGITADOR (TAMAÑO DEL VASO) CANTIDAD DE AGUA VELOCIDAD rpm TIEMPO TEMPERATURA (sistema calefactor)	FIJADO: ancla A DETERMINAR FIJADO VARIABLE FIJADO	Indiferente: ancla o aspas 500 ml (al 6%) — dependerá del procedimiento 80° C (tras dispersión) y 40°C después
AMASADO	TIEMPO ADICIÓN AGLUTINANTE VELOCIDAD MALAXADORA TEMPERATURA SOL. AGLUTINANTE TIEMPO DE MALAXADO	VARIABLE CONSTANTE FIJADA VARIABLE	en los 10 primeros minutos — 40 ° C 20 minutos
GRANULACIÓN POR EXTRUSIÓN	LUZ NETA TAMIZ VELOCIDAD MAQUINA VELOCIDAD ALIMENTACIÓN	VARIABLE CONSTANTE MANUAL	2 mm (indiferente 1- 3mm) — —
SECADO	TIEMPO DE SECADO TEMPERATURA ENTRADA AIRE TEMPERATURA SALIDA AIRE TEMPERATURA DE SECADO EFICIENCIA SECADO (DIFERENCIAS DE T°) FLUJO AIRE CANTIDAD DE CARGA BANDEJAS	VARIABLE - - - - - VARIABLE	< 40 horas — — entre 39 - 40° C — — 1 bandeja: ≈750 g
GRANULACIÓN SECA	VELOCIDAD ALIMENTACIÓN TAMIZ VELOCIDAD	VARIABLE FIJADO CONSTANTE	— 1 mm —
MEZCLADO FINAL	VELOCIDAD (rpm) ALIMENTACIÓN (ORDEN MP)  TIEMPO CAPACIDAD ÚTIL	CONSTANTE CONSTANTE  VARIABLE	— 1° granulado seco y después MP extragranulares entre 10 y 15 minutos no influye carga
COMPRESIÓN	VELOCIDAD FUERZA COMPRESIÓN	CONSTANTE A DETERMINAR	-- franja media

Tabla 119: Parámetros finales que interesan desde un punto vista de la cualificación

## **5.5 BIBLIOGRAFÍA**

- 1** Rudolph JS. Validation of solid dosage forms. En: Berry IR y Nash R, editores. Pharmaceutical process validation. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 167-190.
- 2** AFI. Convalida dei processi di fabbricazione. Forme non sterili. Milano: OEMF ; 1991. p. 13-45.
- 3** Salazar R. Validación Industrial. Barcelona: Romargraf; 1999. p.19-70.
- 4** Chemtab c. Principes généraux de la validation des procedés de validation. *STP Pharma Practiques*. 1995; 5(3): 222-228.
- 5** Beneitez E. Good Manufacturing Practices. La gestión técnica en la fabricación de medicamentos, consejos prácticos. Madrid: Centro de Estudios Superiores de la Industria farmacéutica; 1996.
- 6** Gargallo A, Mañosa J, Segado X., R Salazar (coordinador). Optimización de los procesos farmacéuticos. Seminario del Programa Superior de Formación Farmacéutica. Formación continuada Les Heures. Universidad de Barcelona. Barcelona. 15 de Diciembre 1998.
- 7** Salazar R. Validación de procesos en la fabricación de formas farmacéuticas no estériles: coordinador. Seminario del Programa Superior de Formación Farmacéutica. Formación continuada Les Heures. Universidad de Barcelona. Barcelona. Marzo 1997. Ponentes: Amela J, Bas E, Ylla-Català M, Raboso F, Salazar R.
- 8** Guide to inspections of oral solid dosage forms pre/post approval issues for development and validation. January 1994. <http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm>
- 9** Guide on general principles of process validation. May 1987. <http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm>
- 10** Doornbos D, Haan P. Optimization techniques in formulation and processing. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 1998; 11: 77-160.
- 11** Herbert a, Lieberman A, Lachman I, Schwart JB. Pharmaceutical dosage forma: Tablets vol 3. New York: Marcel Dekker Inc; 1989. p. 20-29.
- 12** Comisión de veterinaria. Aspectos críticos de la calidad de las premezclas medicamentosas. Barcelona: Monografías de AEFI. Sección catalana; 1998. p.11-23.
- 13** Frutos P, Romana S. Bases teóricas y metodología de la granulación. Madrid: Monografías de AEFI. Sección Centro; 1994. p. 38-45.
- 14** Helman J. Farmacotecnia teórica y práctica. Vol 15. México: CECSA; 1980. p. 1217.
- 15** Nash R Understanding the process capability index concept. *Journal of Validation Technology*. 1998; 4 (2): 152-160.
- 16** Grima P, Tort-Martorell X. ¿Somos capaces de fabricar de acuerdo a las especificaciones?: Estudios de capacidad. *Tecnifarma* 1994; (12): 15-22

**ANEXO:**

**PROTOCOLOS DE CUALIFICACIÓN DEL EQUIPO**

**TAMIZADORA OSCILANTE**

**ERWEKA AR-400**

**INFORME**  
**de**  
  
**CUALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN**  
**(IQ)**  
**de la**  
**TAMIZADORA OSCILANTE**  
**ERWEKA AR 400**

INSTALADA EN EL:

*Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM)*  
*Facultat de Farmàcia*  
*Universitat de Barcelona*

RESPONSABLES	NOMBRE	FIRMA	FECHA
<i>Redactado por:</i>	<i>Encarna García Montoya</i>		
<i>Revisado por:</i>	<i>Dr. JM Suñé Negre</i>		
RESPONSABLES DE APROBADO			
<i>Mantenimiento:</i>	<i>Sr. Juan Espinosa</i>		
<i>Fabricación:</i>	<i>Dr. JR Ticó Grau</i>		
<i>Control de Calidad:</i>	<i>Sra. Pilar Pérez Lozano</i>		
<i>Garantía de Calidad</i>	<i>Sra. Encarna García Montoya</i>		
<i>Dirección Técnica</i>	<i>Dr. JM Suñé Negre</i>		

CONTROL DEL DOCUMENTO APROBADO	
<i>Original</i>	<i>Esta Copia (cumplimentar a mano)</i>
<i>RESPONSABLE: E García Montoya</i>	<i>COPLA N°:</i>
<i>VIGENTE DESDE: noviembre 1999</i>	<i>ENTREGADA A:</i>
	<i>RECIBIDA POR:</i>

## 1. OBJETIVO

El objetivo de esta IQ será verificar que la instalación y configuración del equipo ha sido llevada a cabo correctamente y cumple las especificaciones requeridas y como consecuencia de ello puede llevarse a cabo la OQ o las pruebas operativas del equipo<sup>1</sup>.

Los objetivos de esta IQ son:

- identificación de todos los componentes del equipo,
- verificación de que la instalación es correcta con vistas a su seguridad y al proceso,
- asegurar que el equipo cumple con los requerimientos de las NCF,
- redactar un registro con las características y componentes del equipo,
- asegurar que se dispone de documentación suficiente para manipular, operar y mantener segura, efectiva y adecuadamente el equipo,
- asegurar que el equipo está en un estado satisfactorio para permitir que se lleve a cabo el OQ con seguridad y con resultados repetibles,
- asegurar que todos los instrumentos son categorizados con respecto a la calibración antes de desarrollar la OQ.

## 2. DESCRIPCIÓN Y ESPECIFICACIONES DEL EQUIPO

Fabricante: **ERWEKA**

Proveedor: **SURISA**, *Suministros Riol, S.A. Marina, 127-131, 08013 Barcelona)*

Marca: **ERWEKA**

Modelo: **AR400**

Nº serie: **ND**

Localización: **SALA GRANULACIÓN DEL SDM**

Nº inventario en UB: **ND**

Nº inventario en SDM: **SG14**

Software: **No dispone ni requiere software**

La tamizadora Erweka AR 400 es un equipo compuesto por un cuerpo cerrado (en cuyo interior se ubican elementos mecánicos y eléctricos y en el exterior se disponen los mandos) y un brazo perpendicular al cuerpo robusto donde se ajustan los accesorios del equipo (ver figura 1).

---

<sup>1</sup> Este equipo no dispone de informe de Cualificación de Diseño (DQ) ya que en el momento de su adquisición no se aplicaron los criterios de cualificación de equipos actuales.

Medidas: 38×35×60 (accesorios de tamización)

Capacidad: La capacidad máxima fabricación: 30 kg /hora (dependiendo del polvo y tamaño de tamiz).

Fecha de instalación: estimativa en 1990.

## 2.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ELEMENTOS O COMPONENTES

### 2.1.1 MATERIALES DE CONSTRUCCIÓN DE LOS ELEMENTOS

COMPONENTE	MATERIAL	CONTACTO CON PRODUCTO
Tamices (12)	Acero inoxidable	Sí
Rotor central (10)	Acero inoxidable	Sí
Protectores laterales (13)	Acero inoxidable	Sí
Barras laterales (7)	Acero inoxidable	No
Tornillos de sujeción (6)	Hierro	No
Roscas de sujeción del rotor (8-9)	Plástico	No
Cuerpo del motor (15)	Metálico (hermético)	No

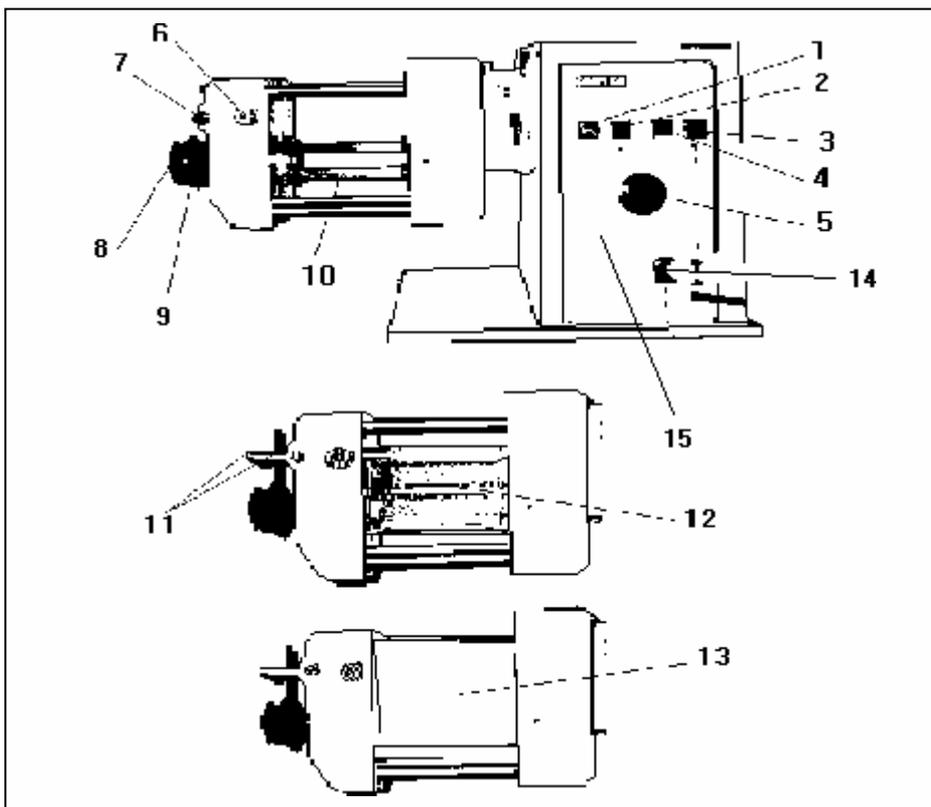


Figura 1: Esquema de la tamizadora Erweka AR400

### **2.1.2 ELEMENTOS CRÍTICOS DEL EQUIPO DESDE PUNTO VISTA FARMACÉUTICO**

- Juego de tamices (12) rectangulares (40 × 18 mm) de diferentes tamaños de luz.
- Rotor central (10) y sistema de sujeción y ajuste (8 y 9).
- Dispositivos de seguridad: paro de emergencia (1) y enchufe de emergencia (14).
- Dispositivos de marcha: interruptor (2), interruptor previo a marcha /paro (3), marcha/paro (4) y dial para fijar la velocidad de vibración (5).
- Barras de sujeción laterales (11).

### **2.1.3 ELEMENTOS NO CRÍTICOS DEL EQUIPO**

- Placas protectoras laterales (13).
- Tornillo de sujeción de las barras laterales (6).

### **2.1.4 OTROS ELEMENTOS**

- Motor de 500 Watt DC (velocidad máxima 3500 rpm), con capacidad para proporcionar una velocidad de 0 a 400 rpm.

## **2.2 SUMINISTROS NECESARIOS**

ELÉCTRICA: 220 voltaje.

No son necesarias conexiones de vapor, agua, aire comprimido, vacío, nitrógeno o de extractores especiales.

## **2.3 EQUIPO AUXILIAR NECESARIO**

No es necesario.

## **2.4 DOCUMENTACIÓN DE SOPORTE**

### **2.4.1 DOCUMENTACIÓN ENTREGADA POR EL PROVEEDOR**

Planos: instalación eléctrica: no disponible

Planos de la instalación mecánica: no disponible

ESPECIFICACIONES DEL PROVEEDOR: no disponible

ESPECIFICACIONES DE COMPRA: no disponible

ORDEN DE COMPRA: no disponible

MANUAL DEL USUARIO: no disponible

## 2.4.2 PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO RELACIONADOS

PNT	CÓDIGO	RESPONSABLE	VERIFICADOR
PNT de instalación	NP	NP	NP
PNT de funcionamiento	FUN		
PNT de sanitización (limpieza y desinfección)	NP	NP	NP
PNT de sustitución de piezas	NP	NP	NP
PNT de mantenimiento correctivo	NP	NP	NP
PNT de mantenimiento preventivo	NP	NP	NP
PNT de calibración de los instrumentos de medida	NP	NP	NP

## 2.5 ESPECIFICACIONES ADICIONALES

OPERACIONALES		FÍSICAS	
capacidad mínima	≈ 300 g	resistencia química	No se ha tratado
capacidad máxima	≈ 1000g		

## 2.6 REQUERIMIENTOS PARA LA INSTALACIÓN

ELÉCTRICOS		MEDIOAMBIENTALES	
voltaje	220	Ventilación	NP
frecuencia	50/60	Humedad	NP
toma de tierra	Sí	Temperatura operacional	NP
		instalar sobre superficie estable y resistente	Sí

## 2.7 CONSUMIBLES NECESARIOS

RECAMBIOS	PRODUCTOS	MARCA COMERCIAL
<i>Pulsadores (mandos)</i>	1 <i>Producto limpieza</i>	<i>Agua y jabón líquido.</i>
<i>Nº de juegos de tamices completo:</i>	1 <i>Producto limpieza especial</i>	<i>No necesita</i>
<i>Juego mínimo 0,400; 0,600; 0,750; 1,000 mm Ø</i>		
<i>Nº tamices del tamaño en uso (0,400 mm)</i>	2 <i>Lubricante (para motor)</i>	NP

## 3. CALIBRACIÓN Y CONTROL

### 3.1 TIPO DE CONTROL

MANUAL AUTOMÁTICO SEMI-AUTOMÁTICO 

### 3.2 INSTRUMENTACIÓN CRÍTICA

DESCRIPCIÓN	CALIBRACIÓN	PRUEBA DE USO	DICTAMEN
<i>Interruptor de marcha / paro</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>CORRECTO</i>
<i>Interruptor de emergencia (I)</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>CORRECTO</i>
<i>Interruptor de emergencia (II)</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>CORRECTO</i>
<i>Tamices</i>	<i>Sí, certificado del proveedor</i>		

### 3.3 RECALIBRACIÓN

Cada dos años se recalibrarán los tamices, para lo cual se comprobará en microscopio la luz del tamiz con micrómetro calibrado o se alquilarán al proveedor las esferas certificadas del tamaño interesado.

### 3.4 CONTROLES DE CONFORMIDAD

CONTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	OBSERVACIONES
<i>Conformidad con los planos</i>	-	-	<i>No se dispone de planos</i>
<i>Conformidad con los documentos contractuales</i>	-	-	<i>No se dispone de contratos</i>
<i>Emplazamiento de los componentes (mandos, tolvas)</i>	<input checked="" type="checkbox"/>		
<i>Compatibilidad de componentes del equipo</i>	<input checked="" type="checkbox"/>		
<i>Identificación de los elementos</i>	<input checked="" type="checkbox"/>		

#### 4. MANTENIMIENTO

TIPO	COMPROBACIÓN Y ADECUACIÓN DEL PNT	DISCREPANCIAS ENCONTRADAS	DICTAMEN
<i>Limpieza</i>	<i>Correcto</i>	NP	<i>Correcto</i>
<i>Preventivo</i>	NP	NP	NP
<i>Controles cíclicos</i>	NP	NP	NP
<i>Reparaciones habituales</i>	NP	NP	NP
<i>Repuestos</i>	<i>No existen</i>	-	<i>Falta redactar</i>

#### 5. FORMACIÓN Y ENTRENAMIENTO DE LOS OPERADORES / MANIPULADORES DEL EQUIPO

FORMACIÓN	<i>Conocer las NCF. Conocer los PNT del equipo</i>
EXPERIENCIA PRÁCTICA	<i>Entrenamiento general previo mínimo de 20 horas en el SDM. Entrenamiento con el responsable del equipo.</i>

#### 6. ESTUDIOS DE CAPACIDAD DE MÁQUINA

No proceden..

#### 7. APROBACIÓN Y LIBERACIÓN DEL INFORME DE CUALIFICACIÓN

### **7.1 LISTADO DE MEDIDAS PENDIENTES DE IMPLEMENTAR**

Redacción del PNT de sustitución del interruptor.

### **7.2 RESULTADOS DE LA REVISIÓN**

En base a los resultados obtenidos, teniendo en cuenta la correcta funcionalidad del equipo y la seguridad de uso, se propone que sea aprobada la cualificación de la instalación del equipo.

**Firma y fecha del responsable de la IQ:**

### **7.3 APROBADO Y LIBERACIÓN DEL INFORME IQ POR EL RESPONSABLE DE VALIDACIÓN**

**Firma y fecha del responsable de validación:**

**INFORME**  
**de**  
**CUALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN**  
**(OQ)**  
**de la**  
**TAMIZADORA OSCILANTE**  
**ERWEKA AR 400**

INSTALADA EN EL:

*Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM) de la  
Facultat de Farmàcia de la  
Universitat de Barcelona*

RESPONSABLES	NOMBRE	FIRMA	FECHA
<i>Redactado por:</i>	<i>Encarna García Montoya</i>		
<i>Revisado por:</i>	<i>Dr. JM Suñé Negre</i>		
RESPONSABLES DE APROBADO			
<i>Mantenimiento:</i>	<i>Sr. Juan Espinosa</i>		
<i>Fabricación:</i>	<i>Dr. JR Ticó Grau</i>		
<i>Control de Calidad:</i>	<i>Sra. Pilar Pérez Lozano</i>		
<i>Garantía de Calidad</i>	<i>Sra. Encarna García Montoya</i>		
<i>Dirección Técnica</i>	<i>Dr. JM Suñé Negre</i>		

CONTROL DEL DOCUMENTO APROBADO	
<i>Original</i>	<i>Esta Copia (cumplimentar a mano)</i>
<i>RESPONSABLE: E García Montoya</i>	<i>COPIA N°:</i>
<i>VIGENTE DESDE: noviembre 1999</i>	<i>ENTREGADA A:</i>
	<i>RECIBIDA POR:</i>

## 1. ANÁLISIS DE PARÁMETROS Y REQUERIMIENTOS DEL EQUIPO

### 1.1 PARÁMETROS O PRUEBAS DEL PROCESO DE TAMIZADO

CONTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	OBSERVACIONES
<i>Al tirar de la anilla de seguridad: paro del equipo</i>	x		
<i>Al pulsar el mando rojo de seguridad: paro del equipo</i>	x		
<i>Alarma</i>		x	
<i>Al pulsar ON: marcha</i>	x		
<i>Al pulsar OFF: paro</i>	x		
<i>Con mando rojo pulsado al pulsar ON: paro</i>	x		
<i>Proceso infracargado 50%</i>	x		
<i>Proceso cargado 150%</i>	x		
<i>Pruebas de velocidad (baja, media y alta)</i>	x		

### 1.2 SOFTWARE

No procede.

### 1.3 MATERIALES PARA PRUEBAS

Preparación del placebo, se sustituye la parte del principio activo por la parte proporcional del resto de componentes. Se pasa por el equipo y se valora granulométricamente.

Aunque habitualmente se utiliza placebo para esta prueba en nuestro caso particular se ha utilizado directamente el producto intermedio con el principio activo debido a que el tamaño del principio activo es una especificación característica que influye en la compresión posterior.

### 1.4 DOCUMENTACIÓN IMPRESCINDIBLE PARA LAS PRUEBAS OPERATIVAS

PNT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>PNT de funcionamiento</i>	x	
<i>PNT de limpieza</i>	x	

## 1.5 CUALIFICACIÓN PERSONAL OPERADOR/MANIPULADOR DEL EQUIPO

FORMACIÓN	<i>Conocer NCF. Conocer los PNT del equipo</i>
EXPERIENCIA PRÁCTICA	<i>Completar la formación inicial estándar del SDM (GEN007) Entrenamiento general previo mínimo de 20 horas en el SDM. Entrenamiento con el responsable del equipo.</i>

## 1.6 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONFORMIDAD<sup>2</sup>

Los resultados se evaluaron en cuanto a los ensayos de granulometría del tamizado<sup>3</sup>, aunque para ello, previamente fue necesario mezclar durante 5 minutos el tamizado en bombo en “V”, para homogeneizar la muestra y de aquí se toma una alícuota (entre 25 y 100 g) para realizar las pruebas de granulometría. En los cuadros siguientes se especifican los resultados según las fracciones recogidas y el porcentaje de las mismas, que servirá para decidir la velocidad de trabajo del equipo que proporciona mejores resultados. Ver capítulo 5, tablas número 4, 5 y 6, y respectivamente las figuras 1, 2 y 3.

Con todo lo cual se demuestra que la velocidad II es la que proporciona mejor homogeneidad de tamaño de partícula ya que arroja una distribución del tamaño de partículas del producto con un porcentaje mayor alrededor de un tamaño  $>355 \mu\text{m}$  y  $<600 \mu\text{m}$  y menor proporción para el resto de tamaños.

Con el fin de acabar la cualificación operativa de la tamizadora se practican las pruebas con carga del 50% (infracargado) y con carga del 150% (sobrecarga) para verificar si la carga afecta a la distribución del tamaño de partícula del producto que se tamiza, fijando en este caso la velocidad de vibración que proporciona mayor homogeneidad (según los resultados de las tres pruebas previas), es decir la intermedia (II). Ver tablas de resultados en el capítulo 5, tabla número 8 y figura 5, para el lote al 50% y tabla número 9 y figura 6, para el lote al 150%.

Respecto a las pruebas de carga puede observarse en la figura 6 que la sobrecarga influye en el proceso de tamizado provocando que no exista una mayoría de gránulos alrededor del tamaño teórico del tamiz utilizado ( $355 \mu\text{m}$ ), sino que provoca una división de los gránulos grandes en dos grupos ( $>355 \mu\text{m}$  y

<sup>2</sup> Las pruebas que se realizaron corresponden a las que se detallaron en el capítulo 5 (apartado 5.3.1), para no repetir las tablas e histogramas, dirigirse al citado apartado.

<sup>3</sup> Según la Real Farmacopea Española método 2.9.12, al que se le ha añadido un tamaño intermedio [número 600]. La Real Farmacopea Española clasifica los polvos en gruesos, finos, etc., utilizando los tamices de los números: 1400, 355, 180, 125 y 90. Estos números se corresponden respectivamente con los n° del sistema ASTM siguientes: 14, 45, 80, 120 y 170. La muestra se somete al movimiento de un granulómetro mecánico durante 30 minutos a intensidad máxima.

>180 $\mu$ m). La incorporación de los componentes es manual con lo que se considera que la prueba de carga es suficientemente significativa como para incorporar los componentes de manera que cubran el rotor de la tamizadora, ya que, si se llena en exceso, el producto permanece demasiado tiempo en el equipo sometido a la presión y la vibración, lo cual puede ser la causa que provoca que se formen más gránulos finos y en definitiva se obtenga menor homogeneidad del tamizado final. En lo que respecta a las cargas 50 y 100% no aparecen diferencias significativas entre los resultados.

## 1.7 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CAPACIDAD DE CALIDAD

Se hace una aproximación para verificar la capacidad de calidad, ya que un estudio exigiría tomar 50 unidades consecutivas y en nuestro caso sería hacer 50 tamizados (lo que implica un coste demasiado alto, que además podría ser completado con datos de prácticas fácilmente, haciendo una granulometría de 50 lotes consecutivos).

A partir de un lote de producto placebo se divide en varias fracciones de aproximadamente 100 g y se tamiza individualmente cada fracción obteniéndose los siguientes resultados:

<b>CAPACIDAD DE CALIDAD TAMIZADORA</b>										
<b>TAMICES</b>	FRACCIÓN 1		FRACCIÓN 2		FRACCIÓN 3		FRACCIÓN 4		MEDIA	Sn-1
	FRACCION (g)	%								
<b>1400</b>	0,4	0,47	0,1	0,11	0,0	0,00	0,4	0,48	0,26	0,24
<b>600</b>	1,1	1,28	2,0	2,23	1,2	1,39	2,0	2,38	1,82	0,56
<b>355</b>	75,0	87,51	77,5	86,50	76,0	88,27	71,5	85,02	86,82	1,41
<b>180</b>	6,0	7,00	5,0	5,58	5,2	6,04	6,1	7,25	6,47	0,79
<b>125</b>	2,0	2,33	3,0	3,35	2,1	2,44	2,5	2,97	2,77	0,47
<b>90</b>	1,0	1,17	2,0	2,23	1,5	1,74	1,5	1,78	1,73	0,44
<b>BASE</b>	0,2	0,23	0,0	0,00	0,1	0,12	0,1	0,12	0,12	0,10
<b>total</b>	85,7		89,6		86,1		84,1			

*Tabla 1: Pruebas realizadas para demostrar la capacidad de calidad de la tamizadora*

Se calcula la media y la desviación estándar puede comprobarse que la desviación estándar es baja, ya que se ha sido muy cuidadosa para recuperar el máximo de producto.

Para el cálculo de la capacidad de la máquina o de su variabilidad se estima la desviación estándar del proceso y se calcula la capacidad de la máquina expresada como 6 s.

**INFORME**  
**de**  
  
**CUALIFICACIÓN DE LA PRESTACIÓN**  
**(PQ)**  
**de la**  
**TAMIZADORA OSCILANTE**  
**ERWEKA AR 400**

INSTALADA EN EL:

*Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM) de la  
Facultat de Farmàcia de la  
Universitat de Barcelona*

RESPONSABLES	NOMBRE	FIRMA	FECHA
<i>Redactado por:</i>	<i>Encarna García Montoya</i>		
<i>Revisado por:</i>	<i>Dr. JM Suñé Negre</i>		
RESPONSABLES DE APROBADO			
<i>Mantenimiento:</i>	<i>Sr. Juan Espinosa</i>		
<i>Fabricación:</i>	<i>Dr. JR Ticó Grau</i>		
<i>Control de Calidad:</i>	<i>Sra. Pilar Pérez Lozano</i>		
<i>Garantía de Calidad</i>	<i>Sra. Encarna García Montoya</i>		
<i>Dirección Técnica</i>	<i>Dr. JM Suñé Negre</i>		

CONTROL DEL DOCUMENTO APROBADO	
<i>Original</i>	<i>Esta Copia (cumplimentar a mano)</i>
<i>RESPONSABLE: E García Montoya</i>	<i>COPLA N°:</i>
<i>VIGENTE DESDE: noviembre 1999</i>	<i>ENTREGADA A:</i>
	<i>RECIBIDA POR:</i>

## 1. RESULTADOS DE LOS CONTROLES DE REPRODUCIBILIDAD

Muestra ensayada: se preparan mezclas de producto intermedio cargado de principio activo (tamaño real) y se pasa por una malla de 0,4 mm; se valora la homogeneidad de las muestras tamizadas según la distribución de la granulometría obtenida.

PRUEBA	PARÁMETRO ESTUDIADO: <i>velocidad de vibración</i>	RESULTADO	CONCLUSIÓN
1	<i>mínima (I)</i>	64% tamizado $\geq 355 \mu\text{m}$	
2	<i>intermedia (II)</i>	76% tamizado $\geq 355 \mu\text{m}$	<i>mejor homogeneidad</i>
3	<i>máxima (III)</i>	33% tamizado $\geq 355 \mu\text{m}$	

Por lo tanto es recomendable para tener homogeneidad en el tamaños de gránulo utilizar la velocidad II para el proceso de tamizado.

PRUEBA	PARÁMETRO ESTUDIADO: <i>Carga</i>	RESULTADO	CONCLUSIÓN
5	<i>mínima (sin cubrir el rotor)</i>	78% tamizado $\geq 355 \mu\text{m}$	
2	<i>intermedia (cubierto el rotor)</i>	76% tamizado $\geq 355 \mu\text{m}$	<i>mejor carga 100%</i>
4	<i>máxima (basta el borde)</i>	51% tamizado $\geq 355 \mu\text{m}$	<i>no homogéneo</i>

En este caso la carga recomendada será la que cubra el rotor e ir introduciendo el polvo progresivamente, aunque si se tuviera que trabajar con el 50% también se podría trabajar adecuadamente.

PRUEBA	PARÁMETRO ESTUDIADO: <i>Velocidad</i>	PARÁMETRO ESTUDIADO: <i>carga</i>	RESULTADO	CONCLUSIÓN
<i>condiciones extremas</i>	<i>Media</i>	<i>nominal</i>	<i>tiempo tamizado excesivo</i>	
	<i>Mínima</i>	<i>máxima</i>	<i>exceso producción polvo fino</i>	<i>No comprime</i>
	<i>Máxima</i>	<i>máxima</i>	<i>exceso producción polvo fino</i>	<i>No comprime</i>
	<i>Máxima</i>	<i>mínima</i>	<i>correcto</i>	

Se adjuntan los resultados de peso medio, riqueza, dureza y disolución de los comprimidos obtenidos.

	<i>velocidad</i>	<i>carga</i>	<i>Tamiz <math>\emptyset</math></i>	<i>PESO MEDI O (mg)</i>	<i>PESO CV%</i>	<i>RIQUEZA</i>	<i>DUREZ A</i>	<i>% PARACETAMOL disuelto a los 30 minutos</i>
<i>tamaño muestra (n° comprimidos)</i>				20	20	10	20	6
LOTE 1	I	100	0.400	349	2.5	148	>50	>85
LOTE 2	II	100	0.400	351	1.5	148	>50	>90
LOTE 3	III	100	0.400	350	3.0	150	>50	>85
LOTE 4	II	150	0.400	347	6.0	150	>50	>85
LOTE 5	II	50	0.400	349	2.0	149	>50	>90
LOTE 6	II	100	0.750	350	2.0	150	>50	>90
LOTE 7	I							
LOTE 8	III							
LOTE 9	III	50	0.400	351	3.0	151	>50	>89

## 2. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LOS CONTROLES LLEVADOS A CABO

El criterio de aprobación para la cualificación de la prestación del equipo se basa en los parámetros siguientes:

1. homogeneidad del tamaño de gránulo después del tamizado
2. calidad de los comprimidos obtenidos con el tamizado anterior

Con ello, se completó el proceso hasta la compresión de todas las muestras de los lotes para detectar posibles problemas de compresión: todas comprimieron adecuadamente; respecto a las muestras correspondientes al 50 y 150% de la carga de los equipos, la correspondiente al lote 5 (150%) produjo más problemas de compresión que todas las anteriores, lo cual indica que en caso de interesar trabajar con lotes de tamaño mayor del 100%, se debería ser muy cuidadoso en la incorporación progresiva de los excipientes, no superando en exceso el rotor central de la tamizadora o de lo contrario se provoca una excesiva heterogeneidad de tamaño en los gránulos. De cualquier manera no se debería utilizar este equipo para lotes mayores del 100%.

### **3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE CONTROL DEL PROCESO**

Para esta operación no procede control de proceso especial; como control orientativo se puede calcular el rendimiento obtenido para el proceso.

Por el contrario, los parámetros del proceso especificados serán los siguientes:

- tamaño de malla: > 0,4 mm
- velocidad de vibración: II
- carga del lote: no superar el 100%

### **4. MEDIDAS A LLEVAR A CABO PARA APROBAR LA CUALIFICACIÓN DEL EQUIPO**

No proceden, ya que para las condiciones de trabajo no se consideran necesarias pruebas adicionales.

### **5. APROBACIÓN Y MEDIDAS PARA LIBERACIÓN**

No proceden.

