

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias e Ingenierías

Validación del proceso: OPV/CPV (Ongoing/Continued Process Verification) del proceso de manufactura de una tableta recubierta de Naproxeno Sódico 550 mg en la industria farmacéutica

Gabriela Doménica Sandoval Coral

Ingeniería Química

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de
Ingeniera Química

Quito, 18 de diciembre de 2023

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias e Ingenierías

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA

Validación del proceso: OPV/CPV (Ongoing/Continued Process Verification) del proceso de manufactura de una tableta recubierta de Naproxeno Sódico 550 mg en la industria farmacéutica

Gabriela Doménica Sandoval Coral

Nombre del profesor, Título académico **Diego Sebastián Ponce Cahuasqui, Ph.D**
Herman Murillo Romero, Ph. D
Edison Layedra, Ph. D

Quito, 18 de diciembre de 2023

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: Gabriela Doménica Sandoval Coral

Código: 00211276

Cédula de identidad: 1752431880

Lugar y fecha: Quito, 18 de diciembre de 2023

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETheses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETheses>.

RESUMEN

La verificación continua de proceso se centra en la última etapa de la validación de manufactura lo que conforma el ciclo de vida del producto de la tableta recubierta. Para la verificación continua de proceso (OPV) se revisó la validación de manufactura de dos diferentes proveedores del naproxeno sódico correspondientes a Divis y Dr. Reddy's, tomando en cuenta los parámetros de la descripción del proceso y los índices de capacidad del proceso (C_p y C_{pk}).

Se realizó un análisis de robustez del producto que involucra el análisis de atributos de calidad, mapeo de proceso y un análisis de riesgos. Para el análisis de atributos de calidad, se evaluó qué impacto tendrían considerando la eficacia del producto y en la seguridad de los pacientes ya que se espera que el producto farmacológico sea 100% de calidad. En el mapeo de procesos se identificó qué atributos de material, parámetros de control, atributos de calidad están involucrados en el proceso de manufactura. Con el análisis de riesgo se identificó los parámetros de control que deben ser analizados. Finalmente, en el análisis de datos se observó que los parámetros estén dentro de la especificación de la validación de manufactura, la variabilidad durante el proceso y que el proceso el confiable y reproducible de acuerdo con el índice de capacidad del proceso (C_{pk}) que sea mayor a 1,33 evitando un gran impacto en los atributos de calidad.

Palabras clave: Proceso, análisis, atributos, calidad, manufactura, verificación, parámetros, capacidad, validación, producto.

ABSTRACT

The continuous process verification focuses on the last stage of the manufacturing validation that makes up the product life cycle of the coated tablet. For the continuous process verification (OPV), the manufacturing validation of two different suppliers of naproxen sodium corresponding to Divis and Dr. Reddy's was reviewed, taking into account the parameters of the process description and the process capability index (Cp and Cpk).

A robustness analysis of the product was performed, involving the analysis of quality attributes, process mapping and a risk analysis. For the analysis of quality attributes, it was evaluated what impact they would have considering the efficacy of the product and patient safety, since the pharmacological product is expected to be 100% quality. Process mapping identified which material attributes, control parameters and quality attributes are involved in the manufacturing process. The risk analysis identified the control parameters that should be analyzed. Finally, in the data analysis it was observed that the parameters are within the specification of the manufacturing validation, the variability during the process and that the process is reliable and reproducible according to the process capability index (Cpk) that is greater than 1.33 avoiding a great impact on the quality attributes.

Key words: process, analysis, attributes, quality, manufacturing, verification, parameters, capability, validation, product.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Antecedentes.....	11
1.2. Justificación del proyecto.....	13
1.3. Impacto esperado de la implementación del proyecto.....	13
2. BASES DEL CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO	14
2.1. Descripción de las etapas de validación del proceso.....	14
2.2. Limitaciones.....	16
3. OBJETIVOS Y METODOLOGIA DEL PROYECTO	17
3.1. Objetivo General.....	17
3.2. Objetivos Específicos.....	17
3.3. Metodología.....	17
4. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO	18
4.1. Descripción del producto.....	18
4.2. Descripción del proceso.....	20
5. EVALUACIÓN DE ROBUSTEZ DEL PRODUCTO	23
5.1. Análisis de atributos críticos de calidad del producto (CQAs).....	23
5.2. Mapeo de proceso.....	23
5.3. Análisis de riesgo.....	24
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
6.1. Análisis estadístico para el proceso de mezcla.....	29
6.1.1. Contenido de Humedad mezcla final.....	29
6.1.2. Rendimiento del proceso.....	31
6.2. Análisis estadístico para el proceso de compresión.....	31

6.2.1. Dureza.....	31
6.2.2. Rendimiento del proceso.....	33
6.3. Análisis estadístico para el proceso de recubrimiento.....	33
6.3.1. Peso de comprimido recubierto.....	33
6.3.2. Rendimiento del proceso.....	35
6.4. Análisis estadístico de los atributos de calidad	35
6.4.1. Valoración.	35
6.4.2. Disolución.	37
6.4.3. Contenido de uniformidad.....	38
7. CONCLUSIÓN.....	40
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
9. RECOMENDACIONES.....	43
A. ANEXOS A: DESCRIPCIÓN DEL PROCESO	44
B. ANEXOS B: EVALUACIÓN DE ROBUSTEZ	47
C. ANEXOS C: ANÁLISIS ESTADISTICO 55 LOTES	57

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Excipientes</i>	19
<i>Tabla 2. Principio activo</i>	20
<i>Tabla 3. Excipiente para recubrimiento</i>	20
<i>Tabla 4. Ponderaciones de evaluación</i>	25
<i>Tabla 5. Ponderación de ranking de riesgo</i>	26
<i>Tabla 6. Estructura del Análisis de riesgo</i>	27

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Diagrama del proceso	21
<i>Figura 2.</i> Estructura del mapeo del proceso	24
<i>Figura 3.</i> Contenido de humedad mezcla final lotes.	29
<i>Figura 4.</i> Capacidad de los lotes: a) Histograma y b) Normalidad.....	30
<i>Figura 5.</i> Rendimiento de cada lote	31
<i>Figura 6.</i> Gráfica de dureza lote E23003.....	31
<i>Figura 7.</i> Capacidad lote E23003: a) Histograma y b) Normalidad	32
<i>Figura 8.</i> Gráfica de rendimiento de compresión de los lotes	33
<i>Figura 9.</i> Gráfica peso tableta recubierta lote E23003	34
<i>Figura 10.</i> Gráfica de capacidad lote E23003: a) Histograma y b) Sixpack	34
<i>Figura 11.</i> Gráfica de rendimiento de recubrimiento por lotes	35
<i>Figura 12.</i> Gráfica de valoración lote E23003.....	36
<i>Figura 13.</i> Capacidad de valoración lote E23003: a) Histograma, b) Normalidad	36
<i>Figura 14.</i> Gráfica de disolución lote E23003	37
<i>Figura 15.</i> Capacidad disolución lote E23003: a) Histograma, b) Normalidad.....	37
<i>Figura 16.</i> Contenido de uniformidad lote E23003	38
<i>Figura 17.</i> Capacidad Contenido uniformidad lote E23003: a) Histograma, b) Normalidad	39

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

La validación tuvo importancia desde que las prácticas de calidad solo se las realizaba para el producto terminado evidenciando que varios de ellos no cumplían con las especificaciones indicadas, por eso la Food and Drug Administration (FDA) desarrolló políticas que estudien al proceso de manufactura completo no solo al producto. Con esto, se define la validación de manufactura como un medio que permite evidenciar que un proceso cumpla con todas las cualidades establecidas en la especificación de calidad para obtener un producto confiable [1]. En la actualidad es utilizado por la industria farmacéutica para que sus procesos sean estandarizados, comprobados y reproducibles para mejora de la calidad de los productos.

La validación de manufactura posee varias etapas: el diseño de procesos, calificación del proceso, las cuales son los pilares para obtener el producto y verificación continua del proceso que es opcional [2]. La verificación continua de proceso (OPV) es empleada en empresas de diferentes países como Estados Unidos, Japón, Singapur, Suiza y Alemania porque sus industrias manufactureras son fuertes. El país más importante en dicha implementación es Alemania, ya que la farmacéutica es su rama más fuerte y la empresa que se destaca es Grupo Grünenthal.

El Grupo Grünenthal se fundó en Aachen, Alemania en el año 1946 con filiales en 28 países de Europa, Latinoamérica y Estados Unidos, es una compañía líder, impulsada por “Un Mundo sin Dolor” mediante la búsqueda, creación de medicamentos que impacten positivamente a los pacientes [3].

Grünenthal tiene una historia muy amplia en Latinoamérica empezando en 1968 con la apertura de una filial en Perú, permitiendo un crecimiento a otros mercados fundando Grünenthal Ecuador con una trayectoria de casi cinco décadas y donde se

encuentra la planta de producción, Quito-Site (Tecnandina), empezando la exportación a varios países de América Central [3].

En 1975 y 1979 se expandieron a una tercera sede en Colombia y a Chile, respectivamente. Mientras que, en 1998 se funda la filial en México, operando el laboratorio local y la consolidación como una compañía farmacéutica de investigación. En 2009, se abre una oficina regional para Centroamérica y el Caribe en Panamá, y en 2013 se funda Grünenthal Brasil con una oficina de comercialización y laboratorio de control de calidad. [3].

En Latinoamérica la planta más grande de Grünenthal se encuentra en Ecuador denominada Quito-Site, donde se fabrica varios medicamentos que son exportados, la cual comienza con la fundación de Grünenthal ecuatoriana Comercial en 1973, adquiriendo a Quito-site o Tecnandina en 1979 inaugurándose como nueva planta de producción en 1992. En 2002, obtiene la primera certificación internacional de Colombia (INVIMA), en 2010, la certificación europea (EMA), en 2015, la certificación brasileña (ANVISA) y en 2018, la certificación peruana (DIGEMID) todas en buenas prácticas de manufactura (GMP's). En la pandemia del COVID, Quito-Site inició el proyecto GALA, que es la fabricación de medicamento exclusivo para Europa y durante los dos últimos años se ejecuta dicho proyecto [4].

Se evidencia que tanto Grünenthal como Quito-Site (Tecnandina) tienen un crecimiento exponencial y certero en producción por lo que Grünenthal, Alemania realiza la tercera etapa de validación de manufactura (OPV) y Grünenthal Latinoamérica ha decidido implementar esta etapa convirtiéndose en el pionero de la tercera etapa de validación de manufactura en la planta Quito-Site considerando que validación se actualiza cada 3 años.

1.2. Justificación del proyecto

En las diferentes industrias farmacéuticas, se implementa la validación de manufactura por efecto de buenas prácticas tanto de manufactura como de laboratorio. De esta manera, se obtienen las aprobaciones correspondientes de los diferentes entes regulatorios para realizar la fabricación de productos farmacéuticos a gran escala. En cuanto a la industria farmacéutica ecuatoriana, regulada por el ARSCA la implementación de la verificación continua de proceso se ha vuelto crucial ya que se desea tener un buen control del proceso para así mejorar el ciclo de vida de un producto, generando un aporte positivo a la calidad de este. Para ello, se debe contar con un análisis estadístico confiable, que incremente la eficiencia operativa eliminando cuellos de botella, tiempos de inactividad, disminución de desperdicios y eliminación de costos adicionales por sanciones legales, retrabajos, revisiones, entre otros aspectos más.

1.3. Impacto esperado de la implementación del proyecto

Al realizar la verificación continua de proceso (OPV), se está impactando positivamente tanto al paciente como a la industria. Esto quiere decir que mejora la calidad del producto identificando a tiempo cualquier error o problema y así tomar acciones correctivas y preventivas. Optimizar los procesos ya que la toma de datos es en tiempo real evidenciando que áreas deben ser mejoradas para aumentar la eficiencia. Reducir costos de producción y el cumplimiento de las normativas de los entes regulatorios como El instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Agencial Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARSCA) [5], para evitar sanciones y lo más importante aumentar la confianza del cliente ya que se demuestra el compromiso de la empresa con la calidad y excelencia en la producción.

2. BASES DEL CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO

2.1. Descripción de las etapas de validación del proceso

La validación de manufactura involucra tres etapas importantes que resaltan la productividad de un proceso las cuales son:

Etapa N°1: Diseño del proceso.

Esta etapa involucra generar suficiente información sobre el proceso mediante diseño de experimentos considerando los siguientes puntos:

- Escala piloto (lotes de escalamiento).
- Evaluación de riesgos para identificar atributos críticos de calidad y parámetros de control en proceso.
- Protocolos e informes.
- Determinación de los parámetros de control (CPP) y de los atributos críticos de calidad (CQA) para un monitoreo posterior.

[6].

Estos puntos involucran controlar el proceso para que no exista ninguna desviación, permitiendo considerar la siguiente etapa de validación.

Etapa N°2: Calificación del proceso.

Esta segunda etapa es cualificar el diseño, instalación, operatividad y desempeño del proceso, es decir, se califican equipos, áreas, servicios, personal, materiales, controles ambientales, sistemas y métodos de control para lo cual se consideran los siguientes puntos:

- Instalaciones, servicios, equipos.
- Lotes a escala comercial.

- Monitoreo durante el proceso en tiempo real.

[7].

Cada uno de estos puntos permiten que la calificación del proceso sea exitosa, abriendo paso a la producción en masa.

Etapa N°3: Verificación continua del proceso.

La etapa final consiste en el monitoreo constante del proceso de todos los lotes realizados desde la última validación de manufactura, considerando los parámetros críticos de control que afecten a los atributos de calidad, desde la entrada de materias primas hasta la salida del producto siguiendo los siguientes puntos:

- Revisión periódica de tendencias, es decir, la variabilidad de los parámetros de control.
- Atributos de calidad impactados por los parámetros de control.
- Monitoreo durante el proceso de manufactura.
- Revisión de todos los lotes en producción desde la última validación de manufactura.

[8].

Es así como la verificación continua de proceso (OPV) es una de las etapas más importantes de la validación de manufactura a pesar de ser la última, ya que se determina a tiempo posibles fallos en la fabricación del producto aportando positivamente al mejoramiento de la operatividad de la industria.

Adicionalmente, para el OPV se debe realizar una evaluación de robustez del producto, lo cual involucra un análisis profundo de los atributos críticos de calidad del producto tomados del análisis químico, un mapeo de proceso de todas las operaciones

unitarias del proceso de manufactura para conocer más a fondo la fabricación y un análisis de riesgo que determina los parámetros de control que afectan directamente a los atributos críticos de calidad.

2.2. Limitaciones

La implementación del OPV en Grunenthal Alemania, es de gran relevancia para garantizar calidad a sus pacientes por lo que Quito-site (Tecnandina) Ecuador quiere seguir con este ejemplo, pero existen ciertas limitaciones la cuales se destacan:

- **Conocimiento en OPV.** Poca información de OPV en Latinoamérica.
- Tiempos largos de la actualización de la validación de manufactura
- **Identificación de parámetros.** Muchos parámetros de control fijos
- Parámetros de control no monitoreados: Los sensores o sistemas de parámetros de control no son precisos o existen fallas.
- **Tipo de producto.** Cantidad insuficiente de lotes fabricados, producto sin producción masiva.
- **Complejidad tecnológica.** La implementación de sistemas avanzadas como sensores, sistemas de control pueden requerir experiencia especializada.
- **Procesos discontinuos.** Periodos de inactividad entre lotes provocando una monitorización complicada.

[9].

Estas limitaciones son significativas al inicio del OPV, pero serán mitigadas con la elección de tecnología y estrategia de implementación adecuada considerando el tiempo.

3. OBJETIVOS Y METODOLOGIA DEL PROYECTO

3.1. Objetivo General

Monitorear los parámetros de control que afecten a los atributos de calidad de la tableta recubierta asegurando calidad al paciente.

3.2. Objetivos Específicos

- 3.2.1. Analizar qué atributos de calidad se verían impactados por los parámetros de control del proceso de manufactura.
- 3.2.2. Identificar todos los parámetros de control que deben ser monitoreados por OPV
- 3.2.3. Verificar que tanto los parámetros de control como los atributos de calidad se encuentren dentro de la especificación de la validación de manufactura.

3.3. Metodología

- 3.3.1. Ingreso a las áreas de fabricación para adquirir conocimiento de la fabricación de la tableta.
- 3.3.2. Revisión de las guías de fabricación del producto, de las especificaciones de laboratorio, validación de manufactura y cartas de control.
- 3.3.3. Realización de un análisis de riesgo de acuerdo con OPV.
- 3.3.4. Recopilación de datos de manera manual de cada parámetro de control.
- 3.3.5. Implementación de Minitab para análisis de Cpk y variabilidad en el proceso.

4. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

4.1. Descripción del producto

Para la fabricación de una tableta recubierta se debe considerar las materias primas que son excipientes y su actividad farmacológica conocida como principio activo (API).

Excipientes.

Los excipientes son aditivos para construir al medicamento, para darle forma, conservarlo y facilitar la ingesta por su inactividad. Estos tienen varias funciones como:

- ***Aglutinantes.*** Mantener a los ingredientes de la tableta unidos, como almidones, azúcares y celulosas.
- ***Diluyentes.*** Rellenar el contenido de la pastilla o cápsula para una mejor presentación como el fosfato de calcio dibásico para tabletas
- ***Disgregantes.*** En contacto con algo líquido se expanden y disuelven en el tracto digestivo liberando el API
- ***Lubricantes.*** Evitan que los ingredientes se agrupen o se peguen en las maquinarias industriales como el talco.
- ***Recubridores.*** Protegen a la tableta de los efectos ambientales y permiten la liberación prolongada del API.
- ***Edulcorantes, Saborizantes y Colorantes.*** Ayudan a que la tableta sea más fácil ingerirla y mejorar las propiedades organolépticas.

La utilización de estos excipientes puede variar de acuerdo con el proceso de manufactura y al API [10].

Principio Activo.

El principio activo es el componente más importante de un medicamento, puede ser de origen animal, vegetal u otro tipo con cierta característica que actúan directamente en nuestro organismo. La actividad farmacológica de estos permite calmar alguna dolencia o contrarrestar algún virus que genera inconformidad al paciente y los que más

se destacan son los anestésicos, antibacterianos, antiparásitos, analgésicos, antiinflamatorios [11].

Recubrimiento.

En cuanto al recubrimiento de una tableta tiene varias funciones como mejorar las propiedades organolépticas, la protección del núcleo ante efectos ambientales, mecánicos y fluidos gástricos, ayuda a la deglución, protege la mucosa gástrica [12]. El recubrimiento depende de la formulación de la tableta debido a sus diferentes funciones, pero las características más importantes del recubrimiento son:

- Cubrir sabor, color u olor desagradables.
- Aumento de estabilidad durante la fabricación, empaquetado y almacenado.
- Protección física y química contra efectos ambientales (luz, aire, humedad).
- Superficie más suave y deslizante.
- Protección contra la acción de jugos digestivos.
- Evitar efectos secundarios.
- Liberación controlada del AP.

[12].

Tomando en consideración el concepto de excipiente, principio activo y recubrimiento para la fabricación de la tableta recubierta se consideran los siguientes ingredientes:

Tabla 1. Excipientes

Nombre del excipiente	Función
Polivinilpirrolidona K-30 (Povidona)	Componente de formas de dosificación sólidas. Agente dispersante, suspensor y estabilizante de soluciones y suspensiones [13].

Avicel PH-101 (Celulosa microcristalina)	Celulosa purificada y parcialmente despolimerizada que se usa como diluyente en cápsulas, diluyente y disgregante en comprimidos [14].
Magnesio Estearato	Lubricante que facilita el flujo del polvo, Desmoldante ayudando a liberar las tabletas de la compresión, previene la aglomeración, mantiene homogénea las mezclas [15].
Talco	Lubricante y diluyente en la fabricación de comprimidos, control de brillo y textura, agente de recubrimiento mejorando la apariencia y estabilidad [16].

Tabla 2. Principio activo

Nombre del API	Función
Naproxeno sódico	Actividad farmacológica, principio activo que permite aliviar dolor [17].

Tabla 3. Excipiente para recubrimiento

Nombre del excipiente	Función
Opadry YS 1-4216 Azul oscuro	Protección del principio activo a factores ambientales para mantener su estabilidad y eficacia durante su almacenamiento. [18]

4.2. Descripción del proceso

Comprendido las materias primas que involucran la fabricación de esta tableta recubierta, se prosigue con la descripción del proceso.

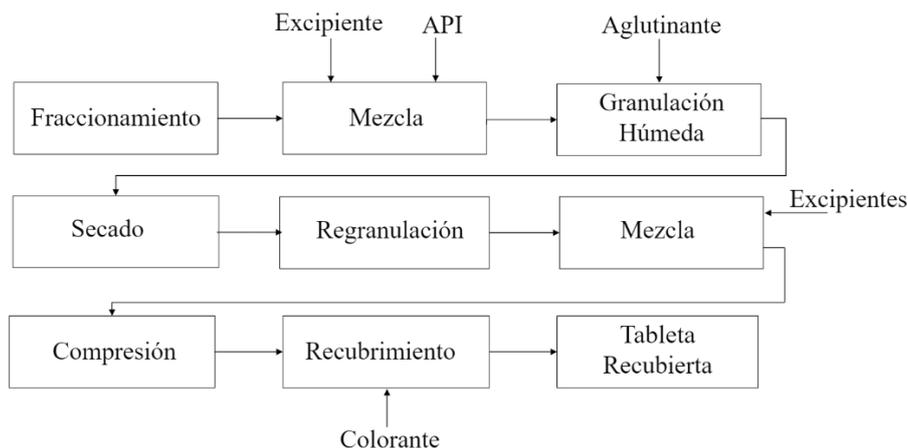


Figura 1. Diagrama del proceso

Para la fabricación de la tableta recubierta de acuerdo con la *figura 1*, se empieza con el Fraccionamiento, donde se pesa los excipientes y el principio activo (API) que están descritos en el punto 4.1. de acuerdo con la formulación.

Después, se realiza la Preparación del Aglutinante, donde la polivinilpirrolidona K-30 se disuelve en agua purificada caliente con un agitador de 650 rpm por 30 min hasta tener una mezcla homogénea, se deja enfriar entre 20 - 30°C.

Por consiguiente, en una amasadora se mezcla el avicel PH-101 y el naproxeno sódico tamizado a 625 rpm por 10 minutos sin cuchillas y en la misma amasadora se realiza la granulación húmeda siguiendo dos subprocesos:

- El primero, la aglutinación donde las sustancias anteriores se amasan mediante la adición en 3 minutos del aglutinante previamente preparado con un flujo continuo a 625 rpm con cuchillas.
- El segundo, el amasado durante 1 minuto a 625 rpm con chuchillas para obtener una masa homogénea húmeda.

Con la masa húmeda, se realiza la granulación con un disco de 2,8 mm para unificar el tamaño de partículas y este es recolectado en bandejas para secarla a temperatura de 60°C durante 24 horas dependiendo del horno a utilizar. Una vez secada, la humedad de granulado debe estar entre 5,5 – 7,4 % para pasar a la regranulación.

Con la humedad correcta, se realiza la regranulación con un tamiz de 1,25 mm a 0,85 [m/s] para tener el mismo tamaño de partículas. Este regranulado es tamizado con un tamiz de 1,00 mm y colocado en un recipiente de 1000 litros con el avicel PH-101, magnesio estearato y el talco en el contenedor para mezclarlos por 10 min a una velocidad 6 y se tiene una mezcla homogénea y compacta. Finalizado todo el proceso de mezcla, se realiza nuevamente la prueba de humedad que debe estar entre 4,6 – 7,3%. Todos los parámetros de control que involucran el proceso de la mezcla se encuentran en la **tabla 7** (localizada en el Anexo A).

Con la mezcla final completada, sigue el proceso de compresión donde lo primordial es verificar que los punzones sean oblongos de superficie cóncava, lisa de 18x9mm, luego que se coloque el detector de metales y finalmente el desempolvador. Con la instalación correcta, se pasa a la calibración de la máquina donde se realizan diferentes pruebas para ajustar los parámetros establecidos en la **tabla 18** (localizada en Anexo A) hasta que esos parámetros estén dentro de la validación y se realiza controles de inicio, medio y final.

Finalizada la compresión, se pasa al recubrimiento donde se les retira el exceso de polvo en las tabletas y se las calienta a 45°C con un giro constante cada 10 min. Mientras se realiza este calentamiento, se prepara la laca en un reactor donde se coloca la laca opadry YS 1-4216 azul oscuro y agua purificada a una temperatura mínima de 65°C con una agitación de 850 rpm por 30 minutos hasta tener una mezcla homogénea azul y libre de grupos se cambia a una agitación de 350 rpm. Con la temperatura de los comprimidos adecuada, se realiza el recubrimiento en donde se consideran los parámetros de control establecidos en la **tabla 9** colocada en anexos A.

5. EVALUACIÓN DE ROBUSTEZ DEL PRODUCTO

5.1. Análisis de atributos críticos de calidad del producto (CQAs)

Con la definición del proceso de fabricación de la tableta, se realiza la evaluación de robustez del producto donde primero, se determina los atributos críticos de calidad que podrían verse impactados negativamente por los parámetros de control de los procesos de manufactura.

Un atributo crítico de calidad (CQAs) son aquellas propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que deben cumplir ciertas especificaciones de validación para garantizar la calidad del producto farmacéutico. Entre ellas es factible mencionar la identidad, contenido de uniformidad, presencia de solventes residuales, disolución, contenido de humedad, límites microbianos, atributos físicos (Forma, tamaño, color) [19]. Su identificación se basa en el impacto en la eficacia de la tableta y la seguridad del paciente siempre suponiendo que este atributo está fuera de la especificación.

De acuerdo con la *tabla 11* colocada en anexos B, se determinó que los atributos críticos de calidad con un alto impacto en la eficacia del producto y la seguridad del paciente fueron la disolución, la valoración y el contenido de uniformidad.

5.2. Mapeo de proceso

El mapeo de procesos tiene varias definiciones, pero en procesos se lo entiende como el conjunto de condiciones u operaciones que recibe cierta cantidad de insumos o entradas que son transformados en algún producto conocido como su salida de proceso [20]. En OPV, este paso asegura que el sistema de calidad en cada proceso se está cumpliendo ya que es considerado en la norma ISO 9001:2015 [21].

Identificados los atributos críticos de calidad, y siguiendo con el concepto de mapeo de procesos, este se realiza para cada operación unitaria considerando atributos de

material a la entrada, los parámetros de control y el equipo utilizado en la operación y el atributo crítico de calidad que se ve impactado al final como se indica en la *figura 2*.

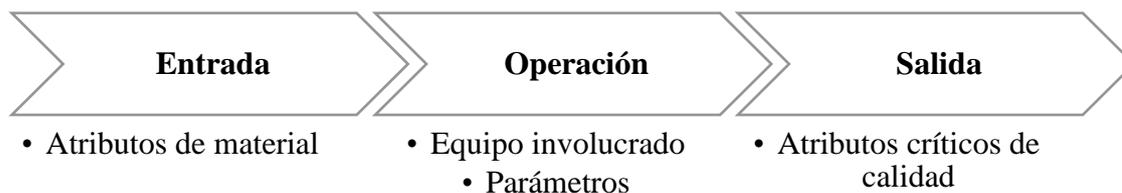


Figura 2. Estructura del mapeo del proceso

Con el mapeo de proceso realizado, se identificó todos los parámetros de control que involucran el proceso los cuales están localizados en anexos B desde la *figura 18* hasta la *figura 28* para hacer el análisis de riesgo y determinar si son adecuados para OPV.

5.3. Análisis de riesgo

El análisis de riesgo en la industria es primordial para determinar un posible problema al cual se lo mitiga con ciertas acciones. En la industria farmacéutica es más importante porque permite asegurar la calidad de los medicamentos frente a los entes regulatorios como el ARSCA, EMA, etc.

Para un buen análisis de riesgo, se consideró como referencia el ICH 9 Gestión de Riesgos de Calidad [22], un proceso sistemático que permite una evaluación, control, comunicación y examen de los riesgos en los medicamentos durante su ciclo de vida para tomar las mejores decisiones que proporcionen seguridad y capacidad a la empresa frente a los potenciales riesgos.

Es importante mencionar las estrategias de la gestión de riesgo de calidad son:

- Definir el problema para identificar los posibles riesgos.
- Reunir información histórica sobre el posible riesgo evaluado.
- Especificar en línea de tiempo los resultados y el nivel de toma de decisiones.

[23].

Con la estrategia que maneja el ICH 9 se tiene los siguientes pasos:

1. **Valoración del riesgo.** Identificación, análisis y evaluación de los riesgos mediante la descripción del problema
 - a. *Identificación del riesgo.* Qué es lo que podría estar mal por medio de una investigación histórica del posible riesgo.
 - b. *Análisis del riesgo.* Involucra un proceso cuantitativo de vincular la severidad, probabilidad y detectabilidad.
 - c. *Evaluación del riesgo.* Comparación entre los puntos a. y b. considerando la investigación previa.
2. **Control de riesgo.** Toma de decisiones para reducir o aceptar los riesgos mediante diversos análisis.
3. **Comunicación del riesgo.** Intercambio de información sobre el riesgo, análisis, controles y documentarlo.
4. **Revisión del riesgo.** Aprobación del análisis de riesgo.

[24].

Considerando la estructura del ICH 9, se realizó el análisis de riesgo para OPV, donde su objetivo fue identificar, analizar y evaluar los parámetros de control del proceso, mientras que su alcance fue que los parámetros de control evaluados puedan ser monitoreados para OPV. Es así como, para la evaluación, reevaluación y ranking de riesgo se consideró los siguientes factores:

Tabla 4. Ponderaciones de evaluación

	Probabilidad (P)	Detectabilidad (D)
1	Muy Baja	Muy alta, detección inmediata luego de la ocurrencia
2	Baja	Alta, detección inmediata en el proceso definido
3	Moderada, puede ocurrir	Moderada, detección durante el proceso definido
4	Alta	Baja, detección indirecta en el proceso definido

5	Muy Alta	Muy baja, no se puede detectar en el proceso definido
---	----------	---

Tabla 5. Ponderación de ranking de riesgo

Ranking de riesgo	
Alto	09 a más
Medio	05 a 08
Bajo	Menos a 04

Considerando todos estos aspectos, se realizó la estructura del análisis de riesgo como se muestra a continuación:

Por consiguiente, lo que se evaluó el proceso que está bajo análisis de algún riesgo, que tipo de maquinaria se utiliza para confirmar que la validación de manufactura este correcta, el posible fallo, las causas de este y después se observó el efecto generado por este fallo lo que al final permitió identificar el atributo de calidad impactado, se hizo una evaluación de acuerdo a la **tabla 4**, en este caso solo se considera la probabilidad y detectabilidad ya que la severidad siempre va hacer alta, se obtuvo el RPN y para mitigar dicho valor se identificó los controles ya existentes, con esto se volvió a realizar una evaluación de RPN el cual sirvió para el ranking de riesgo donde se consideró la ponderación de la **tabla 5** y con esto se decidió si ese parámetro de control es monitoreado para OPV. Es así como se obtuvo como resultado la **tabla 12** colocada en anexos B donde se identificó que algunos parámetros de control son fijos por lo que no necesitan ser analizados por OPV y otros parámetros que están bien controlados por lo que tampoco necesitan ser controlados por OPV.

Entonces con este análisis exhaustivo, se determinó los parámetros de control que si deben ser monitoreados los cuales son:

- **Mezcla.** Temperatura del aglutinante, tiempo de secado, temperatura de secado, contenido de humedad mezcla final y rendimiento de los lotes.
- **Compresión.** Peso de la tableta, espesor, dureza y rendimiento de los lotes
- **Recubrimiento.** Peso tableta recubierta, dureza, contenido de humedad de recubrimiento y rendimiento de los lotes

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Todos los parámetros de control que afectan a la eficacia de la tableta recubierta y a la seguridad del paciente fueron analizados para los lotes producidos desde la última validación, los cuales se encuentran en el Anexo C, es decir, para 55 lotes, por eso se consideró un lote para explicar el análisis estadístico.

6.1. Análisis estadístico para el proceso de mezcla

6.1.1. Contenido de Humedad mezcla final.

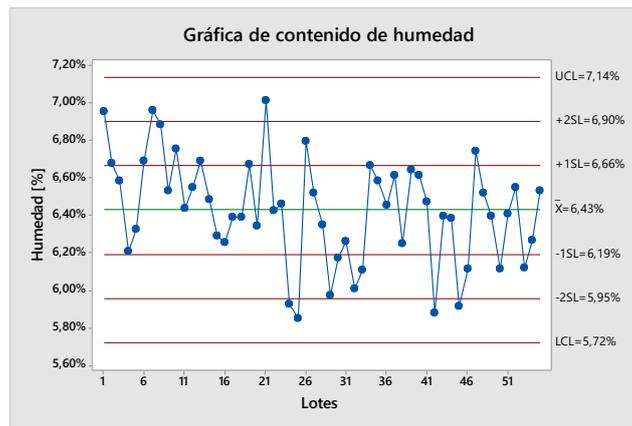


Figura 3. Contenido de humedad mezcla final lotes.

De acuerdo *figura 3* del análisis realizado, el contenido de humedad de los 55 lotes indica la variabilidad de la humedad en la mezcla final, donde su límite superior fue de 7,14% y el límite inferior fue 5,72% de acuerdo a los lotes, es decir, que para cada lote se tomó dos veces el contenido de humedad lo que verificó que la humedad este dentro del rango de aceptación, por lo que de acuerdo a la especificación que establece un rango de 5,5 – 7,4 % todos los lotes cumplen, incluyendo los límites de acuerdo a los lotes.

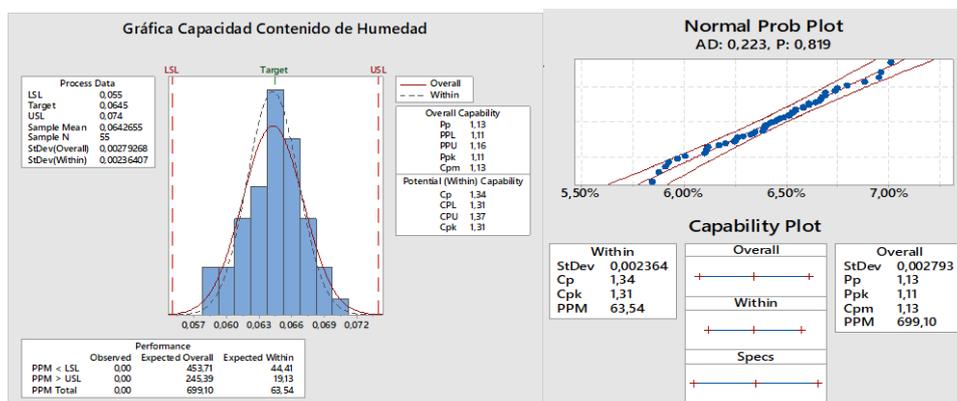


Figura 4. Capacidad de los lotes: a) Histograma y b) Normalidad

Evidenciado el contenido de humedad de cada lote está dentro de la especificación, se analizó la capacidad del proceso en cada lote donde se obtuvo la *figura 4.a* que muestra una distribución de los datos, teniendo un Cpk de 1,37 y un Cp de 1,34 que, de acuerdo con el OPV, para que sea un proceso capaz y por ende reproducible, el Cpk debe ser mayor a 1,33 lo cumple. Entonces, el proceso de la mezcla fue capaz de producirse a gran escala sin ningún error en el proceso.

Finalmente, se realizó el análisis de la *figura 4.b*, corroborando que, a pesar de que exista variabilidad del contenido de humedad entre lotes, todos están dentro de la especificación, y que si el Cpk es menor los valores de este parámetro son menores a la media, esto evidenció que algunos lotes son mejores que otros. También se identificó que todos los datos tienen una distribución normal de acuerdo con la gráfica establecida en la *figura 4.b* y se obtuvo una desviación estándar de aproximadamente 0.003 por lo que no existieron fallos o errores durante este proceso.

Este parámetro de humedad es relevante en este proceso ya que, si existiera, este variará afectaría considerablemente a otras operaciones como a la compresión provocando que la mezcla se pegue en los punzones afectando a la dosificación en las tabletas o aumentando la porosidad de la tableta, afectando también a la valoración y contenido de uniformidad, pero este no fue el caso de estos lotes.

6.1.2. Rendimiento del proceso.

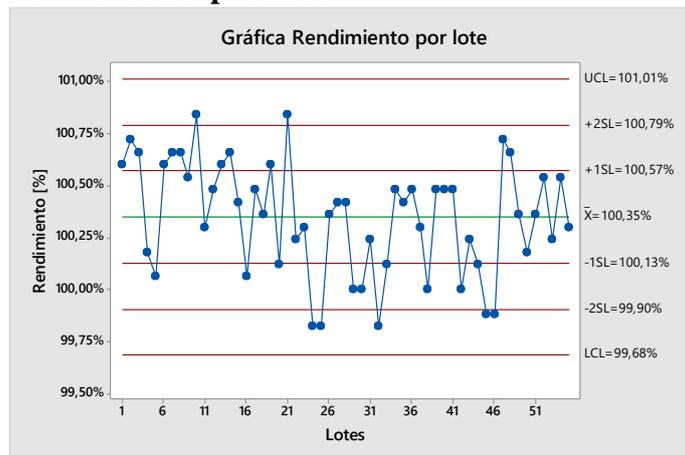


Figura 5. Rendimiento de cada lote

Por último, en la *figura 5* se evidenció que el proceso fue eficiente y que no afectará a la tableta en futuros procesos ya que el rendimiento del proceso estuvo dentro de 98 – 102% corroborando que no existió pérdidas considerables de mezcla final debido a que la humedad fue adecuada.

6.2. Análisis estadístico para el proceso de compresión

6.2.1. Dureza.

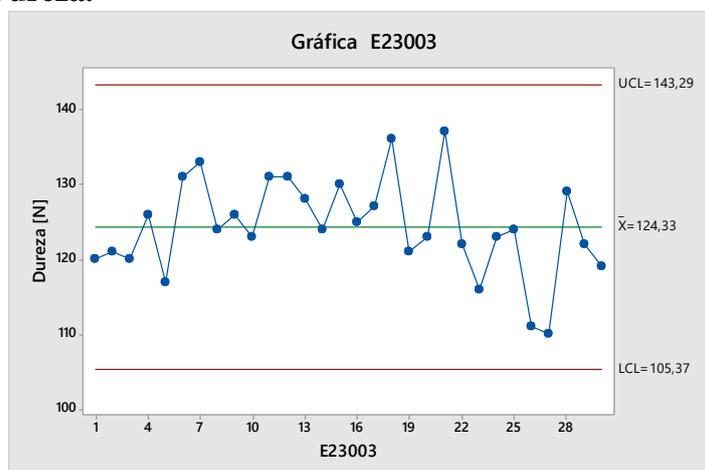


Figura 6. Gráfica de dureza lote E23003

Con el contenido de humedad analizado, se realizó el análisis de la dureza del lote E23003 donde se evidenció que, al principio del proceso la dureza de las tabletas fue un poco bajas, pero están dentro de la especificación. Durante el proceso las durezas subieron y bajaron, pero no alcanzaban a la media teórica de 142,5 N, aun así, estuvieron dentro

del rango de aceptación. Se realizaron ajustes para que se cumpla con la especificación de 100 – 185 N, teniendo así la gráfica de la **figura 6** con límites superior e inferior del lote de 143.9 N y 105.37 N respectivamente. Se determinó que tanto los datos como los límites del lote están dentro de los límites de la especificación evitando errores en el proceso de fabricación y confirmando que la humedad de mezcla final fue la correcta.

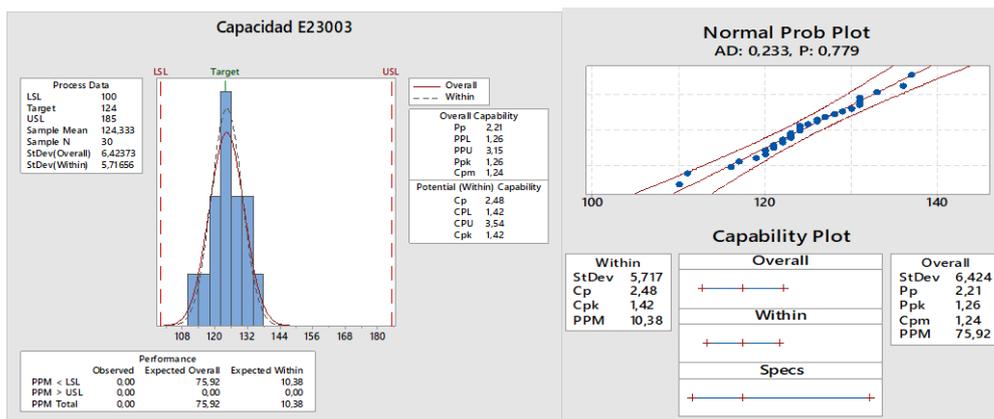


Figura 7. Capacidad lote E23003: a) Histograma y b) Normalidad

Una vez confirmado que, los datos de dureza del lote E23003 se encuentren dentro de la especificación a pesar de ser variables, se realizó la gráfica de la **figura 7.a** donde se evidenció que, de acuerdo con el histograma, la capacidad del proceso medido por Cpk y Cp fue de 1,42 y 2.48 respectivamente, corroborando que, de acuerdo con el OPV, para que un proceso sea confiable y capaz, el Cpk debe ser mayor a 1,33 a pesar de que la mayoría de sus durezas estuvieran por debajo de la media teórica. Además, se demostró que, los datos tienen distribución normal de acuerdo con la gráfica de la **figura 7.b**, en otras palabras, estuvieron dentro de los parámetros de validación con una desviación estándar 6,24, evidenciando la variabilidad de los datos, pero sin existencia de algún error por lo que la dosificación de la tableta fue la correcta.

6.2.2. Rendimiento del proceso.

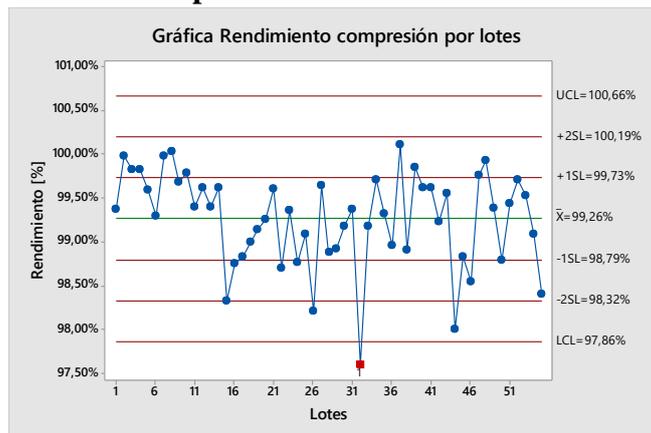


Figura 8. Gráfica de rendimiento de compresión de los lotes

Finalmente, se realizó el análisis de rendimiento en todos los lotes para la compresión obteniendo la gráfica de la *figura 8* donde se evidenció que el lote G23059 tuvo un rendimiento bajo de 97,60% en comparación a los otros lotes, debido a que existió mucho desperdicio en al calibrar la máquina, desperdició de mezcla final, el peso de la mezcla final fue baja, menos cantidad de tabletas permitiéndole ser menos eficiente en producción que el resto de lotes, pero cumple con las validación de manufactura de 98 – 102 % al igual que el resto de lotes.

6.3. Análisis estadístico para el proceso de recubrimiento

6.3.1. Peso de comprimido recubierto.



Figura 9. Gráfica peso tableta recubierta lote E23003

Para el proceso de recubrimiento, se realizó la gráfica de la **figura 9**, en la cual se observó la tendencia de los pesos con laca colocada, teniendo que el límite superior e inferior del lote que fueron 787.35 y 751.95 respectivamente. Esto evidenció que, tanto los datos como sus límites se encuentran dentro de la especificación de validación de 732.6 – 809.8 mg a pesar de que exista cierta variación. En otras palabras, la capa de laca no fue tan gruesa por la ganancia de peso que tuvo la tableta, por ende, el flujo de la laca fue el correcto y que el proceso de compresión fue el correcto evitando que la tableta absorba demasiado líquido por efecto de porosidad.

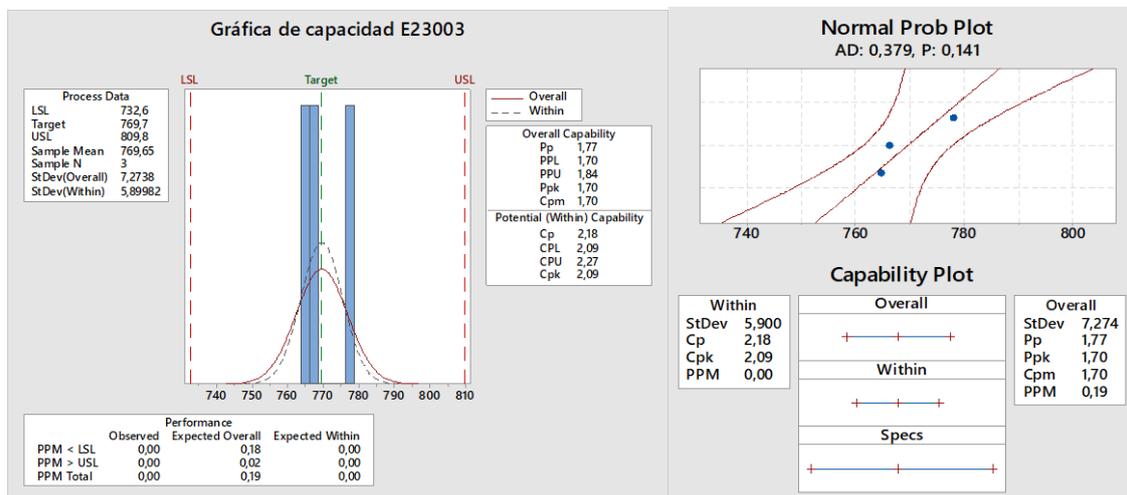


Figura 10. Gráfica de capacidad lote E23003: a) Histograma y b) Sixpack

Después, se comprobó que de acuerdo con la gráfica de la **figura 10.a** este proceso fue capaz, confiable y por ende reproducible ya el Cpk y Cp fueron de 2,09 y 2,18 respectivamente cumpliendo con lo establece el OPV, que para que un proceso sea confiable y capaz el Cpk debe ser mayor a 1,33. Además, con la **figura 10.b** se evidenció que, la adherencia de la laca fue correcta ya que los datos del peso de recubrimiento tuvieron una distribución normal manteniéndose dentro de la media teórica con una desviación estándar de 7,27 demostrando variabilidad entre ellos.

6.3.2. Rendimiento del proceso.

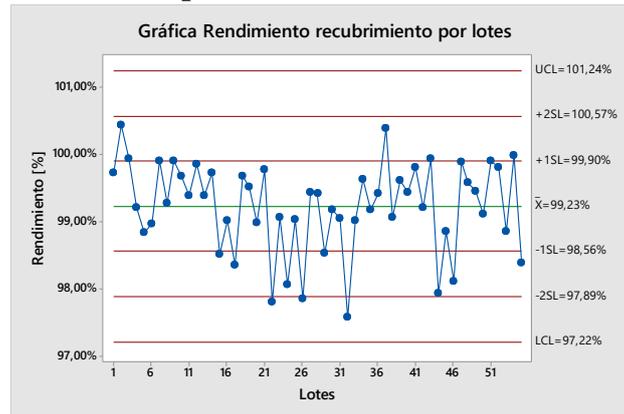


Figura 11. Gráfica de rendimiento de recubrimiento por lotes

Finalmente, se analizó el rendimiento del proceso de recubrimiento para todos los lotes, donde se obtuvo un límite superior de 101,24% y un límite inferior de 97,22%, es decir, que todos los lotes están dentro del rango de aceptación de 98 – 102%. Además, con esto se afirma que, el proceso fue eficiente por lo que no hubo errores en la calibración, la temperatura de los núcleos fue la adecuada, el flujo de la laca fue correcta, el secado fue idóneo ya que no se evidenció pérdidas de tabletas.

6.4. Análisis estadístico de los atributos de calidad

Analizados los parámetros de control de los procesos, se realiza el análisis de atributos críticos de calidad esperando que no exista afectación a los atributos críticos de calidad.

6.4.1. Valoración.

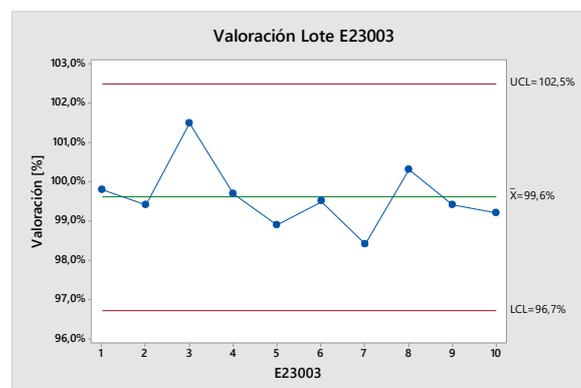


Figura 12. Gráfica de valoración lote E23003

Primero, se realizó el análisis de valoración, es decir, la concentración del naxoxeno sódico obteniendo la **figura 12**, que evidenció cierta variabilidad en los datos con límites de 102,5% y 96,7%, superior e inferior respectivamente de acuerdo con el lote, los mismos se encontraron dentro del rango de 95 – 105%, es decir, la concentración de API fue correcta. Se evidenció que los parámetros de humedad, dureza y peso recubierto al estar dentro de la especificación de la validación no afectaron a la valoración.

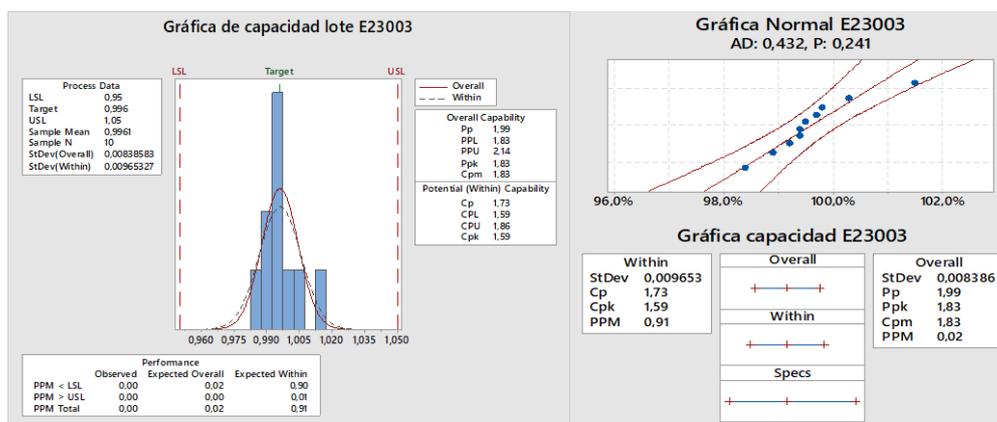


Figura 13. Capacidad de valoración lote E23003: a) Histograma, b) Normalidad

Después, en el análisis de capacidad se obtuvo el Cpk y Cp de 1,59 y 1,73 respectivamente, de acuerdo la **figura 13.a** confirmando que todos los parámetros de control del proceso de manufactura fueron capaces y confiables cumpliendo con lo establecido por OPV que para que un proceso sea capaz, confiable el Cpk debe ser mayor a 1,33, por ende, si los parámetros de proceso tienen un Cpk y Cp adecuado, el atributo de calidad no se verá afectado.

Finalmente, se ratificó que los parámetros de control analizados no afectaron a la valoración mediante la realización de la gráfica de la **figura 13.b**, ya que los datos de valoración tuvieron una distribución normal al igual que los parámetros de control con una desviación estándar de 0,008 por lo que no existió una variabilidad notable entre dichos datos.

6.4.2. Disolución.

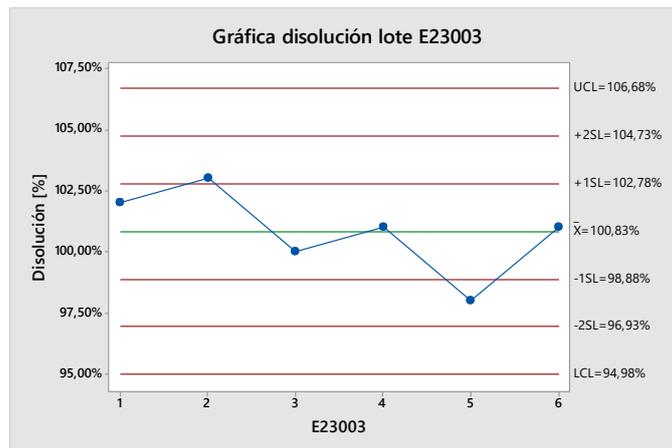


Figura 14. Gráfica de disolución lote E23003

Para la disolución, se obtuvo la **figura 14** en la cual se evidenció que los datos tienen cierta variabilidad, por ende, su límite superior e inferior de acuerdo con el lote E23003 fueron 106,68% y 94,98% respectivamente cumpliendo con la especificación de la validación. Además, se corroboró que la tableta se disolverá completamente en el cuerpo humano ya que no existió errores en la mezcla, compresión y recubrimiento dando una alta eficacia y seguridad al paciente.

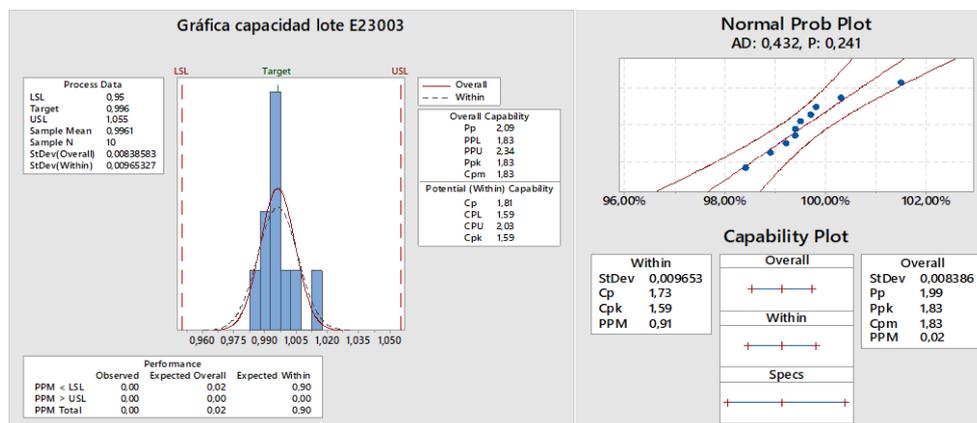


Figura 15. Capacidad disolución lote E23003: a) Histograma, b) Normalidad

En el análisis de capacidad, se obtuvo la **figura 15.a** donde se obtuvo un Cpk de 1,59 y un Cp de 1,81, aprobando que el proceso es capaz y confiable cuando el Cpk es mayor a 1,33 de acuerdo con el OPV. Además, se verificó que cuando los parámetros críticos de control están dentro de la especificación, el atributo de calidad atributo no se

verá impactado y cumplirá con su especificación cumpliendo con su objetivo dentro del cuerpo humano, por lo que este atributo no tuvo variación o problema.

Finalmente, se realizó el análisis de la **figura 15.b** ratificando que los datos de disolución tienen una distribución normal con una desviación estándar de 0,0083.

6.4.3. Contenido de uniformidad.

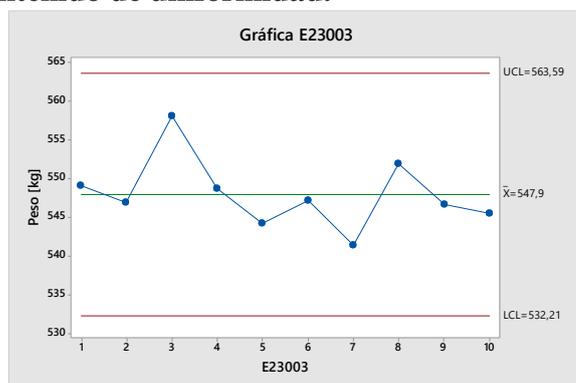


Figura 16. Contenido de uniformidad lote E23003

Por último, en el análisis del contenido de uniformidad se observó que la cantidad de naxopreno sódico en la tableta ya recubierta fue la correcta teniendo como resultado la **figura 16**, donde sus límites superior e inferior de acuerdo con el lote fueron 563,59 y 532,21 respectivamente. Además, se observó cierta variabilidad entre los datos, ya que se obtuvo valores altos y bajos, pero estuvieron dentro de la especificación de la validación de 522,5 – 577,5 mg cumpliendo con la validación de manufactura. También se identificó que, si los parámetros de control del proceso tuvieron alguna variación, este atributo de calidad se vería afectado, pero para este caso, dicho fenómeno no sucedió.

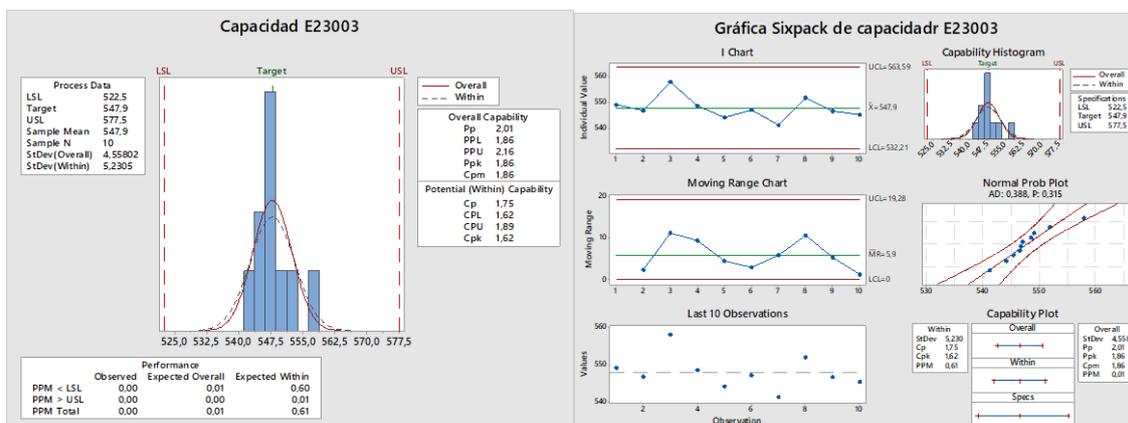


Figura 17. Capacidad Contenido uniformidad lote E23003: a) Histograma, b) Normalidad

Finalmente, en el análisis de capacidad se obtuvo la *figura 17.a* con un Cpk de 1,62 y Cp de 1,75 cumpliendo con la condición de que para que un proceso sea confiable y capaz el Cpk tiene que ser mayor a 1,33. Además, esto permitió rectificar que, la humedad en la mezcla final, la dureza en la compresión y el peso en el recubrimiento no afectaron al atributo de crítico de calidad, ya que, no tuvo una variación considerable durante todo el proceso. Después, se aseguró que este atributo no se vea afectado, según lo indicado la *figura 17.a* donde se indicó que los datos tuvieron una distribución normal cumpliendo con que es un proceso reproducible con una desviación estándar de 4,5.

Para finalizar, es importante mencionar que todos estos análisis se realizaron a todos los parámetros de control del proceso de mezcla, compresión y recubrimiento de los 55 lotes y de igual manera a los atributos críticos de calidad ya que estos están estrictamente ligados, y se logró evidenciar que todos se encuentran dentro de las especificaciones establecidas con un Cpk mayor a 1,33 y con distribución normal de datos.

7. CONCLUSIÓN

En conclusión, para la realización del OPV o verificación continua de proceso se debe conocer a fondo el proceso de manufactura, ya que esto permitió conocer todos los parámetros de control de cada operación unitaria, los cuales, mediante el análisis de riesgo, fueron seleccionados para su seguimiento constante, ya que algunos parámetros fueron fijos que no afectaban a la calidad del producto. Una vez establecidos los parámetros de control, se realizó el análisis de todos los parámetros para los 55 lotes donde se identificó que cada proceso de fabricación fue confiable ya que dichos parámetros se encontraron dentro de su especificación establecida por la validación de manufactura. Además, al realizar el histograma de capacidad, se identificó que todos los 55 lotes tuvieron un Cpk mayor a 1,33 en todos los parámetros de cada proceso por lo que el proceso no tuvo errores convirtiéndose en un proceso capaz y confiable. Por último, se evidenció que los datos analizados tuvieron una distribución normal corroborando que no existiera sesgos en ellos. Además de que, se afirmó que el proceso sí es reproducible a gran escala con desviaciones estándar aceptables.

También se concluye que, si algún parámetro de control tuviera algún fallo o error, este afectaría al atributo crítico de calidad. En el caso de que la humedad de la mezcla estuviera incorrecta, la dureza no estuviera dentro de la especificación, por lo que las partículas no se compactarían correctamente dejando espacios entre ellas teniendo así una tableta muy porosa afectando al contenido de uniformidad. Mientras que, en el proceso de recubrimiento, la laca se introduciría en dichos espacios afectando a la disolución, pero en este caso se observó que tanto los parámetros de control como los atributos de calidad cumplieron con los estándares establecidos.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] De la Vega K. “Validación concurrente de los procesos de fabricación en productos sólidos (Formas farmacéuticas: granulado y tabletas)”. México: Instituto Politécnico Nacional, 2012, p.7
- [2] Álvarez C. “Validación del proceso de manufactura de una forma farmacéutica en suspensión en laboratorios Remo S.A.S.” Colombia: Fundación Universidad de América. Colombia, 2018, pp. 23-25
- [3] Grünenthal en Latinoamérica. (2023). Grunenthal-En-Latinoamerica. Available: <https://www.latam.grunenthal.com/es-mx/sobre-nosotros/grunenthal-en-latinoamerica>
- [4] Grünenthal Ecuatoriana Cía. Ltda. (2023). Grunenthal-ecuatoriana. Available: <https://www.latam.grunenthal.com/es-mx/sobre-nosotros/filiales-latinoamerica/ecuador>
- [5] Velasco C. “Entidades Reguladoras en la Industria Farmacéutica: Un Panorama Integral”. Cercal Group. 2023, p.1
- [6] Ríos M, Badilla C. “Validación de procesos”. Chile: Instituto de Salud Pública, 2013, pp. 8-20.
- [7] Torres G. “Validación del proceso de fabricación de una forma farmacéutica líquida antiséptica tópica en laboratorios REMO S.A.S”. Colombia: Fundación Universidad De América, 2018, pp. 24-26.
- [8] Telstar. “Ciclo de vida en la validación del proceso. Verificación continua del proceso”, 2020, pp. 2-10.
- [9] “Proceso de validación en la industria farmacéutica” *SafetyCulture*, Mar. 28, 2023. Available: <https://safetyculture.com/es/temas/proceso-de-validacion/>
- [10] Baque P. “Excipientes”. Ecuador: Universidad de Guayaquil. 2017, p.1.
- [11] Viruete S. “Manual de conocimientos básicos de farmacología”. 1ª ed. México: Universidad de Guadalajara, 2015, p. 1.

- [12] Murillo M et al. “Caracterización de tabletas farmacéuticas recubierta por método de aspersión aleatoria”. Costa Rica: Instituto Tecnológico de Costa Rica, 2019, pp. 1- 3.
- [13] Acofarma. “Ficha de información técnica polivinilpirrolidona”. Acofarma, 2014.
- [14] Acofarma. “Ficha de información técnica Avicel PH-101”. Acofarma, 2014.
- [15] Acofarma. “Ficha de información técnica Magnesio Estearato”. Acofarma, 2014.
- [16] Acofarma. “Ficha de información técnica Talco”. Acofarma, 2014.
- [17] Cano A. “Ficha de información técnica Naproxeno Sódico”. 2023.
- [18] Colorcon. “Product information Brochure”. 2016.
- [19] Flor. “Calidad por diseño”. Argentina. (2020), p.2.
- [20] Valencia O. “Metodología para la implementación de mapeo de procesos”. México: Universidad Nacional Autónoma de México”. 2017, p.14.
- [21] “ISO 9001:2015”. Feb 19, 2017. Available: https://repositorio.buap.mx/rcontraloria/public/inf_public/2019/0/NOM_ISO_9001-2015.pdf
- [22] “International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk Management Q9,” Nov 09, 2005.
- [23] Candelas I. “Implementación de un sistema de análisis y control de riesgos en la industria farmacéutica”. México: Universidad Autónoma del Estado de México. 2013, p.3.
- [24] ICH Steering Committee, “ICH Guidelines, Q9 (Quality Risk Management)”, 2005, pp. 3-19.
- [25] Volonté M et al. “Análisis farmacéutico”. Argentina: Universidad Nacional de la Plata. 2013, p. 200
- [26] Condalab. “Análisis microbiológicos en la industria farmacéutica”. 2019, p.3

9. RECOMENDACIONES

Se recomienda establecer un buen cronograma ya que solo en conocer el proceso de manufactura se demora alrededor de una semana, al igual que la revisión de las guías de fabricación, las validación y el análisis de los tributos calidad, lo que respecta al análisis de riesgos dura alrededor de 3 semanas hasta una buena aprobación, la recolección de datos depende de la cantidad de lotes fabricados pero aproximadamente es un mes y medio, finalmente para el análisis de datos aproximadamente 2 meses y medio de igual manera depende de la cantidad de parámetros de control identificados.

También se recomienda que se realice el mapeo de proceso para tener una visión más amplia del proceso de manufactura e identificar ciertos parámetros de control que no se encuentran en las guías de fabricación. Después de esto se recomienda que la persona que vaya a realizar OPV solo se centre en ello ya que es un trabajo arduo y de mucha concentración y para el caso de que se siga fabricando el producto es preferible tomar los datos una vez terminado cada proceso ya que se puede terminar a tiempo los errores en cada uno de ellos.

Finalmente, la recopilación de datos debe hacerse directo en el software a utilizar. El análisis de datos se realice por lotes, no por promedio ya que no se va a tener una visión amplia de lo que realmente está pasando cada vez que se realiza la fabricación del producto e incluso es mejor para una comparación entre lotes para ver el mejor y replicarlo. Además, es importante que todos los parámetros de control estén en la media teórica o por encima de ella para que sea un proceso de calidad ya que de esta depende el índice de capacidad Cpk y Cp.

A. ANEXOS A: DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

Tabla 7. Parámetros de mezcla

Parámetro	Especificación
Velocidad de amasado, mezclado, aglutinación	625 rpm
Tiempo de aglutinación	3 min
Temperatura de aglutinante	20 – 30 °C
Temperatura de secado	60°C
Tiempo de secado	24 horas (depende del horno)
Velocidad de mezcal aglutinante	650 rpm
Disco de granulación	2,8 mm
Tamiz	1,0 mm
Tiempo de mezcla final	10 min
Tiempo de amasado	1 min
Velocidad mezcla final	Nivel 6
Tamiz re-granulación	1,25 mm
Uso de cuchillas	Si/NO
Tiempo de mezcla polvos	30 min
Contenido de humedad mezcla final	5,5 – 7,4 %

Tabla 8. Parámetros de compresión

Parámetros	Especificación
Peso promedio	718,2 – 793,8 mg
Ancho	8,9 – 9,1 mm
Longitud	17,9 – 18,1 mm
Dureza	100 – 185 N
Espesor	5,6 – 6,0 mm

Desintegración	Máx 30 min en agua 37°C
Friabilidad	Máx 1,0 % por 4 min

Tabla 9. Parámetros de recubrimiento

Parámetro	Especificación
Temperatura de tabletas	40 – 45 °C
Temperatura del aire de secado	60 – 65 °C
Volumen de aire de entrada	1200 m ³ /h
Presión de aire de rociado	2,8 – 3,0 bar
Flujo de laca	150 – 250 mL/min
Velocidad de giro bombo	3 rpm
Velocidad de giro laqueado	9 rpm
Velocidad inicial agitación laca	850 rpm
Velocidad final agitación laca	350 rpm
Tiempo de agitación	30 min
Temperatura del agua laca	Min 65°C
Pistolas	1,2 mm
Tiempo de giro manual	10 min
Tiempo de secado	15 min
Velocidad giro secado	5 rpm
Temperatura de secado	30°C
Dureza recubierta	150 – 230 N
Peso tableta recubierta	732,6 – 809,8 mg
Contenido de humedad	4,4 – 6,7 %

Tabla 10. Parámetros de atributos críticos de calidad

Parámetro	Especificación
Valoración	95 – 105 %
Disolución	Q= 80 +/- 5 %
Contenido de uniformidad	522,5 – 577,5 mg

B. ANEXOS B: EVALUACIÓN DE ROBUSTEZ

Tabla 11. Análisis de atributos críticos de calidad

Atributos de calidad	Eficacia	Seguridad	Racional
	Impacto	Impacto	
Atributos físicos	Bajo	Bajo	Los atributos físicos como color, apariencia, forma tienen un bajo impacto ya que no afectan al paciente ni al producto.
Valoración	Alto	Alto	La valoración es una prueba que mide la concentración del principio activo. Si la concentración es baja o alta la eficacia reduce lo que con lleva a una infra dosificación o sobredosificación [22]
Uniformidad de contenido y de dosis	Alto	Alto	Uniformidad de contenido y dosis es garantizar que cada comprimido contenga la cantidad de principio activo correcto. Su variabilidad puede afectar a la eficiencia y a la seguridad [22].
Disolución	Alto	Alto	La disolución es una prueba para medir la capacidad del producto para disolverse y liberar el principio activo. Si existe una variabilidad de este atributo afecta directamente a la velocidad y el grado de absorción del fármaco [23]
Contaminación microbiana	Bajo	Alto	Un análisis microbiológico es importante para identificar la presencia de microorganismos, pero no tiene gran impacto ya que al realizarlos se puede tomar acciones correctivas antes de que llegue al paciente [24].

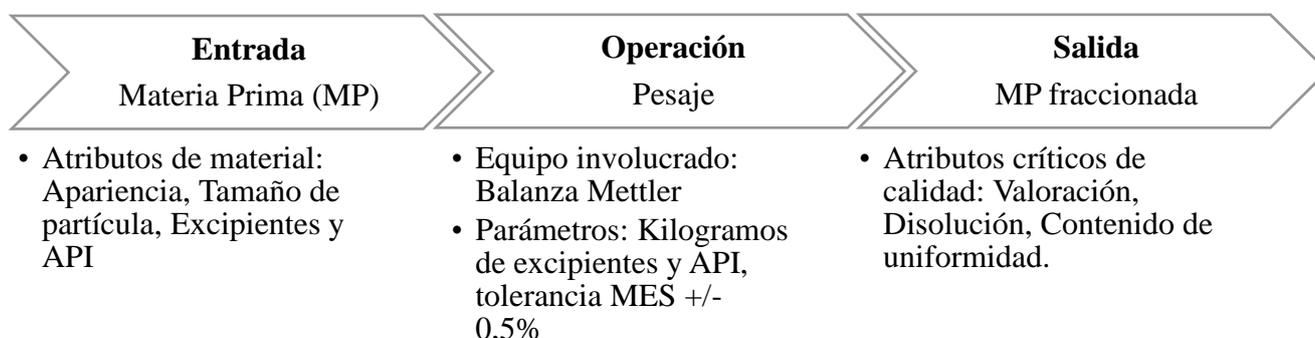


Figura 18. Mapeo de proceso pesaje/fraccionamiento

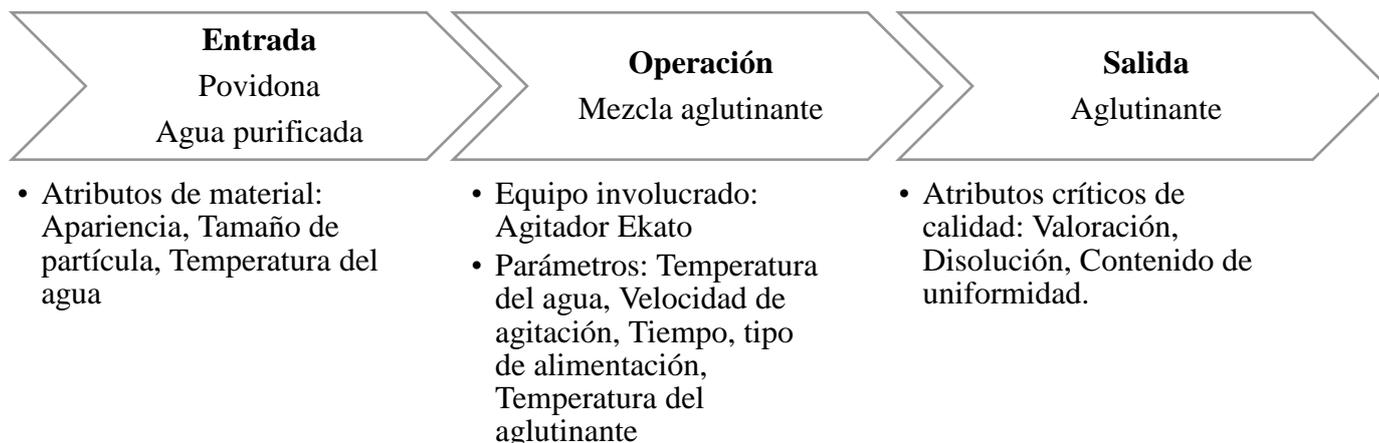


Figura 19. Mapeo de proceso preparación aglutinante

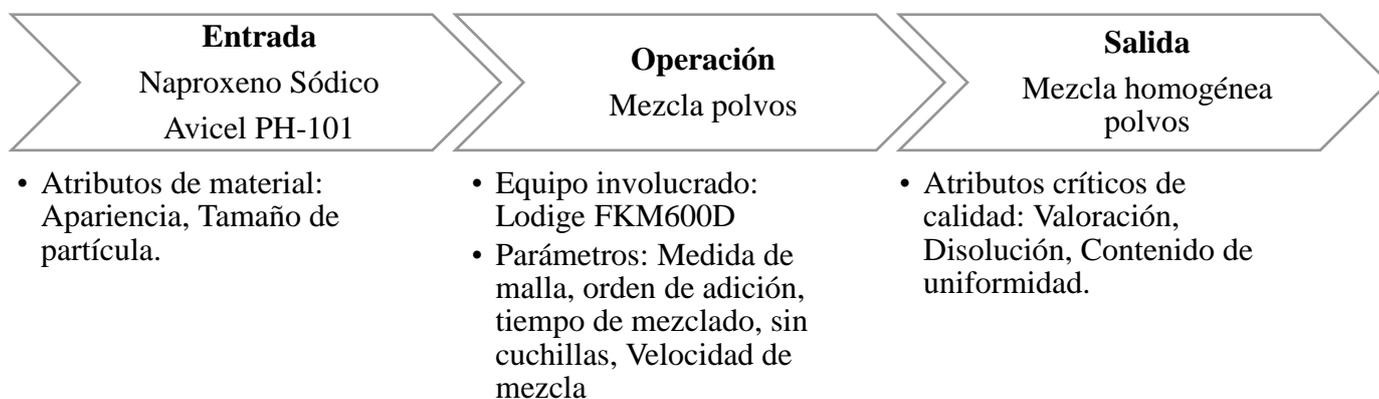


Figura 20. Mapeo de proceso mezcla API con Avicel PH-101

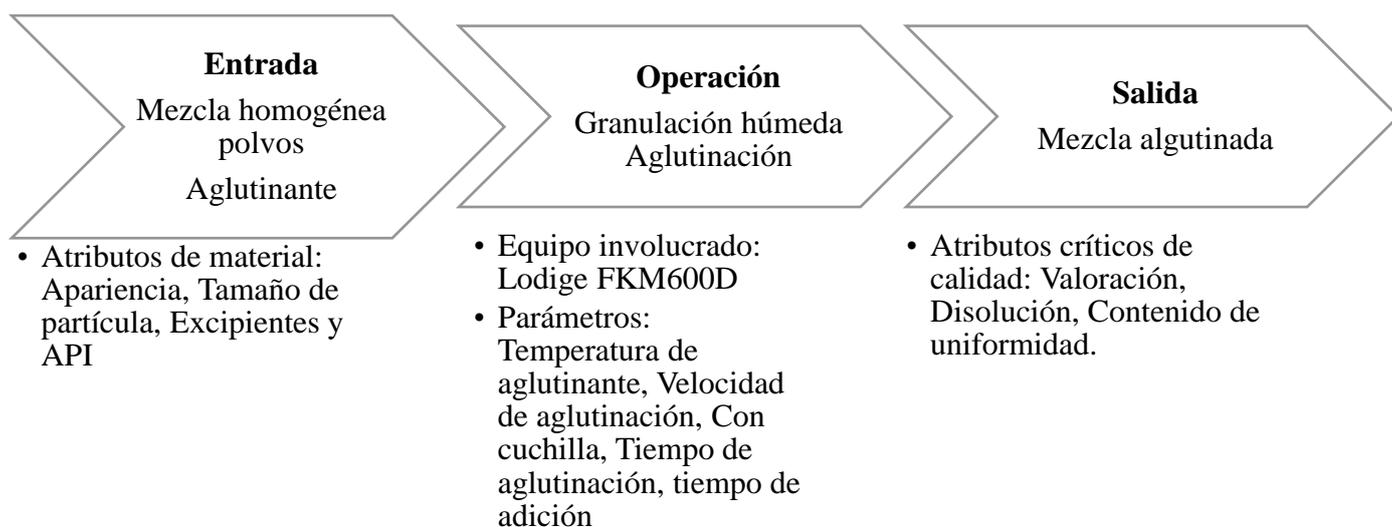


Figura 21. Mapeo de proceso granulación húmeda – aglutinación

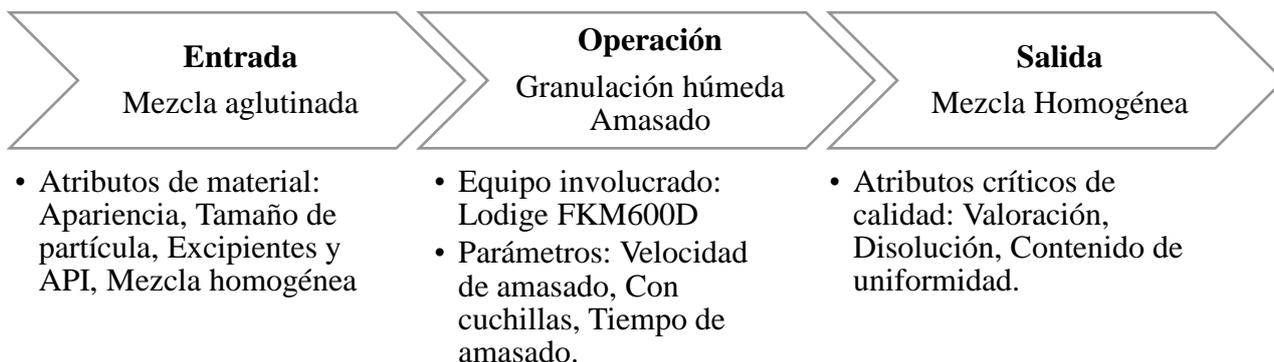


Figura 22. Mapeo de proceso granulación húmeda - amasado

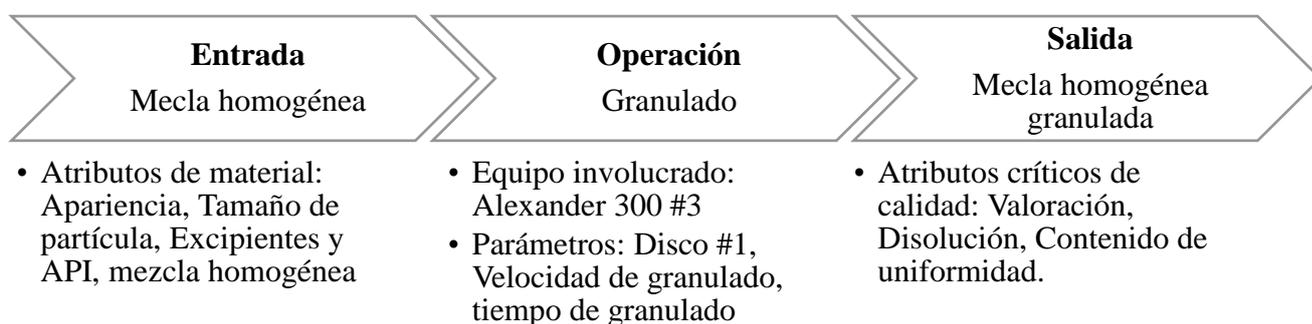


Figura 23. Mapeo de proceso de granulado

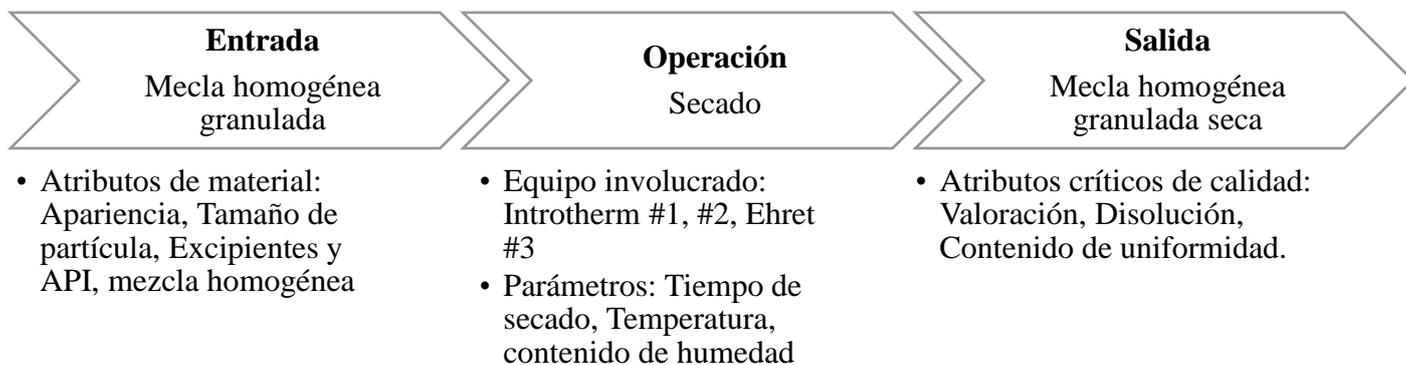


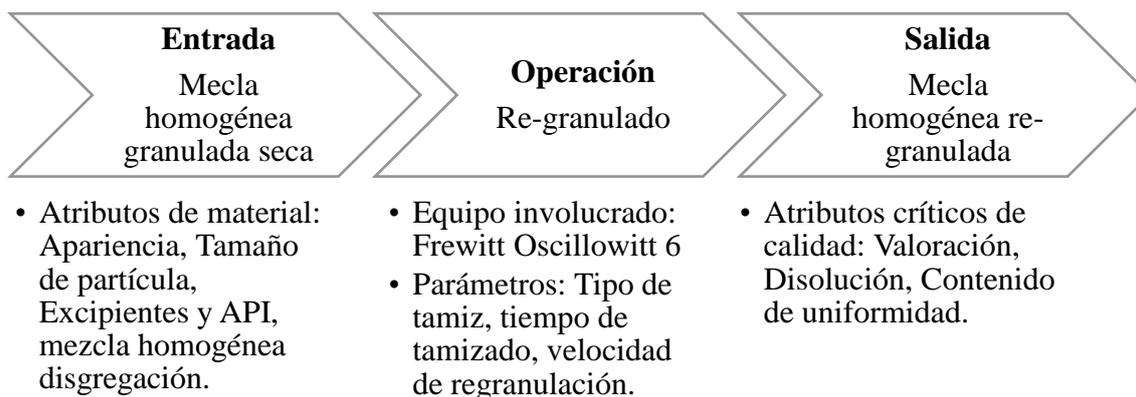
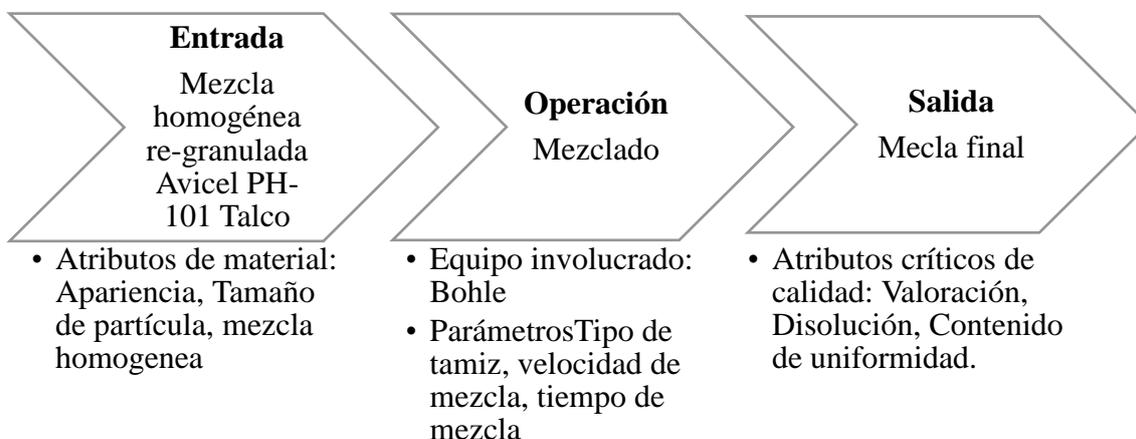
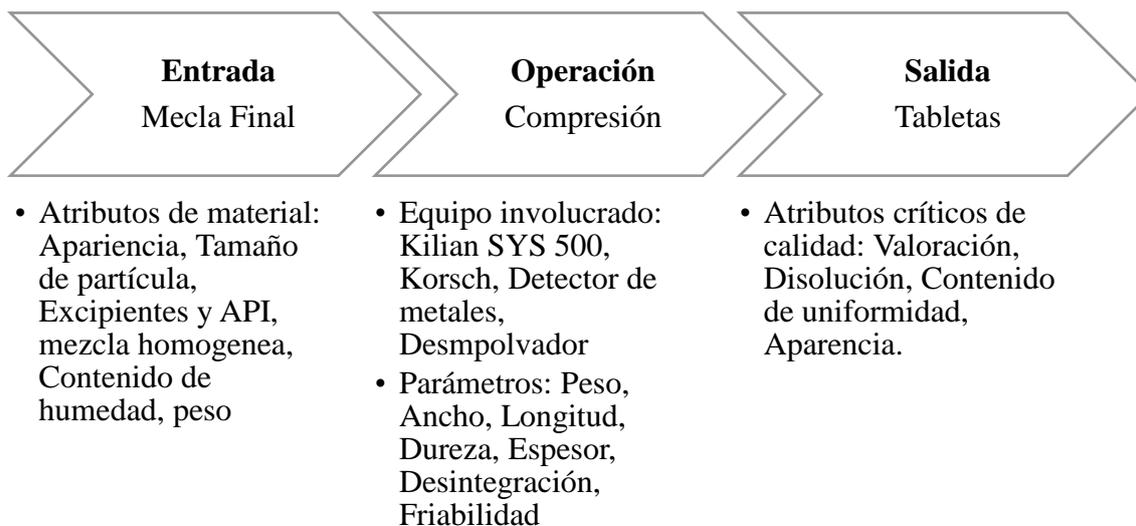
Figura 24. Mapeo de proceso de secado**Figura 25. Mapeo de proceso de regranulado****Figura 26. Mapeo de proceso de mezcla final**

Figura 27. Mapeo de proceso de compresión

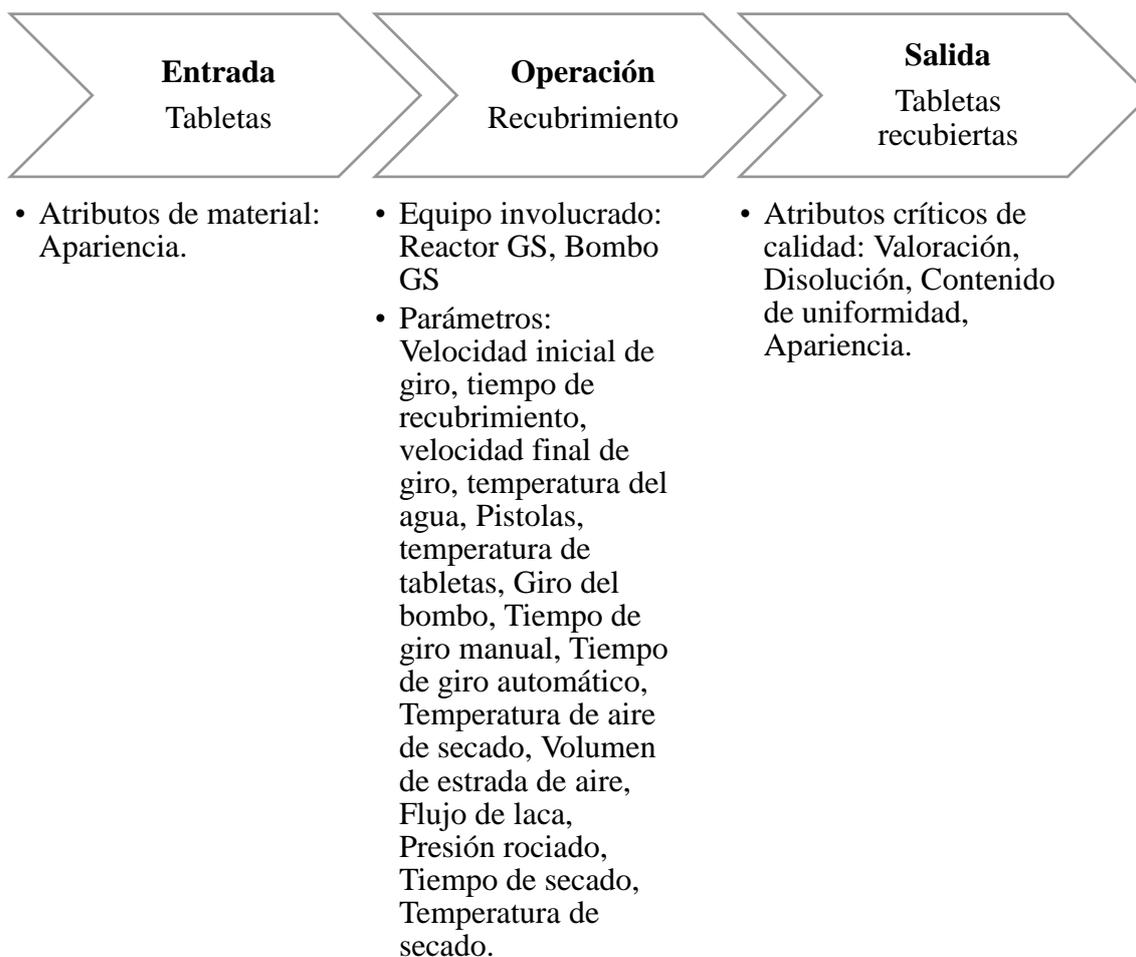


Figura 28. Mapeo de proceso de recubrimiento

Tabla 12. Análisis de riesgo

#ID	PROCESO	Equipo	Posible falla	Posible causa de fallo	Efecto de falla	Atributo de calidad impactado	Evaluación			Mecanismos de detección	Re-Evaluación			Ranking de riesgo	Monitoreo OPV
	¿Qué función o proceso está bajo análisis?	Tipo de equipo utilizado en el proceso	¿Qué puede fallar en esta función o proceso?	¿Cuáles son las causas y/o factor contribuyente para cada fallo?	¿Qué efectos son o pueden ser generados por el fallo?	¿Qué atributo de calidad se ve afectado por dicha falla?	Probabilidad (P)	Detectabilidad (D)	RPN = P x D	¿Cuáles son los controles existentes para evitar y detectar la ocurrencia de fallo?	Probabilidad' (P')	Detectabilidad' (D')	RPN' = P' x D'		SI o NO
1	PESAJE	Balanza Mettler	Fraccionamiento incorrecto	Descalibración de balanzas o Inconsistencia en el sistema MES	Retrabajo Pérdida de materias primas	Contenido de API insuficiente	3	3	9	Bloqueo del sistema y aparición de una excepción	1	1	1	BAJO	NO
2	MEZCLA FINAL (Mezclado + Granulación húmeda + Granulación + Secado + Regranulación + Mezclado)	Agitador Ekato, Malla 1 mm, Lodige FKM600D, Alexanderwerk 300 N#3, Introtherm N#1, Frewitt Oscillowitt 6, Bohle	Inadecuado tamaño de partícula en tamizaje	Malla para tamizado inferior o mayor a 1 mm Mal estado de mallas	Mezcla no homogénea Mala dispersión de materias primas	Afectación a la uniformidad de dosis ya que la distribución del principio activo no es uniforme	3	3	9	Control de tamaño de tamiz y estado de mallas según el PIS 92000695 - 06	1	1	1	BAJO	NO
			Variabilidad en el tiempo de mezclado, amasado	Descalibración del equipo Problemas en el impeller Cronómetro inconsistente	Uniformidad inconsistente		Control de tiempo y velocidad según PIS 92000695	1	1	1	BAJO	NO			

			Utilización de cuchillas										
		Velocidad de mezclado y amasado variable	Bajo o alta velocidad de rpm para amasado		2	3	6		1	1	1	BAJO	NO
		Temperatura de aglutinación variable	Temperatura del aglutinante demasiada baja o alta	Riesgo de aglomeración	3	4	12	Medición de temperatura con termómetro (PIS) y control de temperatura según PIS 92000695 - 06	3	2	6	MEDIO	SI
		Variante en la velocidad de granulación	Inadecuada calibración de velocidad Número de disco erróneo	Inadecuado tamaño de partículas Retrabajo Problemas en secado	3	3	9	Control de velocidad según PIS 92000695 - 06	1	1	1	BAJO	NO
		Variabilidad en el tiempo de secado	Utilización de horno inadecuado	Retrabajo Humectación	4	3	12	Control de temperatura y tiempo de secado según PIS	3	2	6	MEDIO	SI

			Variabilidad en la temperatura de secado	Problemas con la termocupla, descalibración del horno			4	3	12	92000695 - 06	3	2	6	MEDIO	SI	
			Contenido de humedad fuera de especificación (Mezcla final)	Temperatura o tiempo de secado inadecuado			4	4	16		3	3	9	ALTO	SI	
			Inadecuado tamaño de partícula en la Re-granulación	Malla de granulación inferior o mayor a 1 mm	Retrabajo		3	3	9	Control de velocidad, mallas o discos según PIS 92000695 - 06	1	1	1	BAJO	NO	
3	COMPRESIÓN	Kilian Sys 500, Detector de metales THS/PH1, Desempolvador	Peso fuera de la especificación	Configuración errónea del proceso de compresión	Retrabajo	Valoración de API fuera de especificación	4	3	12	Pruebas de ajuste y controles durante todo el proceso según PIS 92000695 - 06 tanto de operadores como de IPC	3	3	9	ALTO	SI	
			Espesor fuera de la especificación	Selección inadecuada de los punzones											Reproceso	SI
			Dureza fuera de especificación	Incorrecta calibración de la máquina de compresión											Desperdicio de comprimidos	SI
			Desintegración fuera del criterio de especificación												BAJO	NO / IPC
			Friabilidad fuera de la especificación												BAJO	NO / IPC

4	RECUBRIMIENTO	Reactor y Bombo GS	Peso fuera de la especificación	Falla en el sistema de dosificación	Rechazo	Afectación en la liberación del API (Disolución) y falta de homogeneidad del API que compone el comprimido recubierto	4	3	12	Control de todos los parámetros en la etapa de recubrimiento según PIS 92000695 - 06 por parte de IPC	3	2	6	ALTO	SI										
			Dureza fuera de especificación	Falla en el proceso de elaboración de laca			3	2	6		1	2	2	BAJO	SI										
			Desintegración fuera del criterio de especificación	Inadecuada calibración			4	4	16		3	3	9	ALTO	SI										
			Pérdida por secado fuera del rango de especificación	Funcionalidad inadecuada del bombo			Retrabajo	Control de preparación de laca del bombo GS y de la adición de laca en la etapa de recubrimiento PIS 92000695 - 06	3		3	9	2	1	2	BAJO	NO								
			Inconsistencia en la temperatura de núcleos															Reproceso	NO						
			Variación en el volumen de entrada																	NO					
			Variabilidad en el flujo de laca																		Película de laca muy gruesa	NO			
			Presión de rociado variable																				Presencia de grumos en el laqueado	NO	
			Inconsistencia en la velocidad de rotación del bombo																						NO
	NO																								
		NO																							

C. ANEXOS C: ANÁLISIS ESTADÍSTICO 55 LOTES

Gráficas de los parámetros de control de la mezcla.

Gráfica de la temperatura del aglutinante en la mezcla.

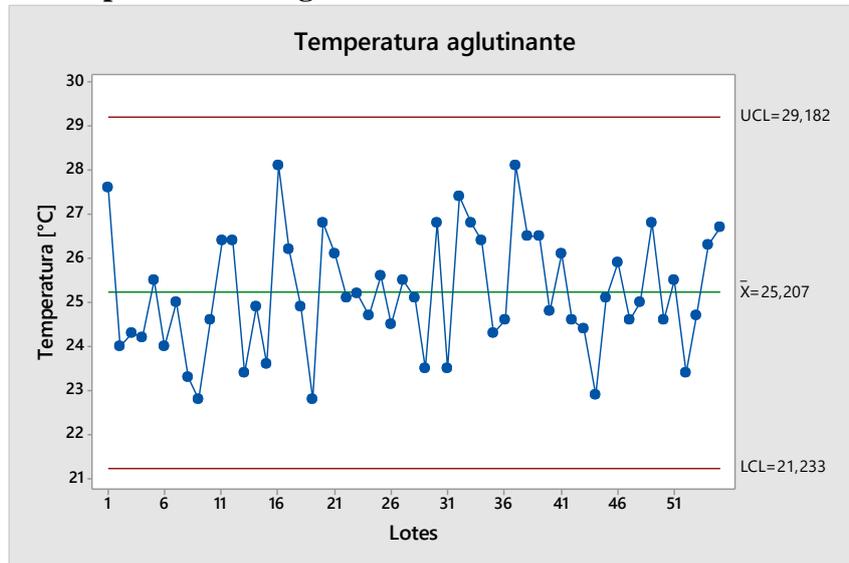


Figura 28. Gráfica Temperatura del aglutinante

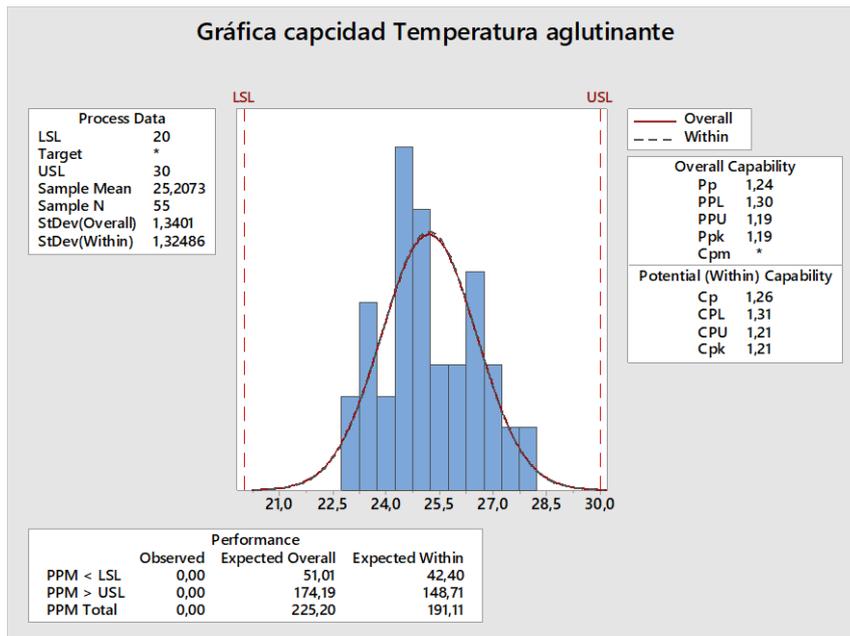


Figura 29. Gráfica de capacidad temperatura del aglutinante

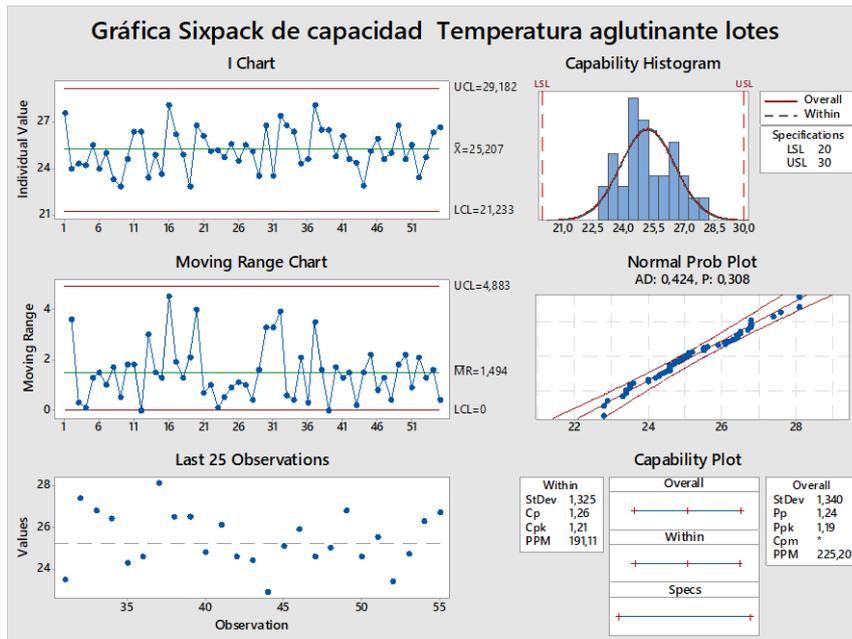


Figura 30. Gráfica Sixpack de capacidad Temperatura de aglutinante
i. Gráficas de tiempo de secado en la mezcla.

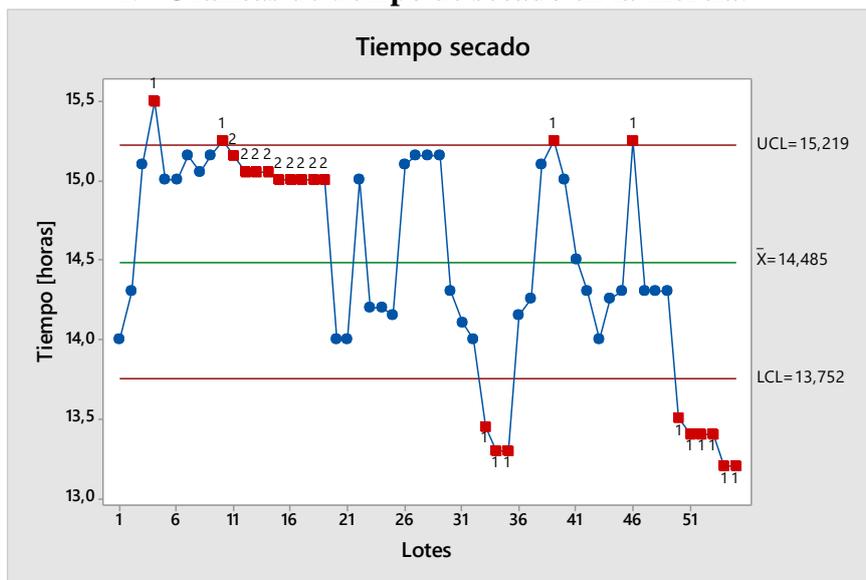


Figura 31. Gráfica Tiempo de secado

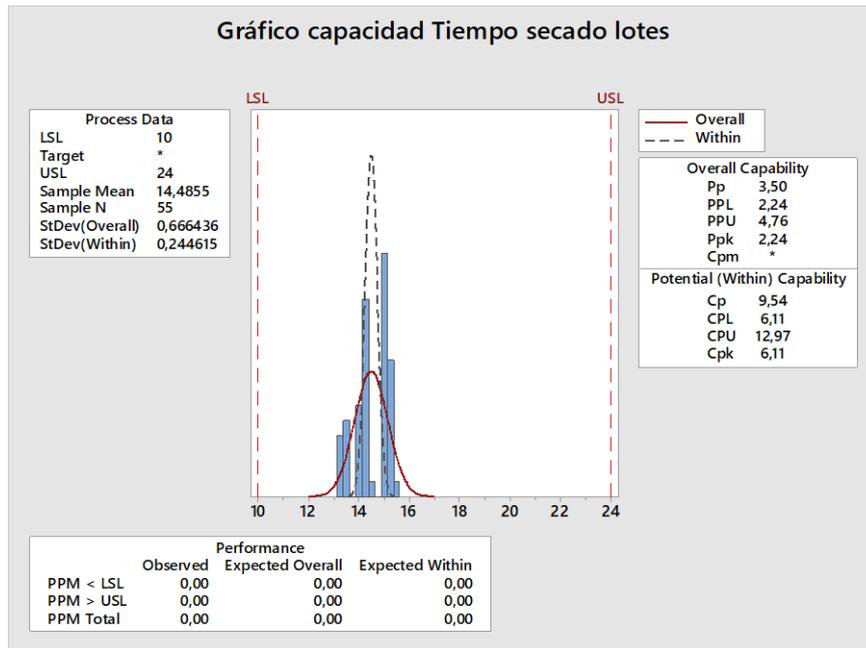


Figura 32. Gráfica de capacidad Tiempo de secado

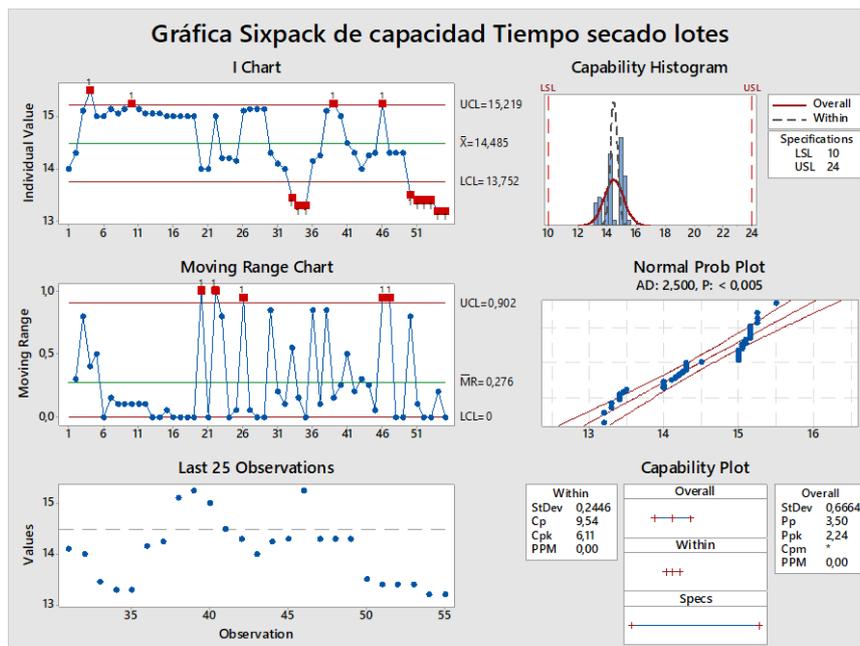


Figura 33. Gráfica Sixpack de capacidad Tiempo de secado

Gráficas de los parámetros de control de la compresión

Gráficas de dureza de compresión

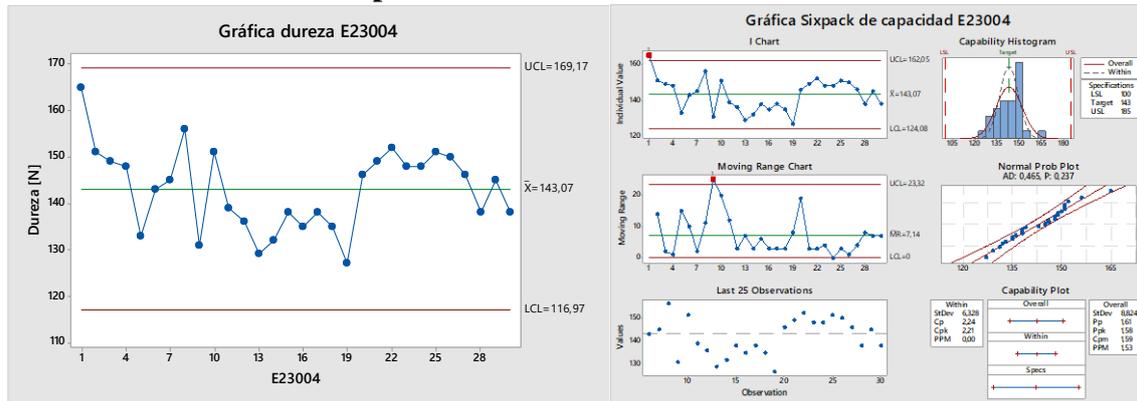


Figura 34. Gráfica de dureza en compresión lote E23004

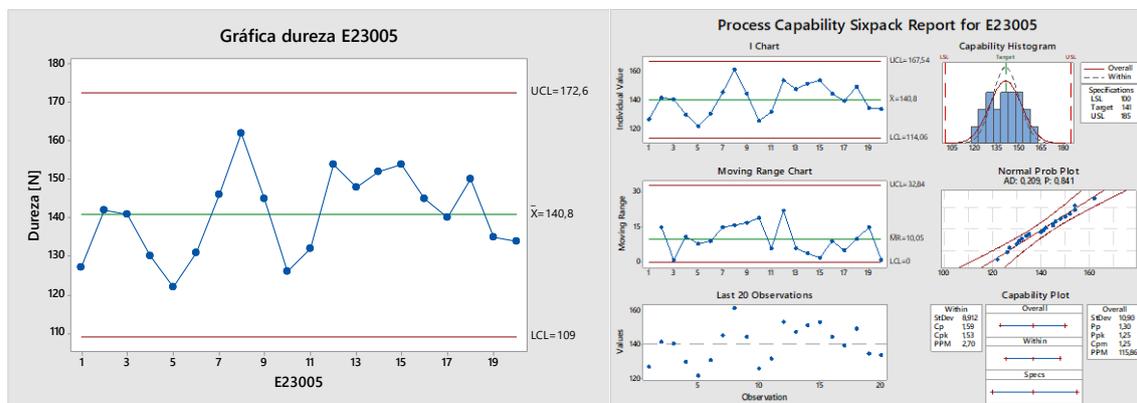


Figura 35. Gráfica de dureza en compresión lote E23005

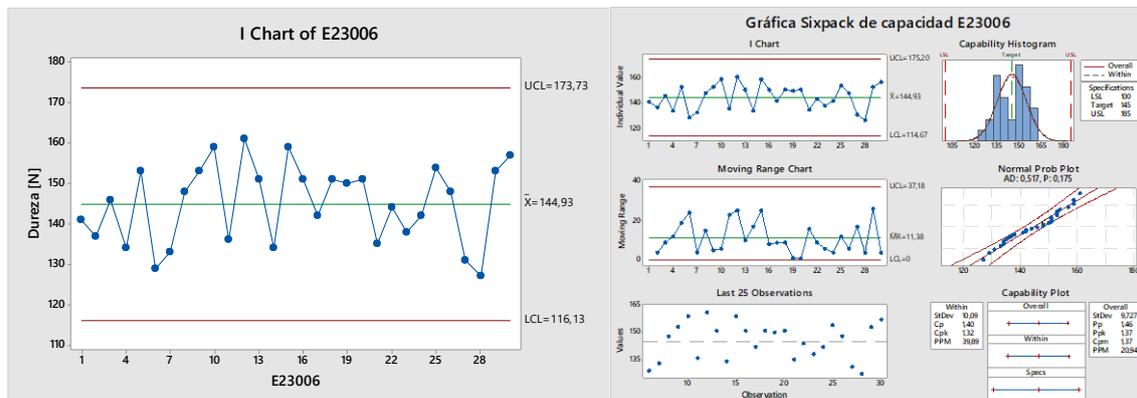


Figura N.23. Gráfica de dureza en compresión lote E2300

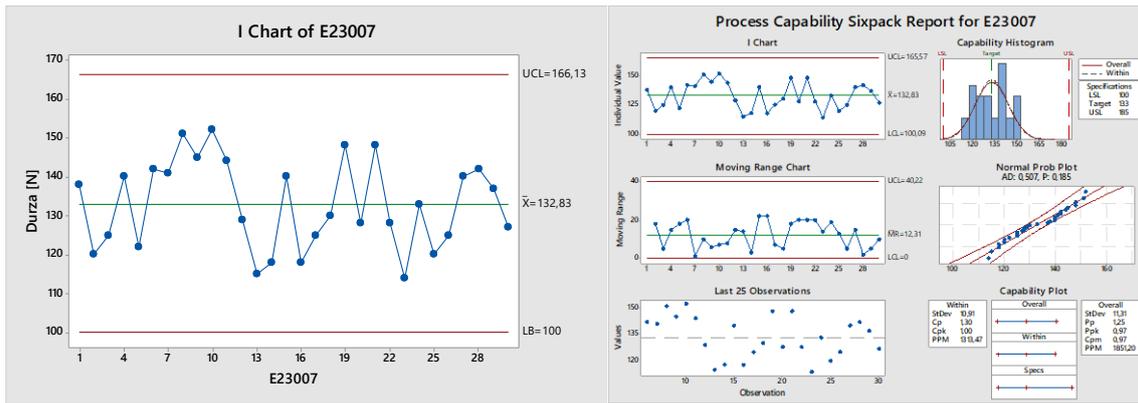


Figura 36. Gráfica de dureza en compresión lote E23007

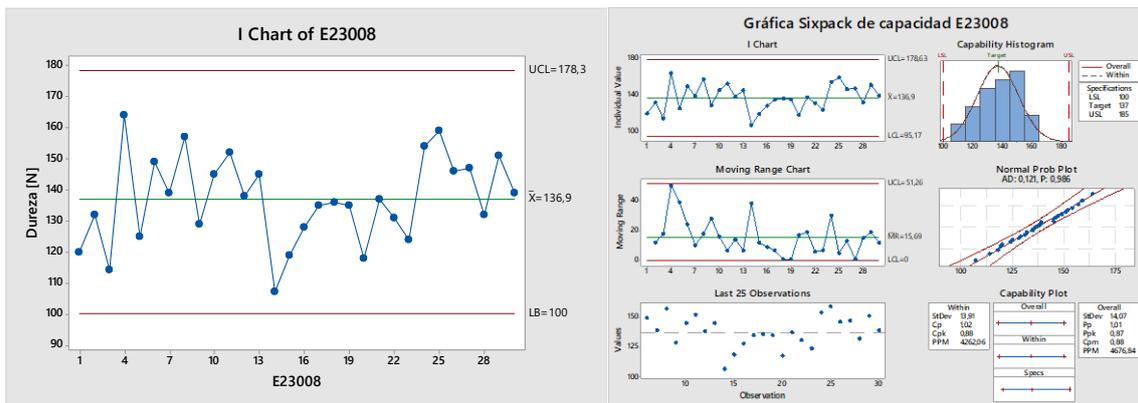


Figura 37. Gráfica de dureza en compresión lote E23008

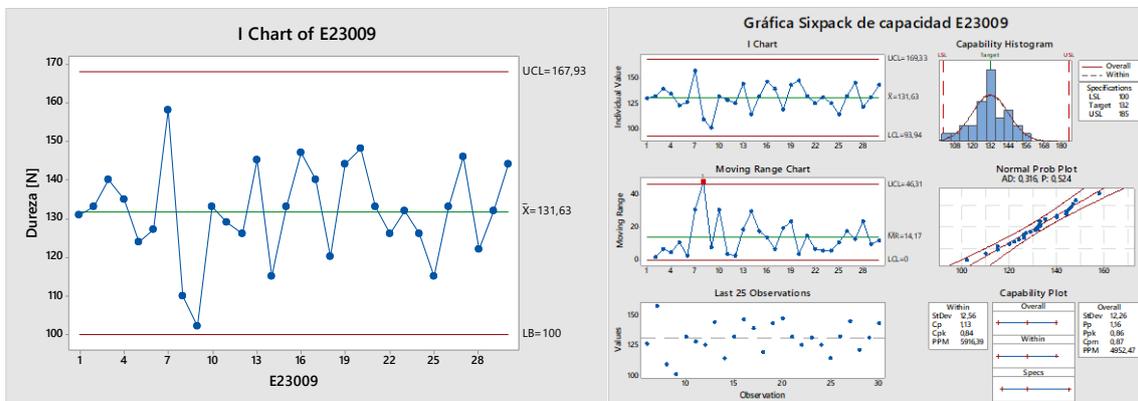


Figura 38. Gráfica de dureza en compresión lote E23009

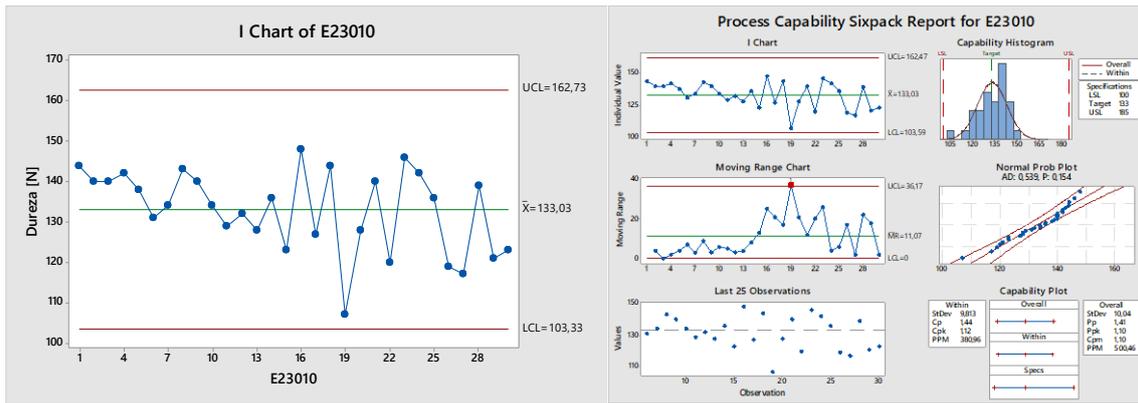


Figura 39. Gráfica de dureza en compresión lote E23010

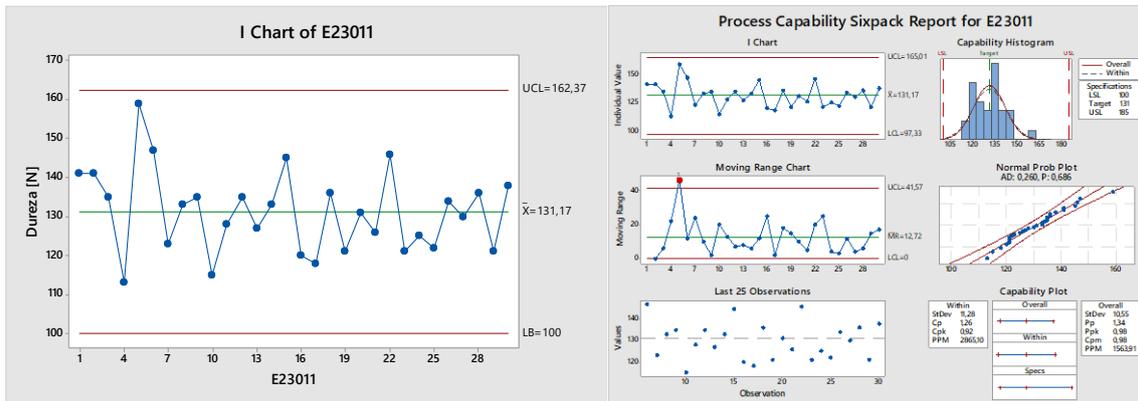


Figura 40. Gráfica de dureza en compresión lote E23011

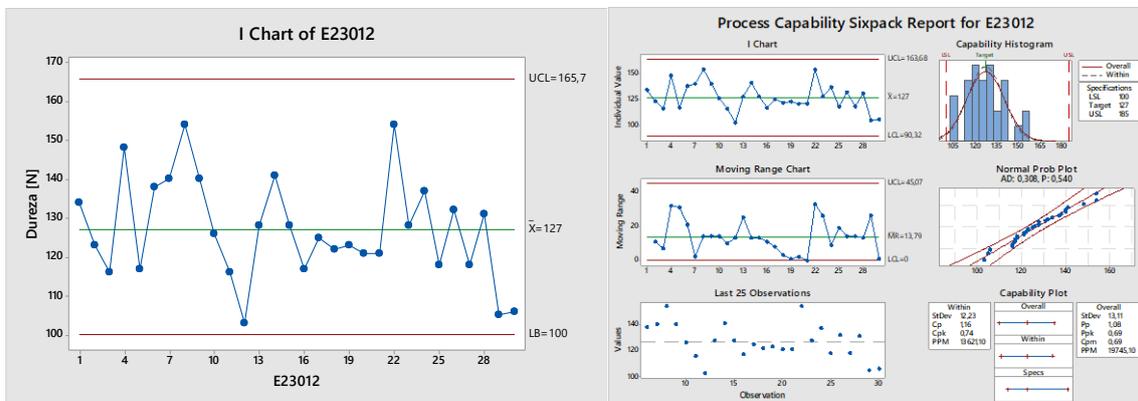


Figura 41. Gráfica de dureza en compresión lote E23012

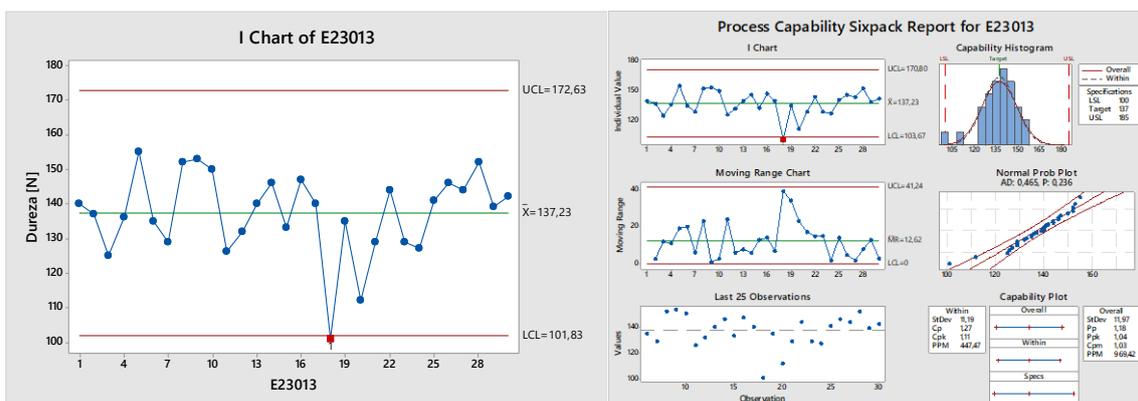


Figura 42. Gráfica de dureza en compresión lote E23013

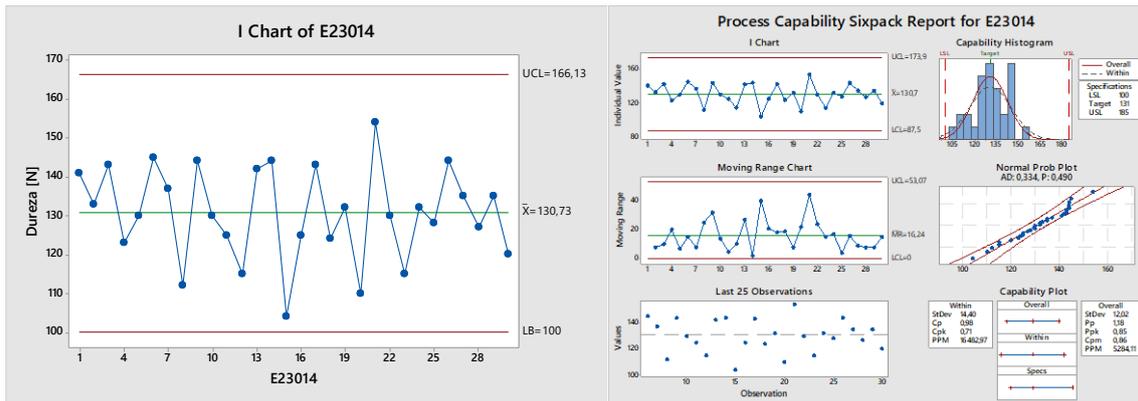


Figura 43. Gráfica de dureza en compresión lote E23014

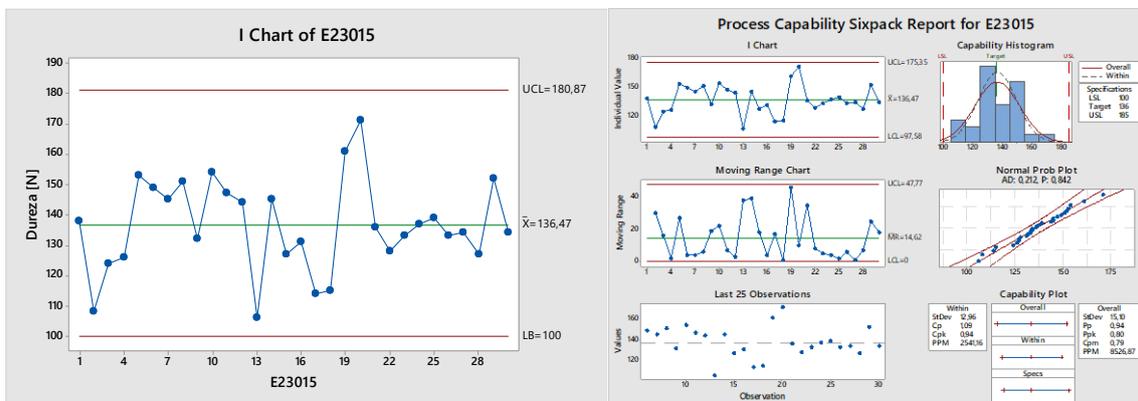


Figura 44. Gráfica de dureza en compresión lote E23015

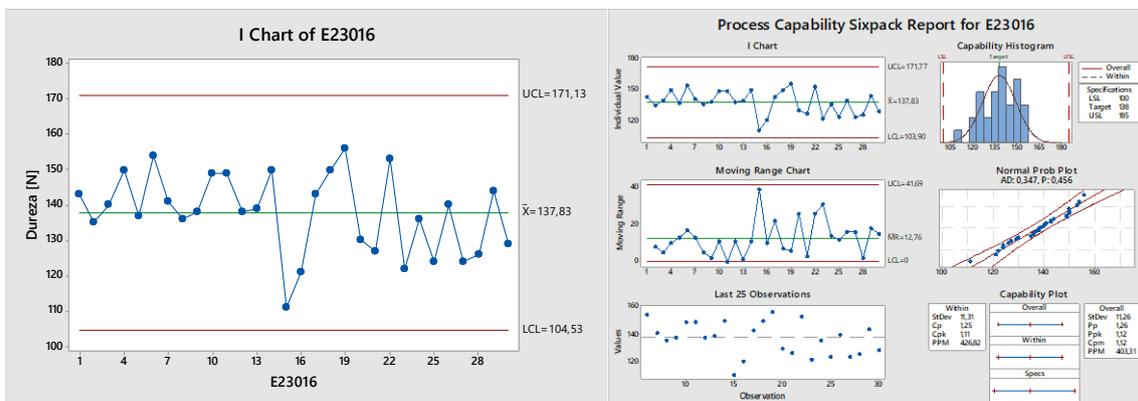


Figura 45. Gráfica de dureza en compresión lote E23016

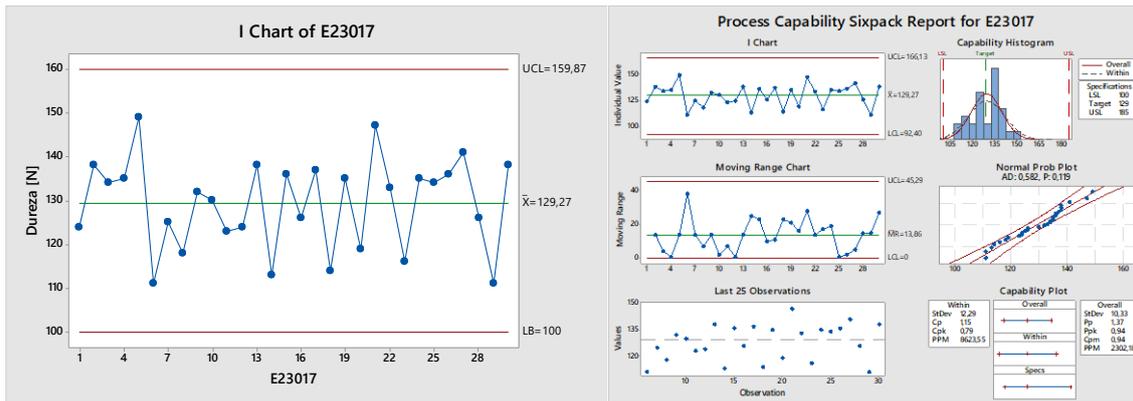


Figura 46. Gráfica de capacidad de dureza en compresión lote E23017

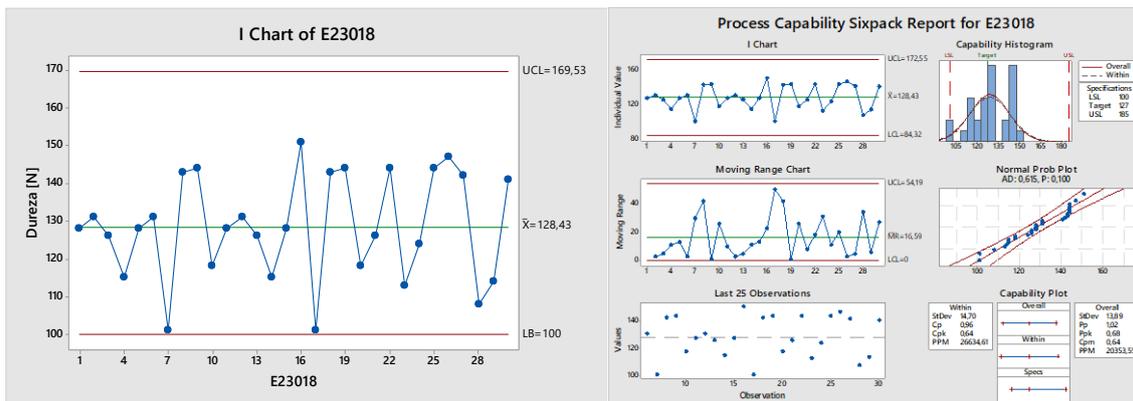


Figura 47. Gráfica de dureza en compresión lote E23018

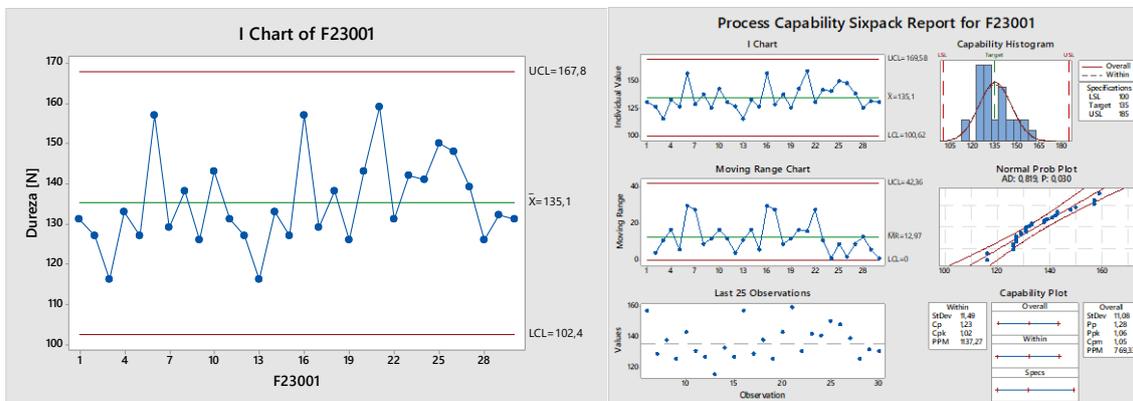


Figura 48. Gráfica de dureza en compresión lote F23001

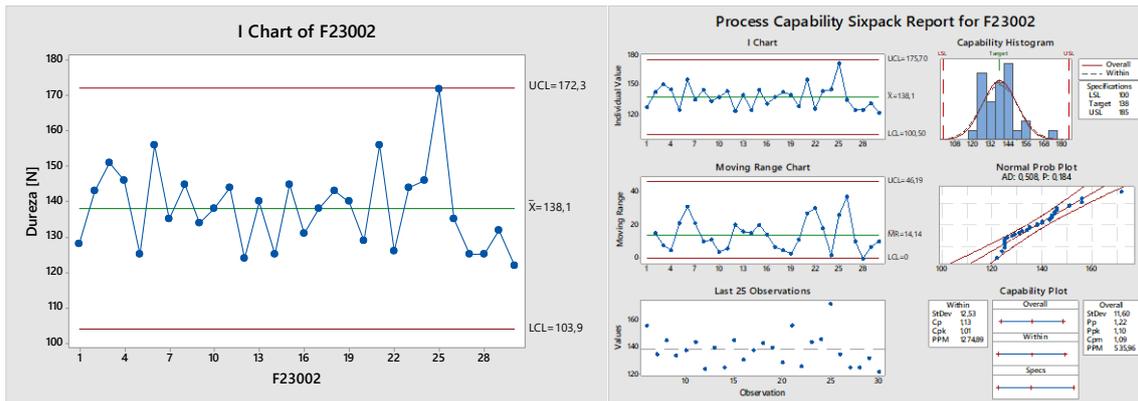


Figura 49. Gráfica de dureza en compresión lote F23002

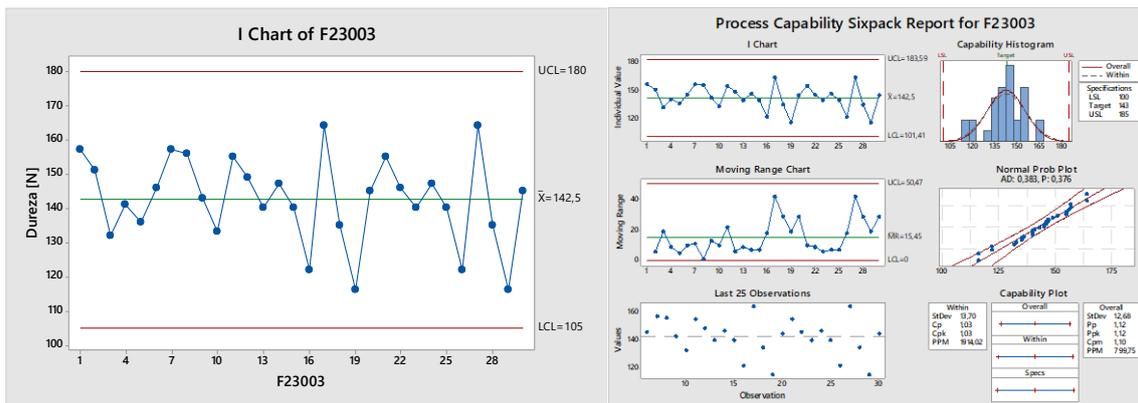


Figura 50. Gráfica de dureza en compresión lote F23003

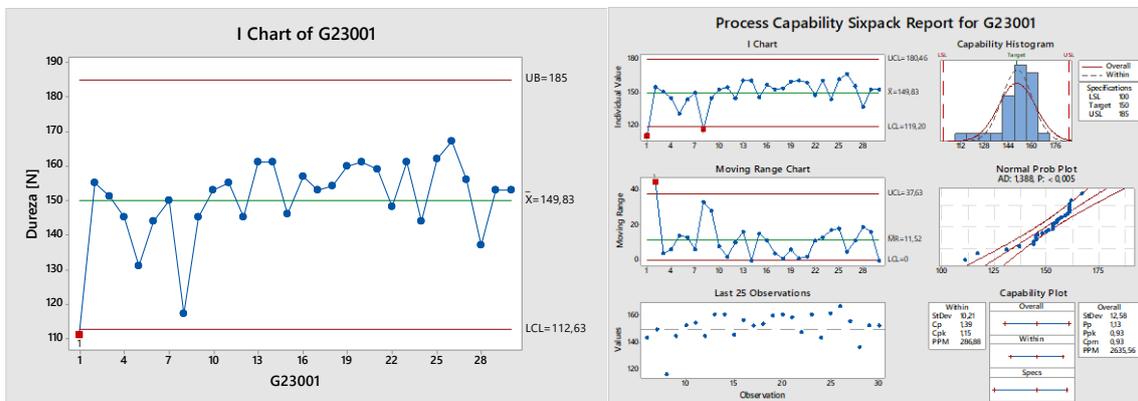


Figura 51. Gráfica de dureza en compresión lote G23001

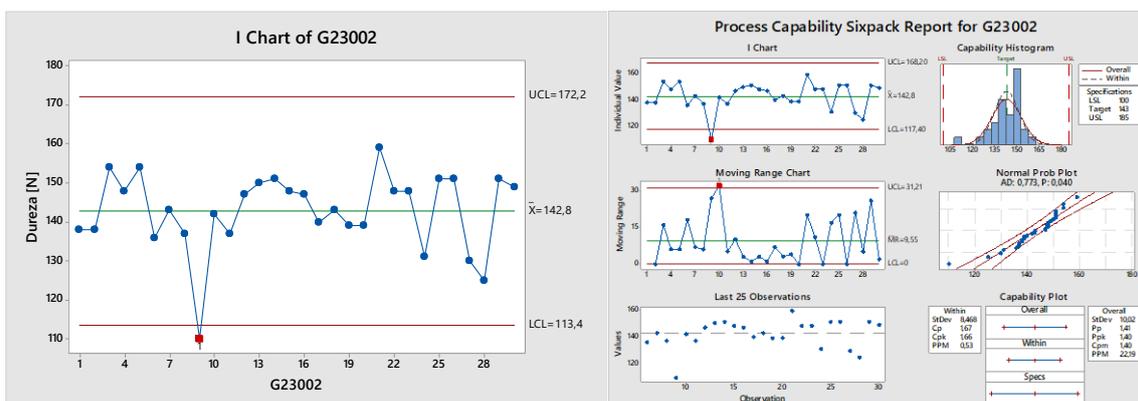


Figura 52. Gráfica de dureza en compresión lote G23002

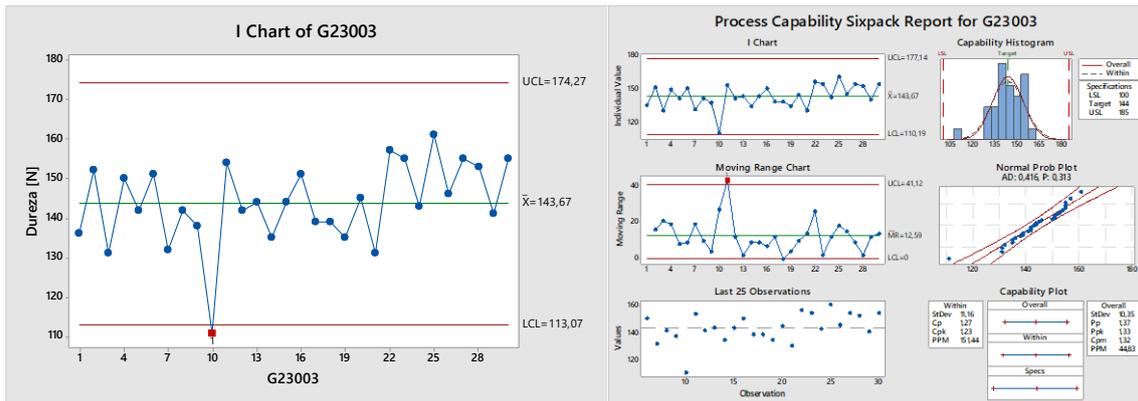


Figura 53. Gráfica de dureza en compresión lote G23003

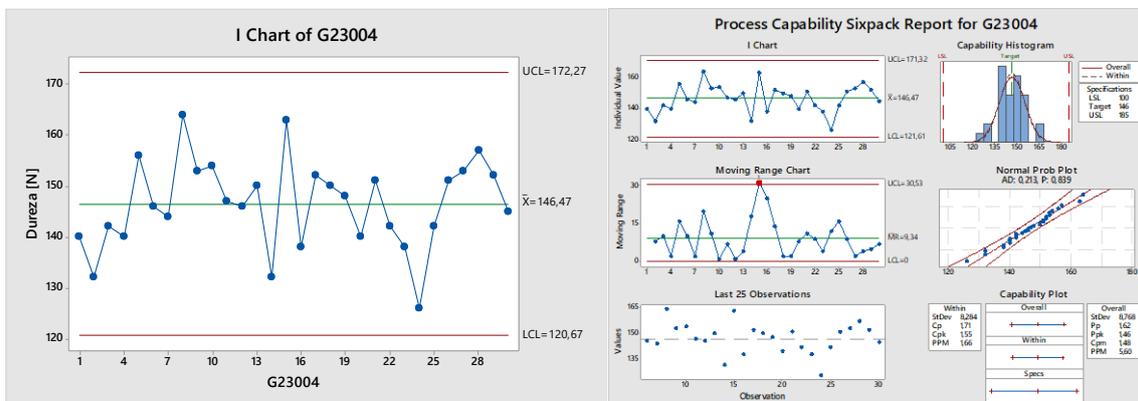


Figura 53. Gráfica de dureza en compresión lote G23004

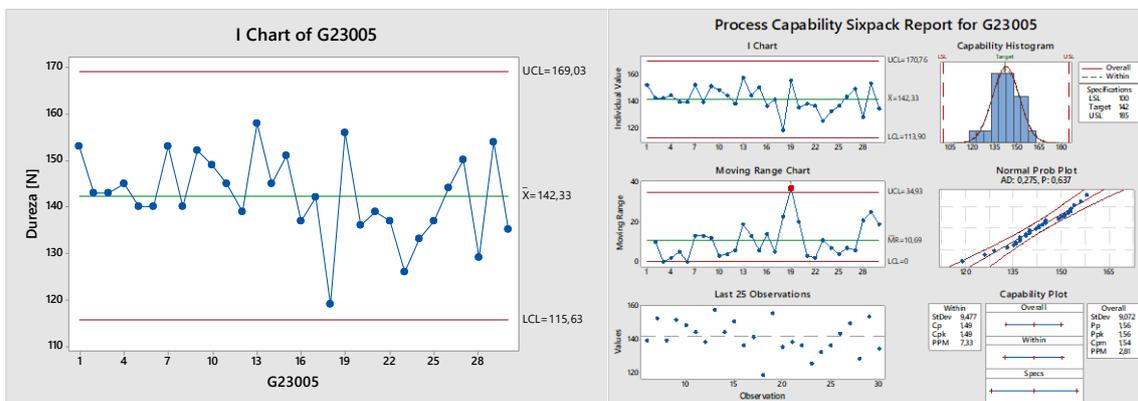


Figura 54. Gráfica de dureza en compresión lote G23005

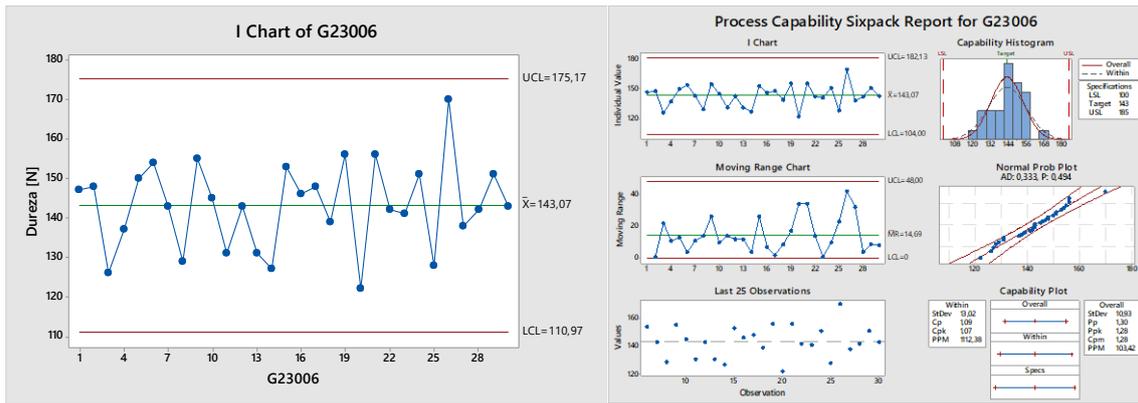


Figura 55. Gráfica de dureza en compresión lote G23006

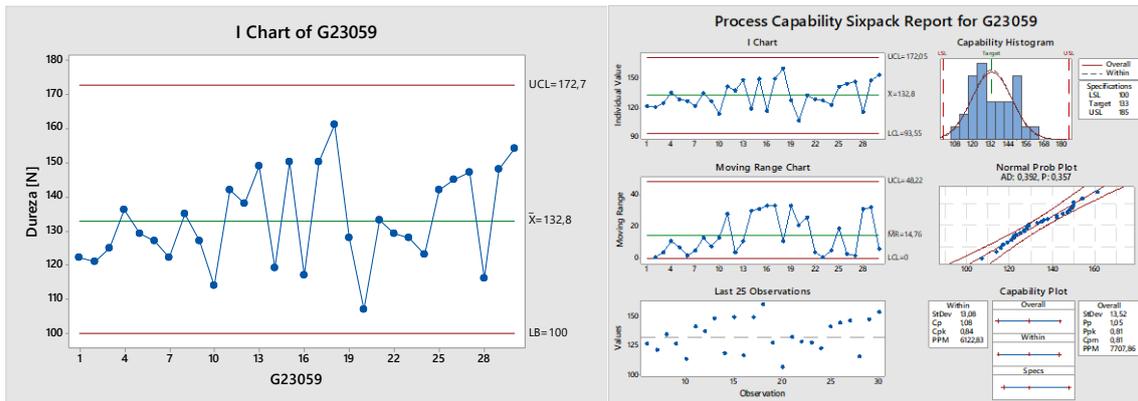


Figura 56. Gráfica de dureza en compresión lote G23059

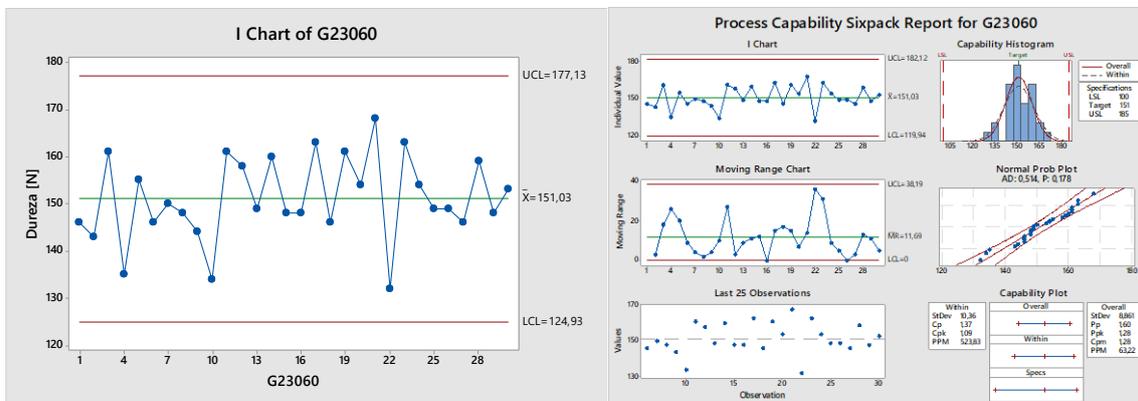


Figura 57. Gráfica de dureza en compresión lote G23060

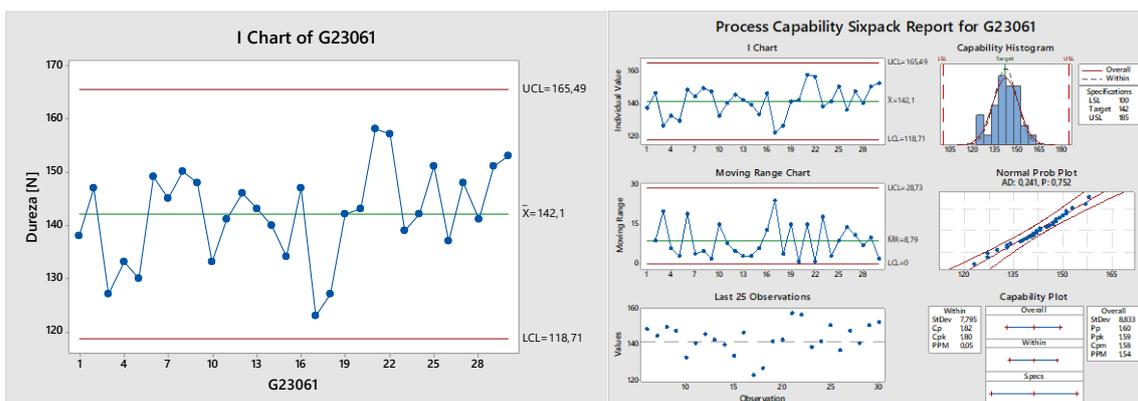


Figura 58. Gráfica de dureza en compresión lote G23061

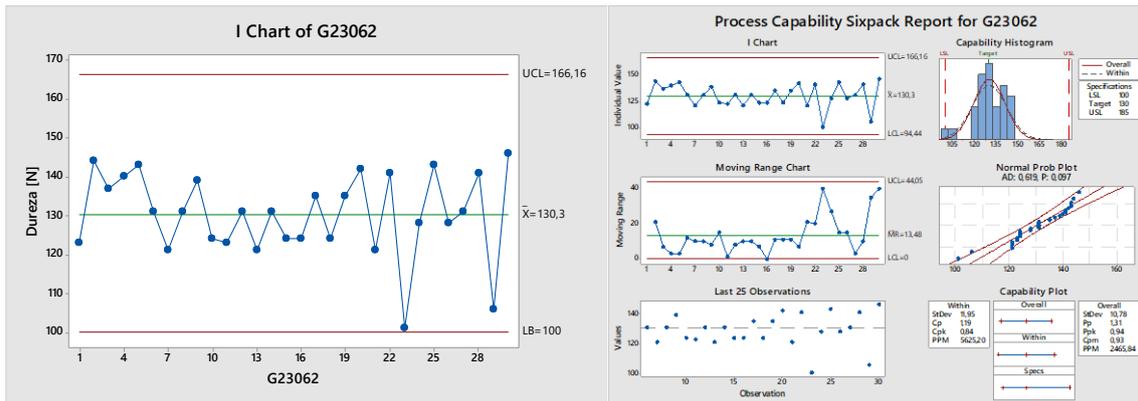


Figura 59. Gráfica de dureza en compresión lote G23062

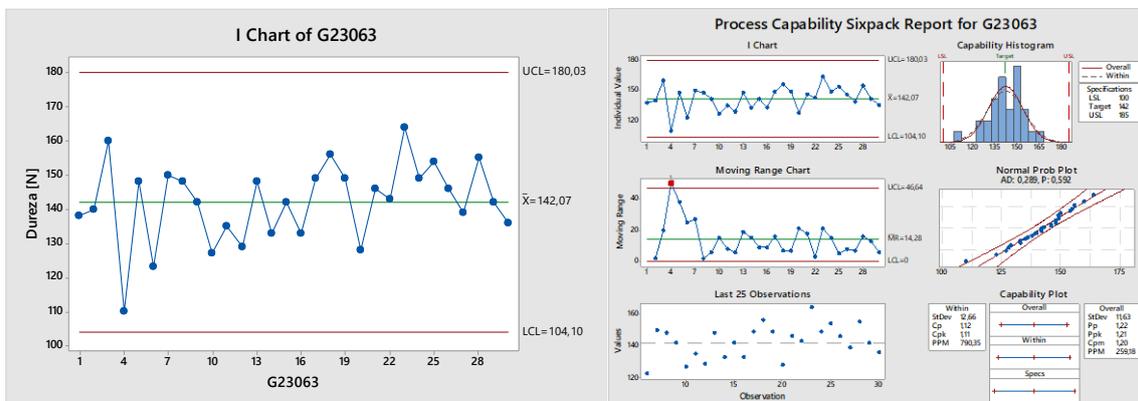


Figura 60. Gráfica de dureza en compresión lote G23063

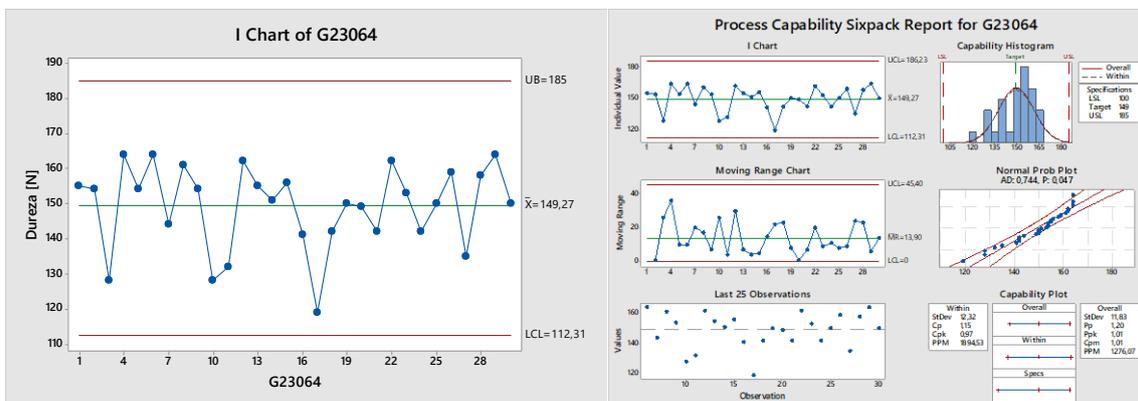


Figura 61. Gráfica de dureza en compresión lote G23064

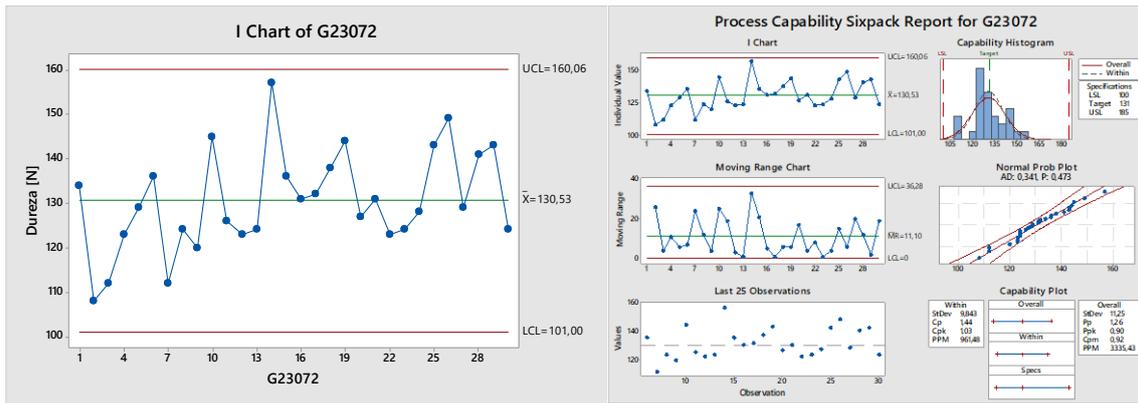


Figura 62. Gráfica de dureza en compresión lote G23072

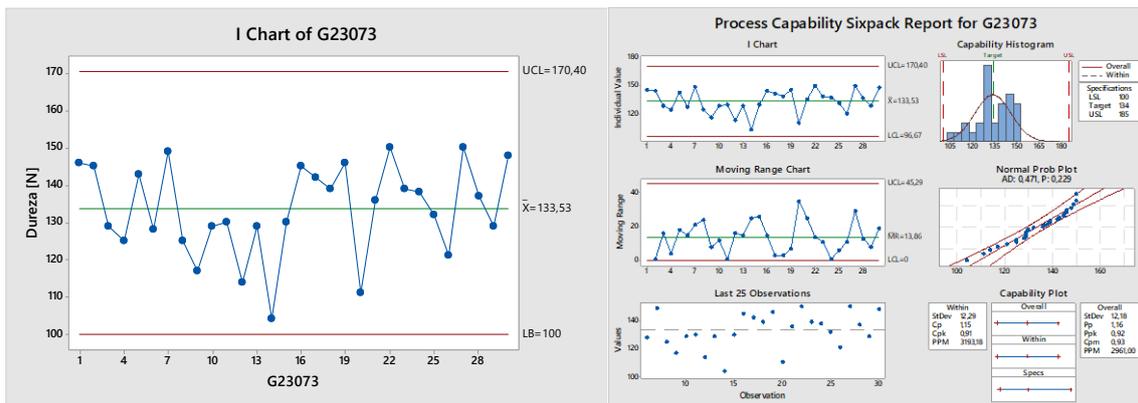


Figura 63. Gráfica de dureza en compresión lote G23073

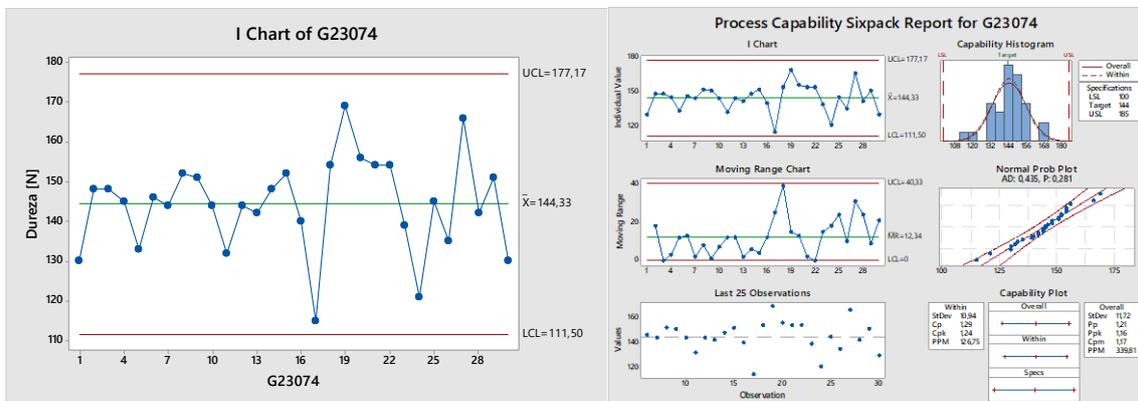


Figura 64. Gráfica de dureza en compresión lote G23074

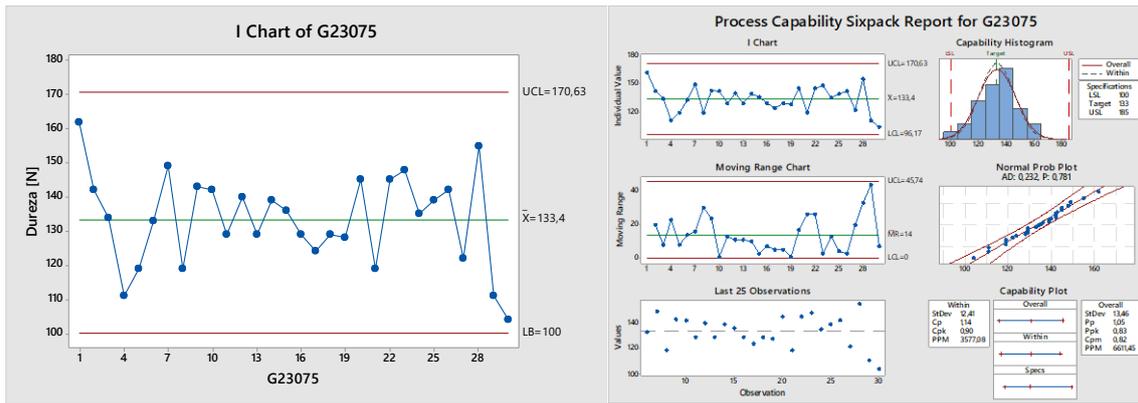


Figura 65. Gráfica de dureza en compresión lote G23075

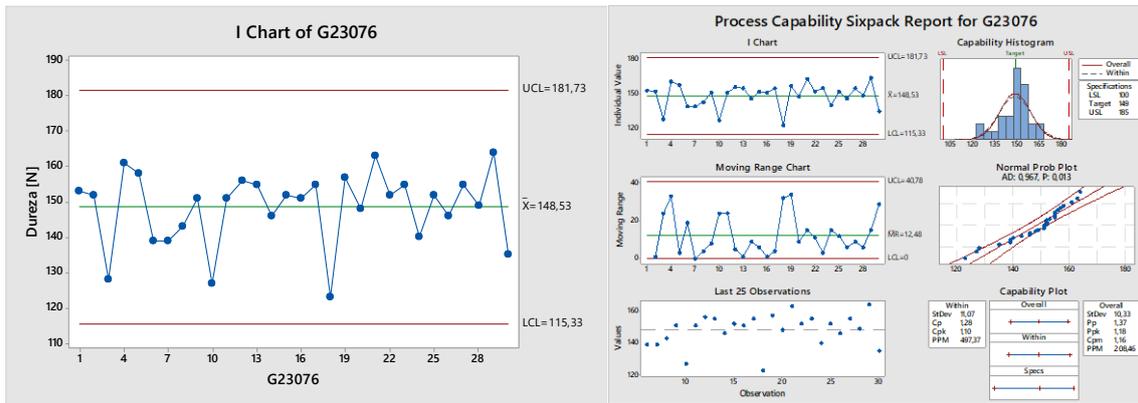


Figura 66. Gráfica de dureza en compresión lote G23076

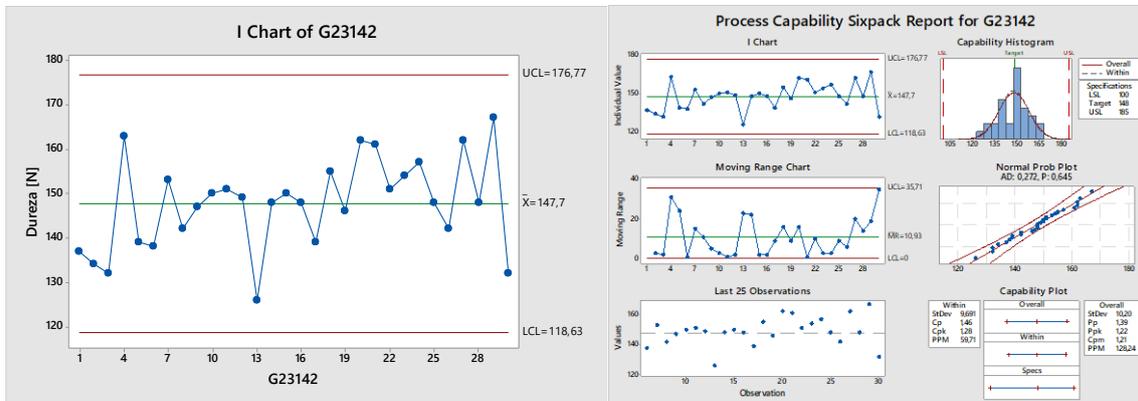


Figura 67. Gráfica de dureza en compresión lote G23142

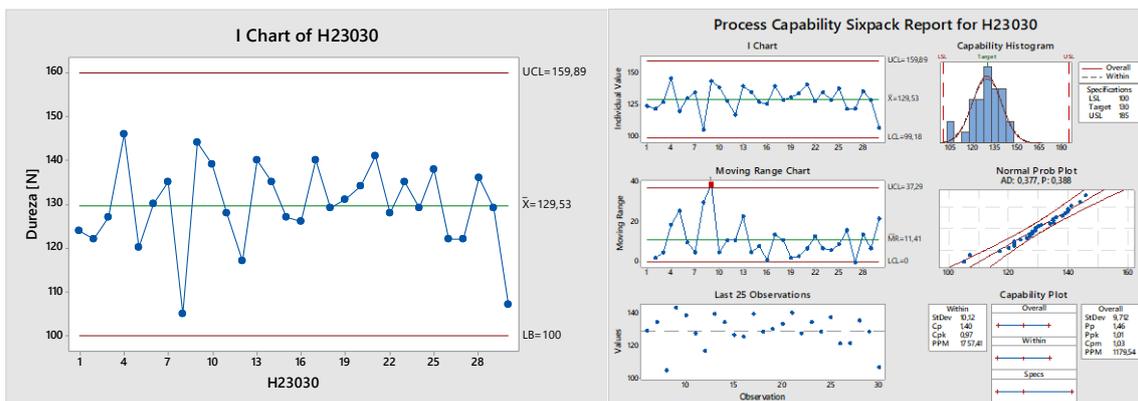


Figura 68. Gráfica de dureza en compresión lote H23030

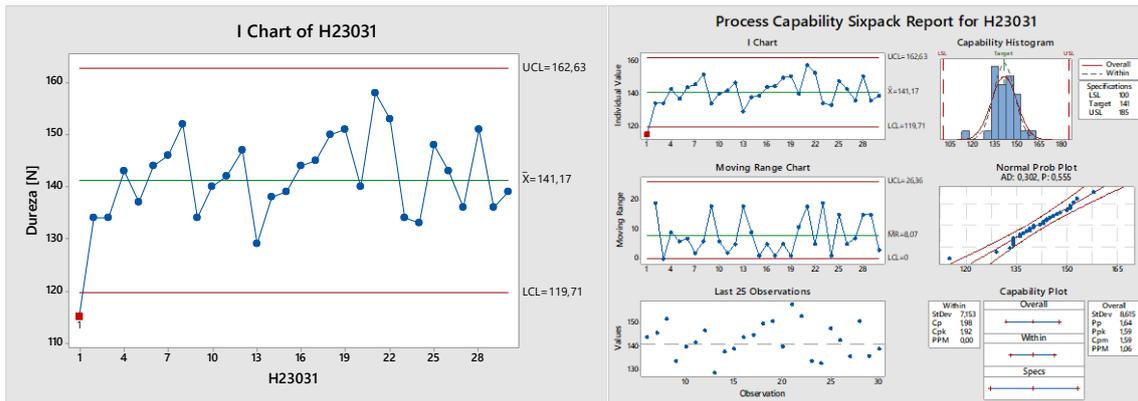


Figura 69. Gráfica de dureza en compresión lote H23031

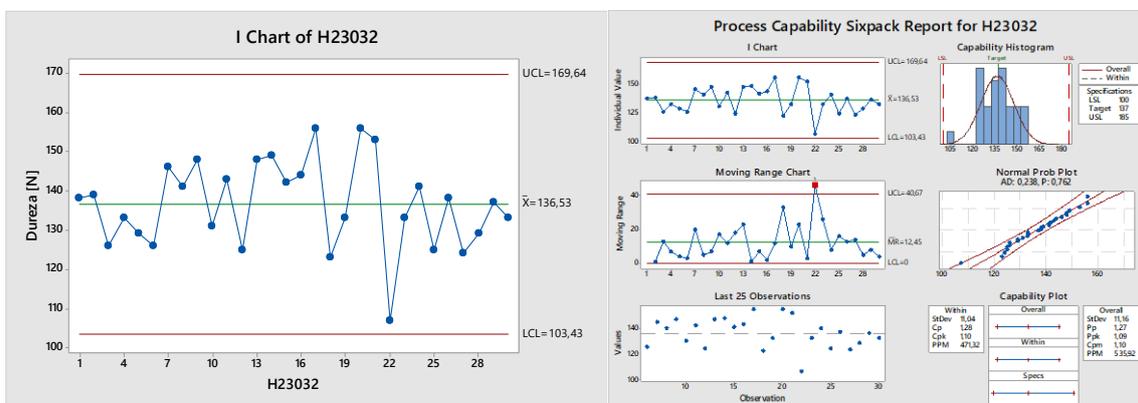


Figura 70. Gráfica de dureza en compresión lote H23032

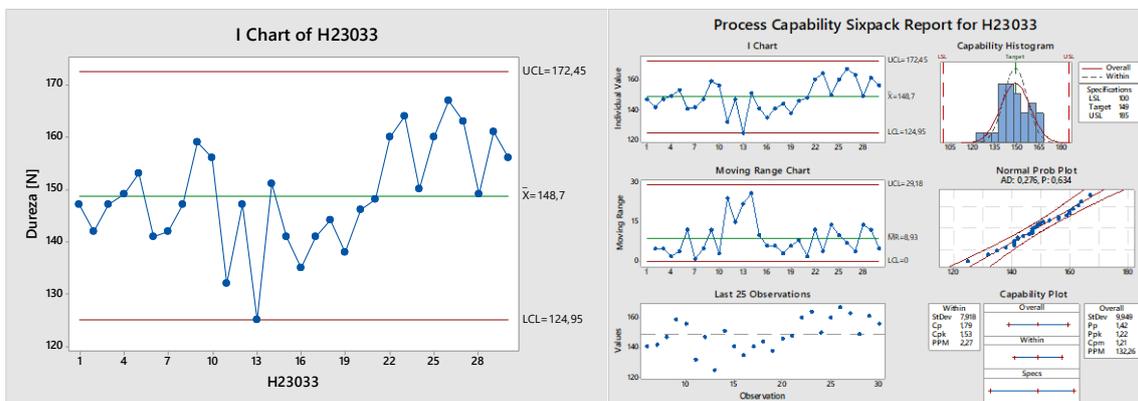


Figura 71. Gráfica de dureza en compresión lote H23033

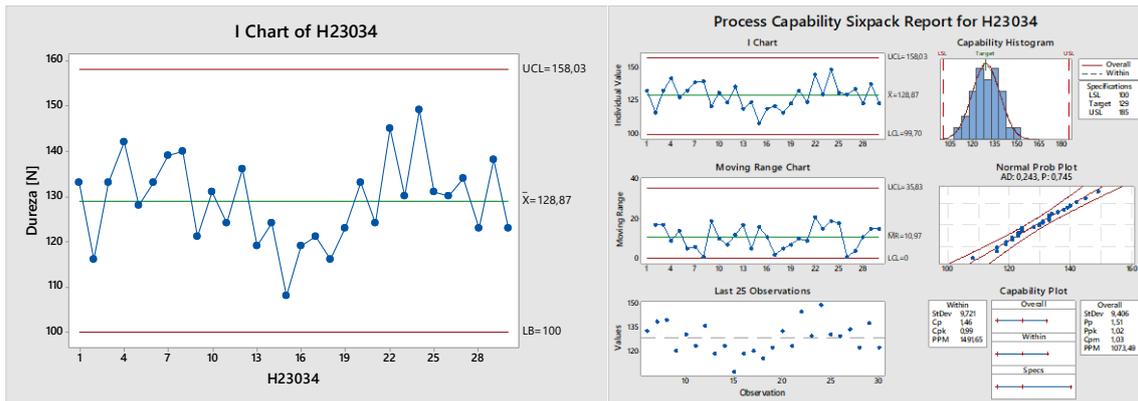


Figura 72. Gráfica de dureza en compresión lote H23034

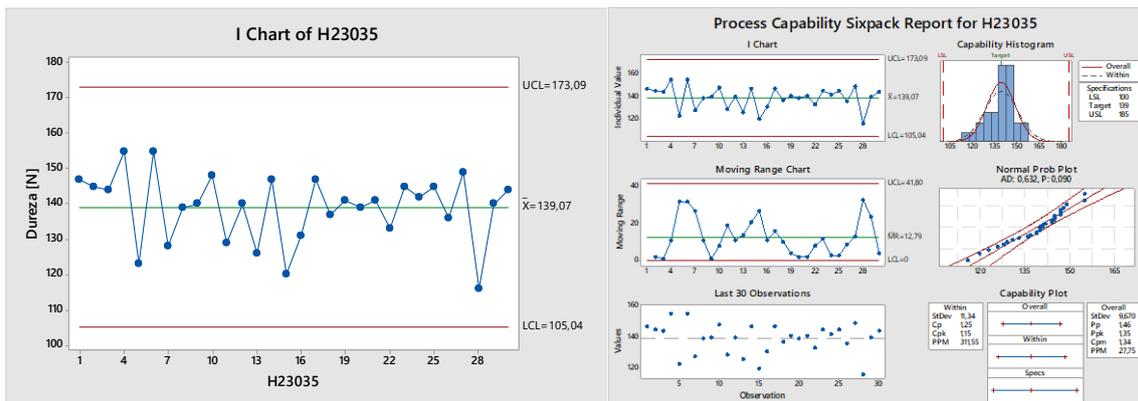


Figura 73. Gráfica de dureza en compresión lote H23035

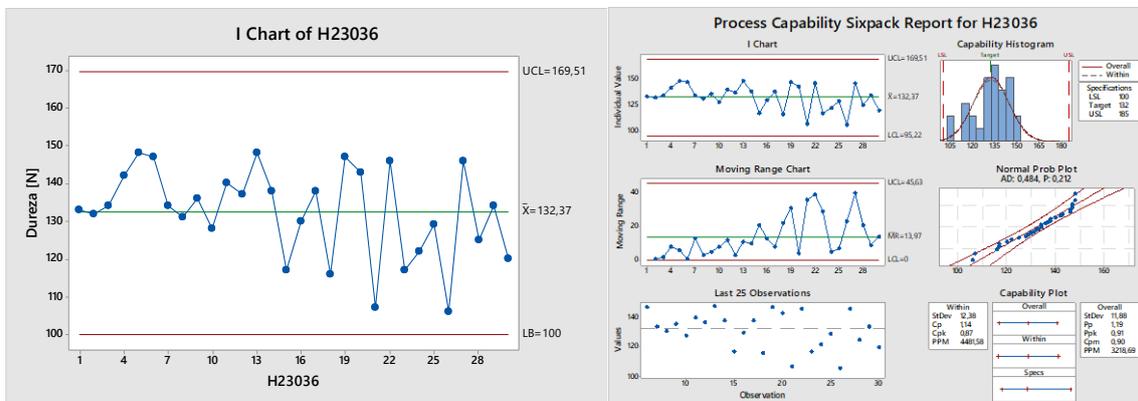


Figura 74. Gráfica de dureza en compresión lote H23036

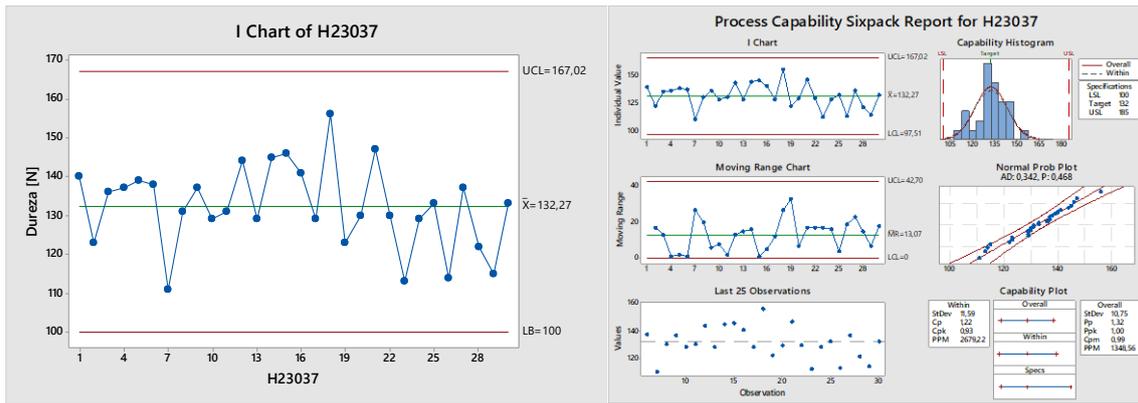


Figura 75. Gráfica de dureza en compresión lote H23037

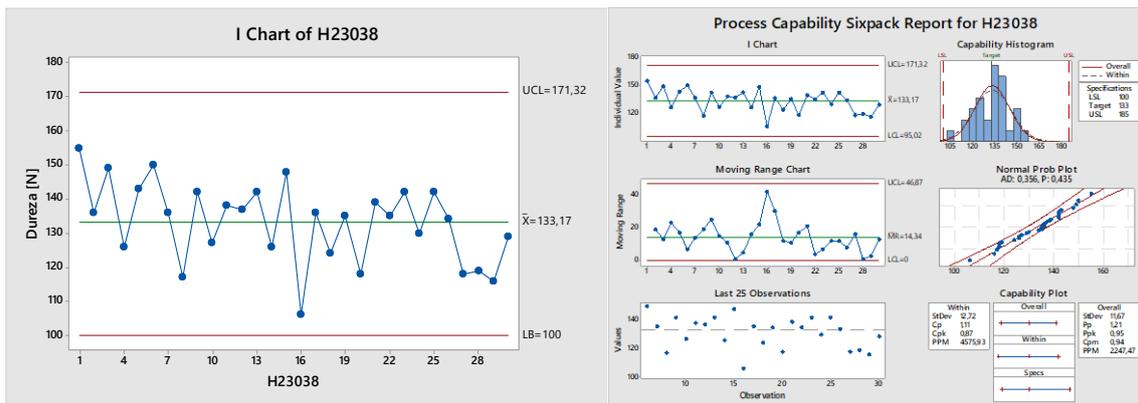


Figura 76. Gráfica de dureza en compresión lote H23038

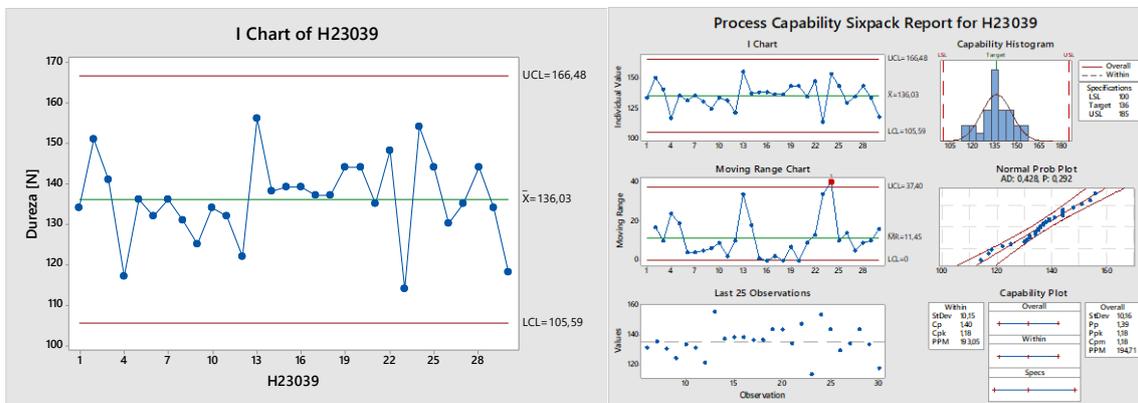


Figura 77. Gráfica de dureza en compresión lote H23039

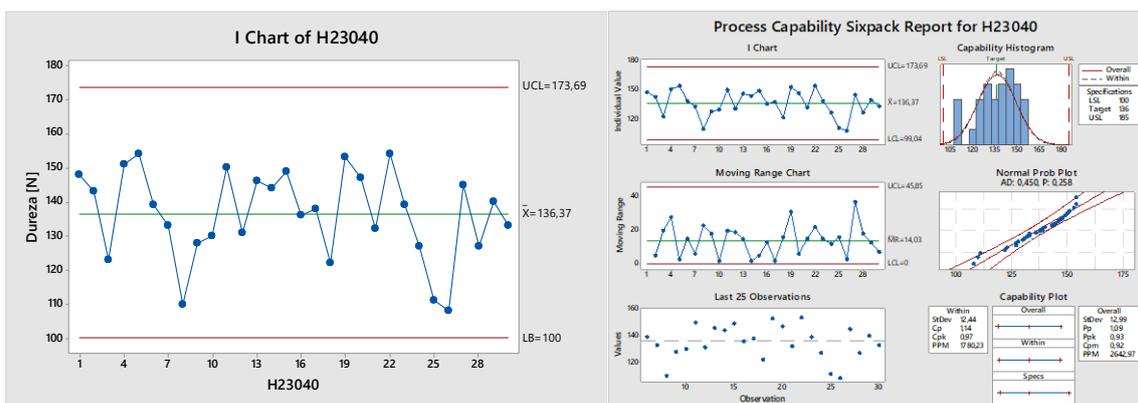


Figura 78. Gráfica de dureza en compresión lote H23041

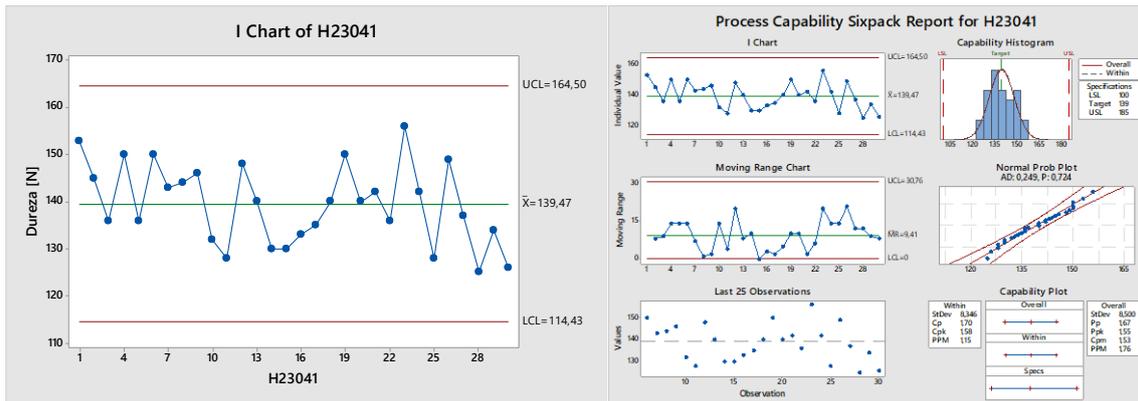


Figura 79. Gráfica de dureza en compresión lote H23041

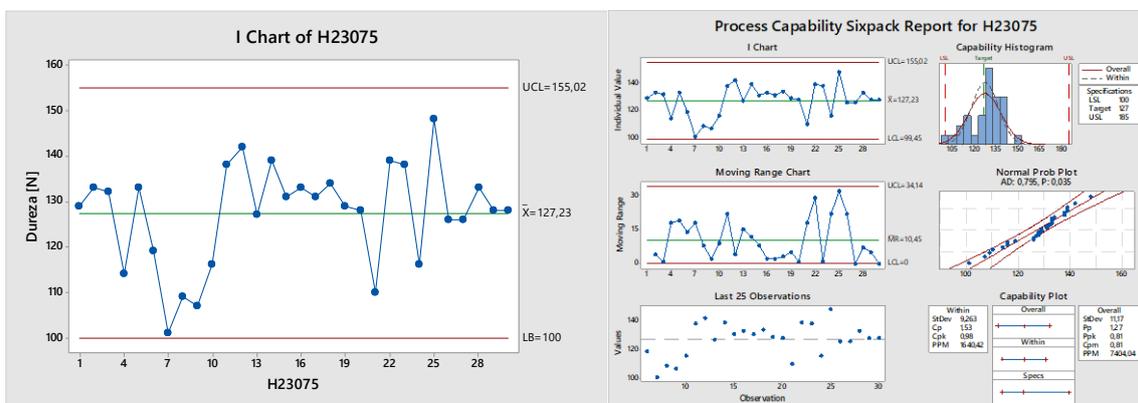


Figura 80. Gráfica de dureza en compresión lote H23075

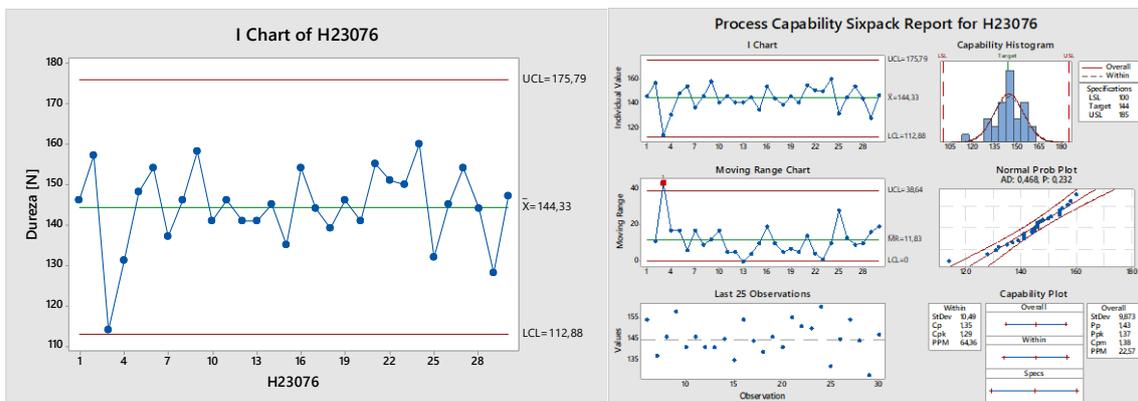


Figura 81. Gráfica de dureza en compresión lote H23076

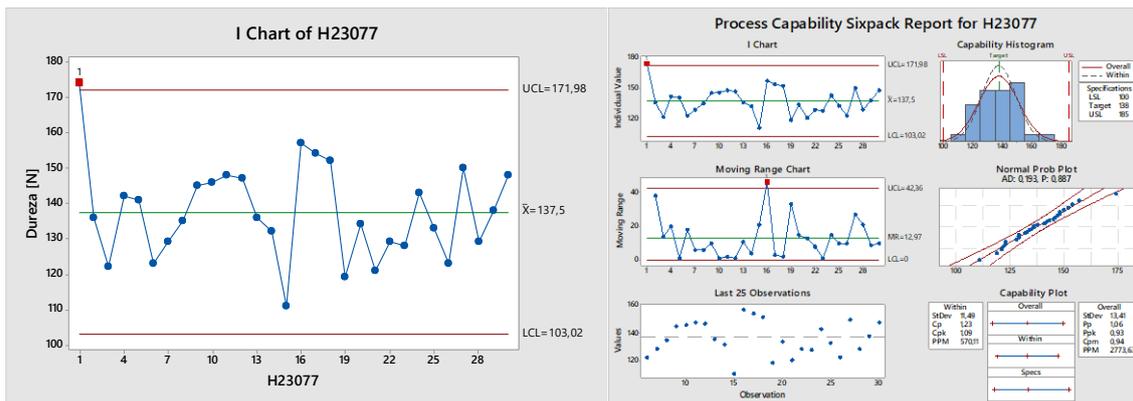


Figura 82. Gráfica de dureza en compresión lote H23077

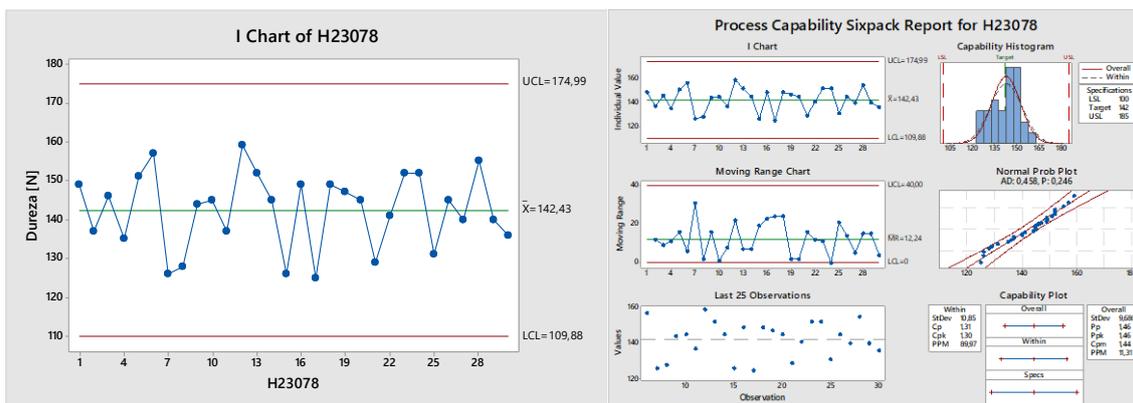


Figura 83. Gráfica de dureza en compresión lote H23078

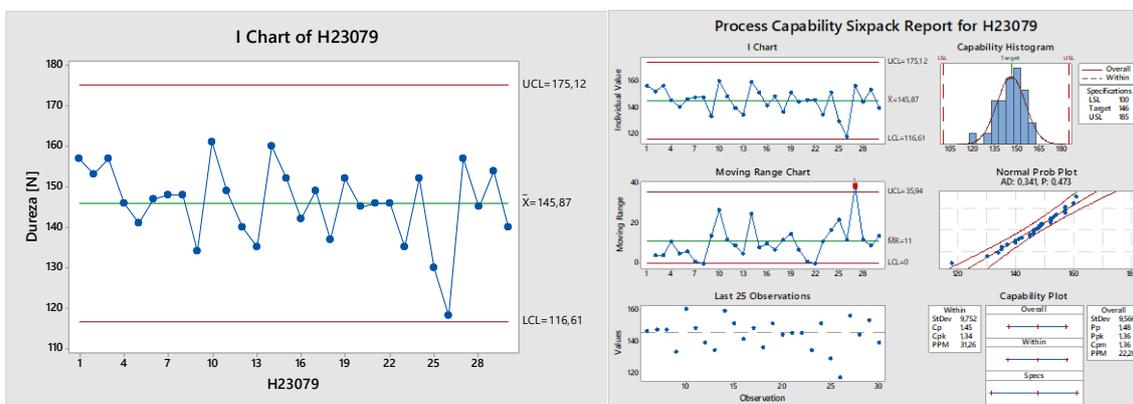


Figura 84. Gráfica de dureza en compresión lote H23079

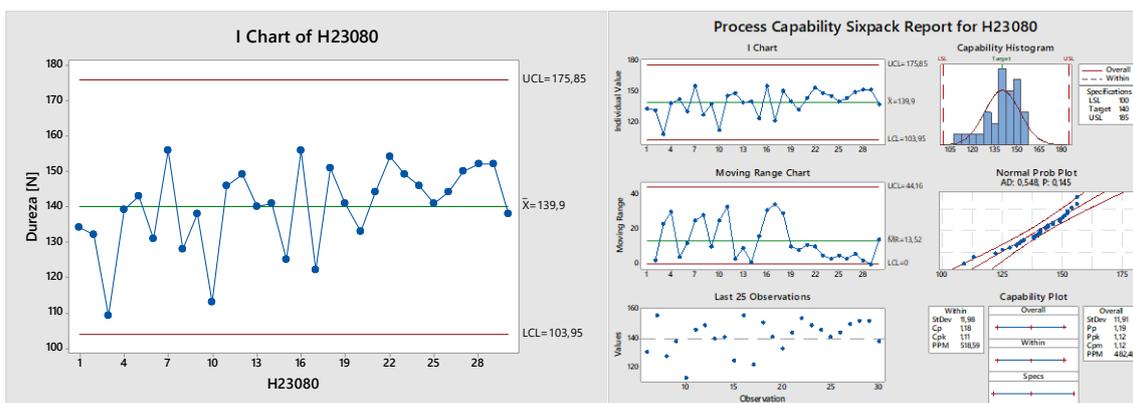


Figura 85. Gráfica de dureza en compresión lote H23080

Gráficas del parámetro de control de espesor de compresión.

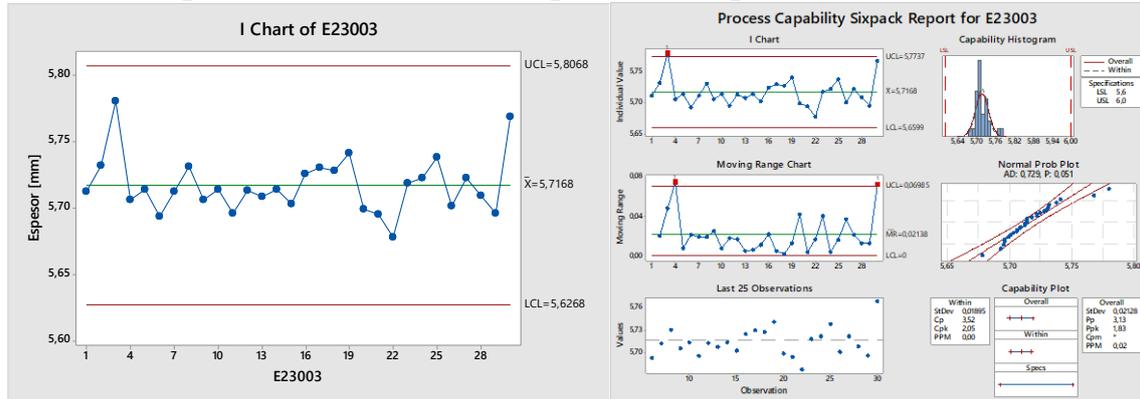


Figura 86. Gráfica de espesor en compresión lote E23003

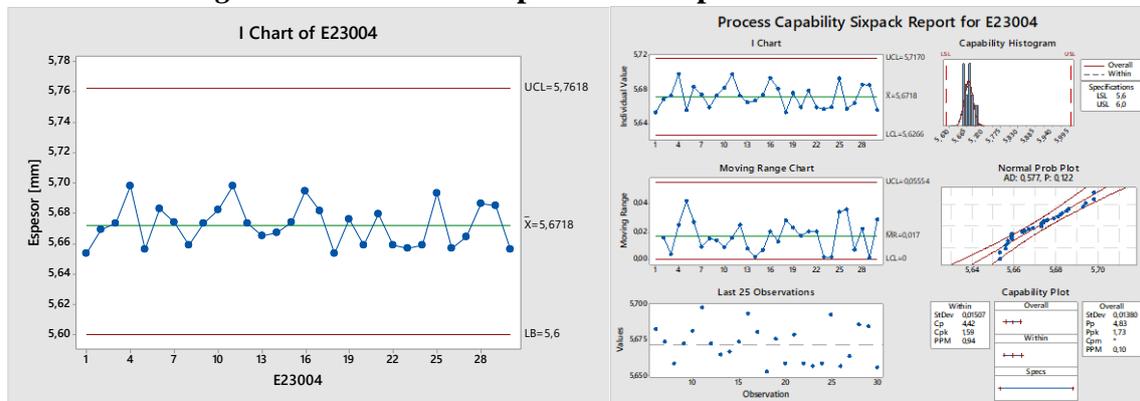


Figura 87. Gráfica de espesor en compresión lote E23004

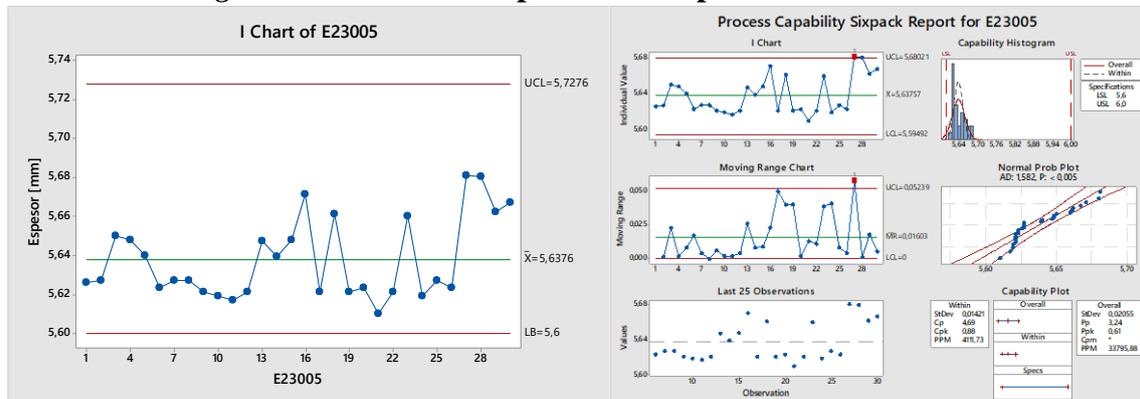


Figura 88. Gráfica de espesor en compresión lote E23005

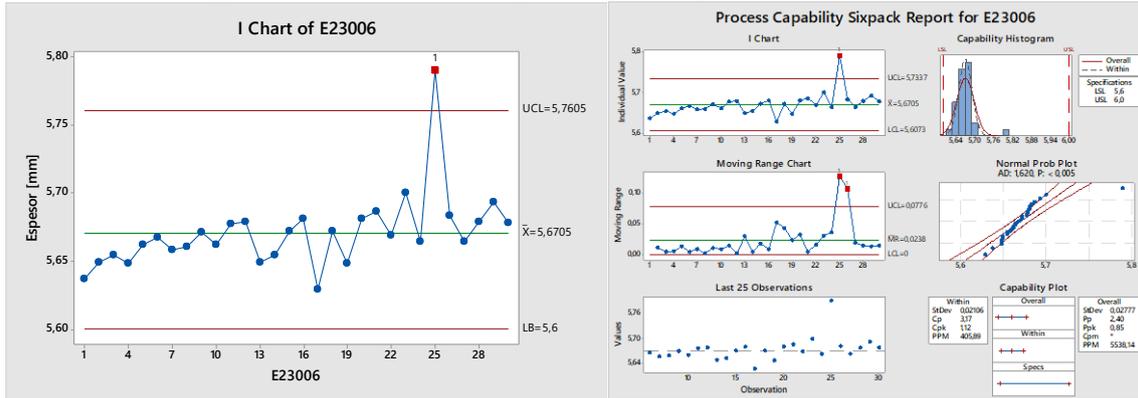


Figura 89. Gráfica de espesor en compresión lote E23006

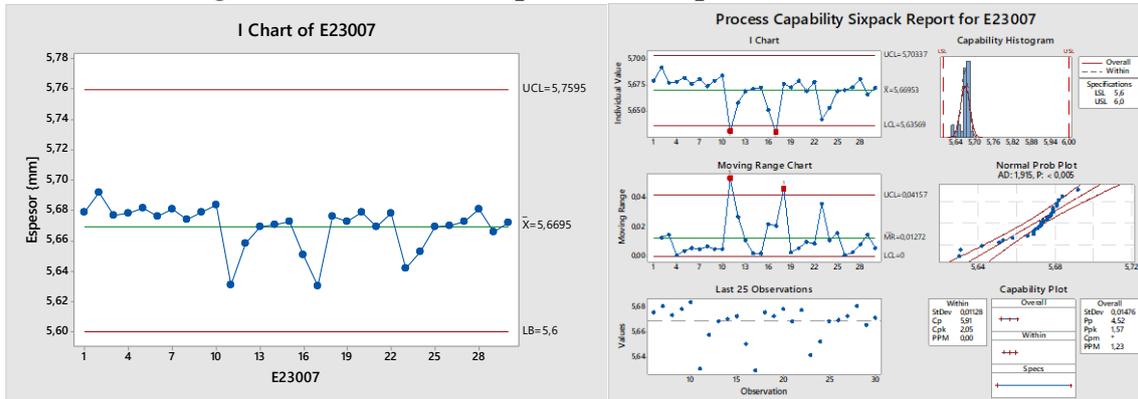


Figura 90. Gráfica de espesor en compresión lote E23007

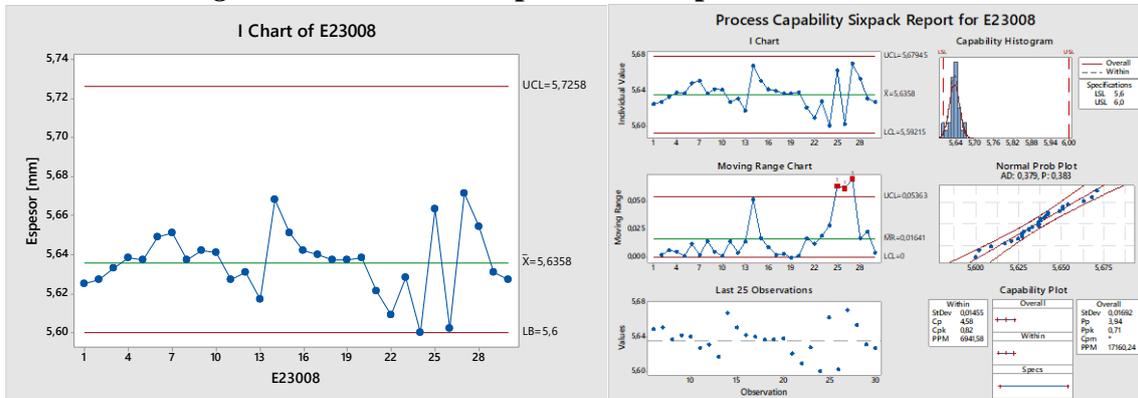


Figura 91. Gráfica de espesor en compresión lote E23008

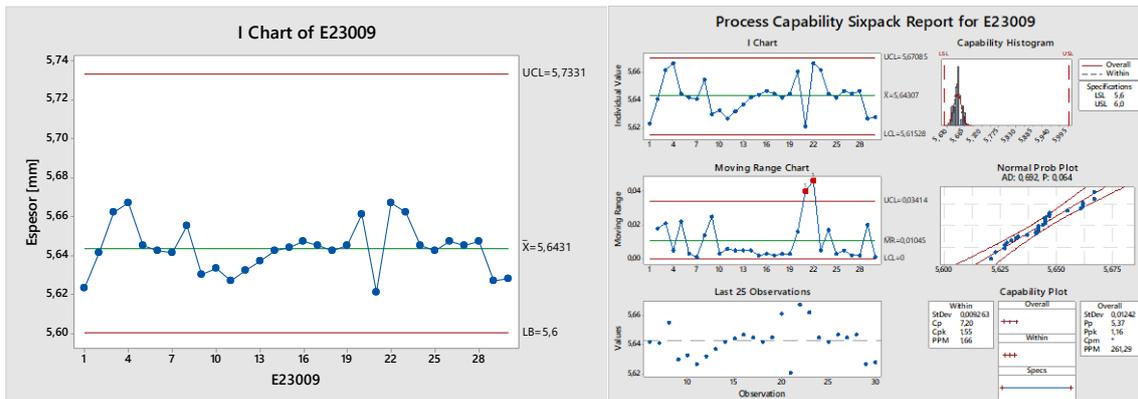


Figura 92. Gráfica de espesor en compresión lote E23009

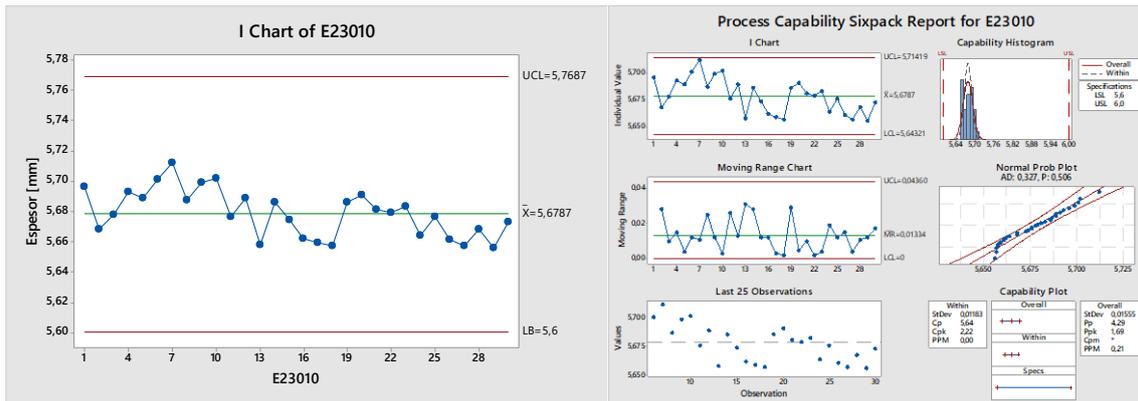


Figura 93. Gráfica de espesor en compresión lote E23010

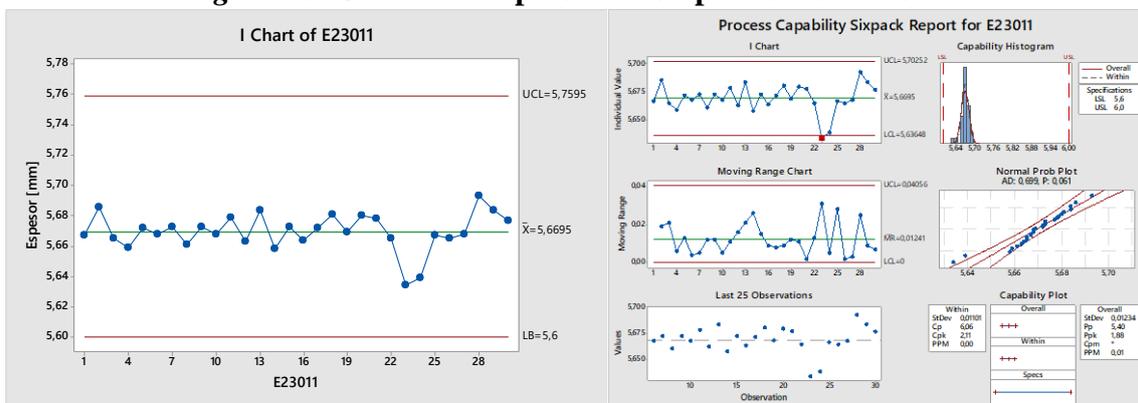


Figura 94. Gráfica de espesor en compresión lote E23011

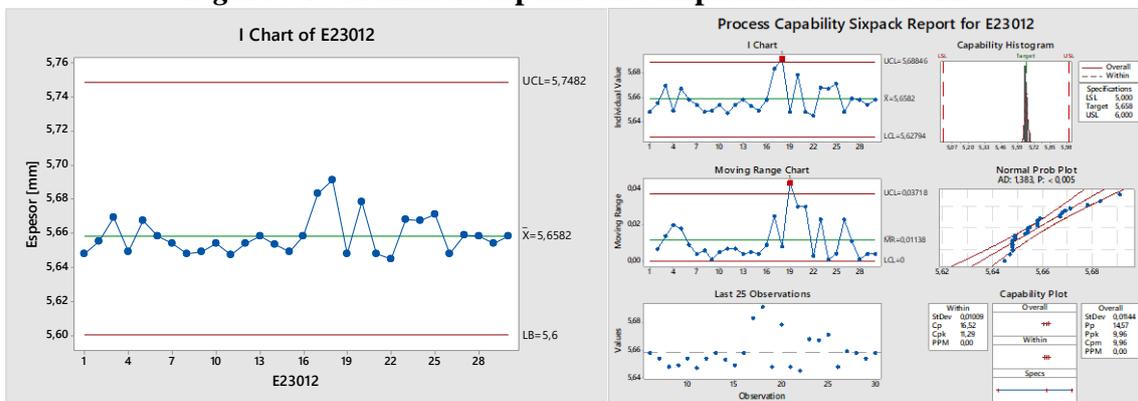


Figura 95. Gráfica de espesor en compresión lote E23012

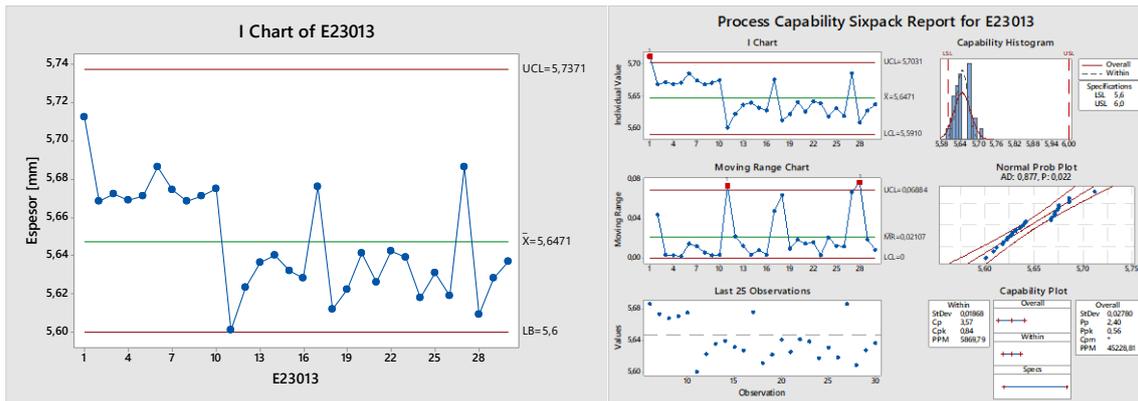


Figura 96. Gráfica de espesor en compresión lote E23013

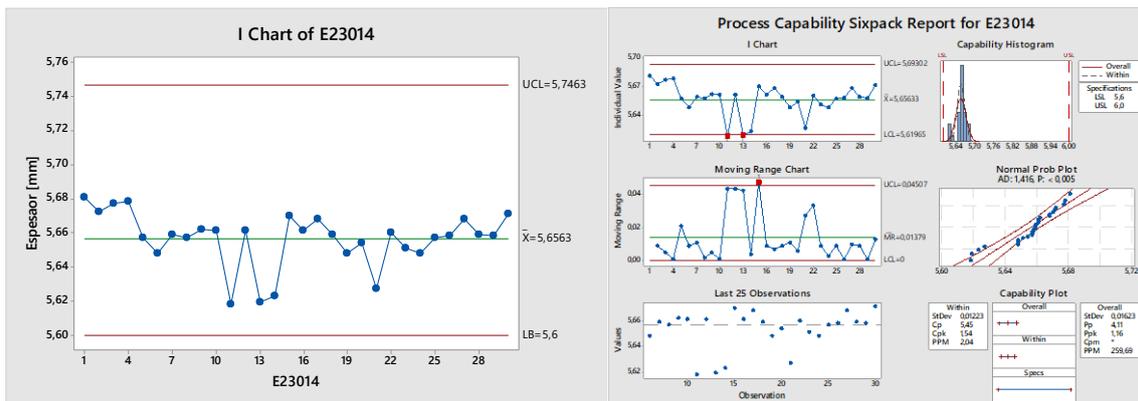


Figura 97. Gráfica de espesor en compresión lote E23014

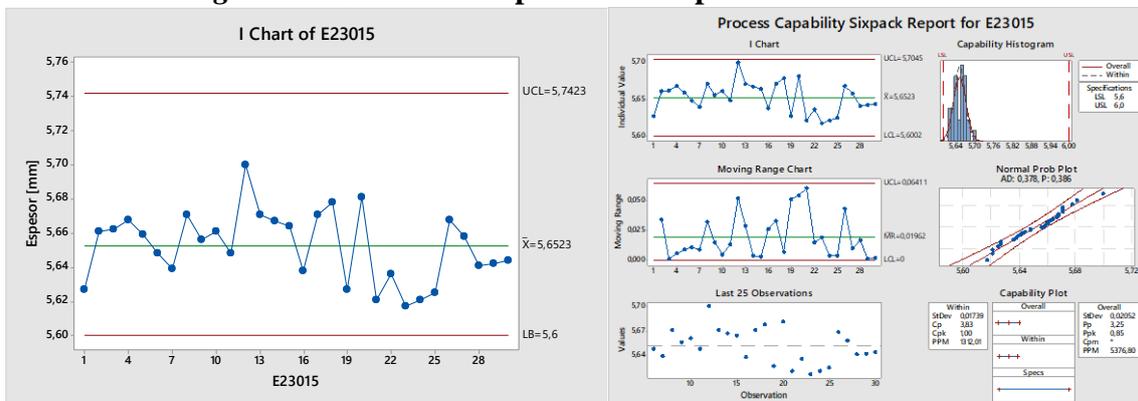


Figura 98. Gráfica de espesor en compresión lote E23015

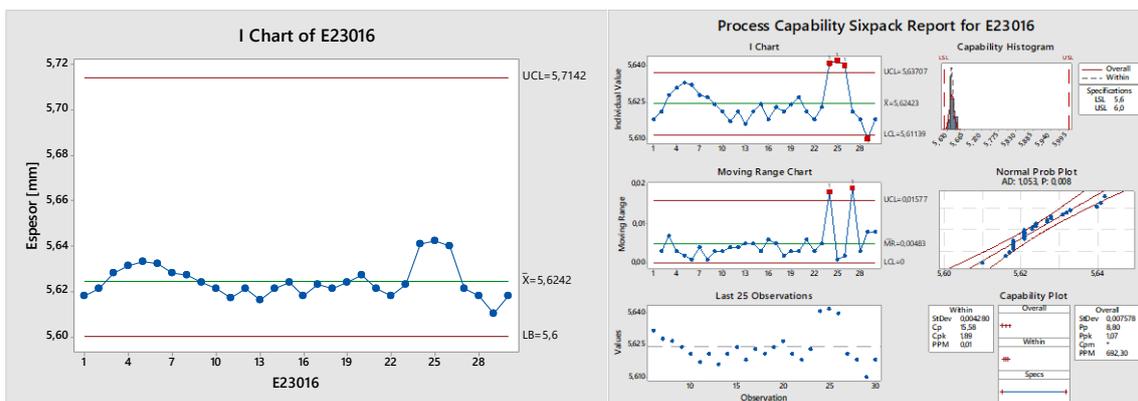


Figura 99. Gráfica de espesor en compresión lote E23016

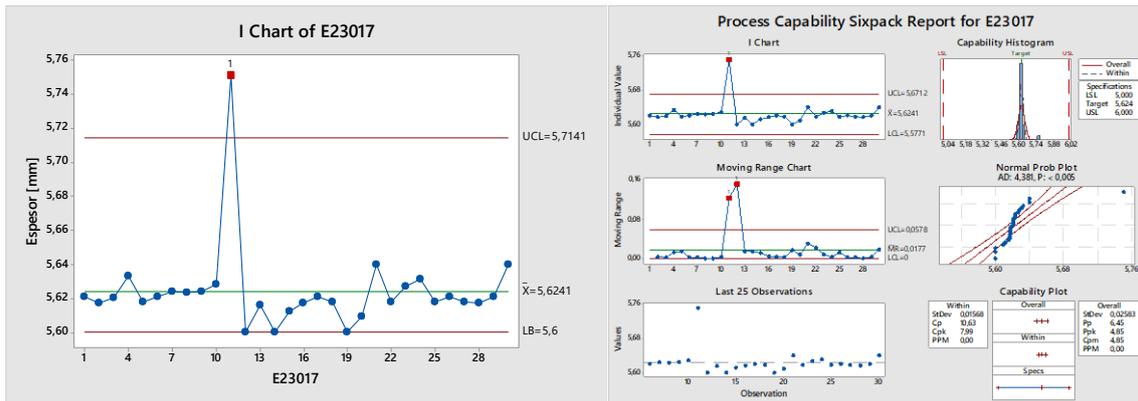


Figura 100. Gráfica de espesor en compresión lote E23017

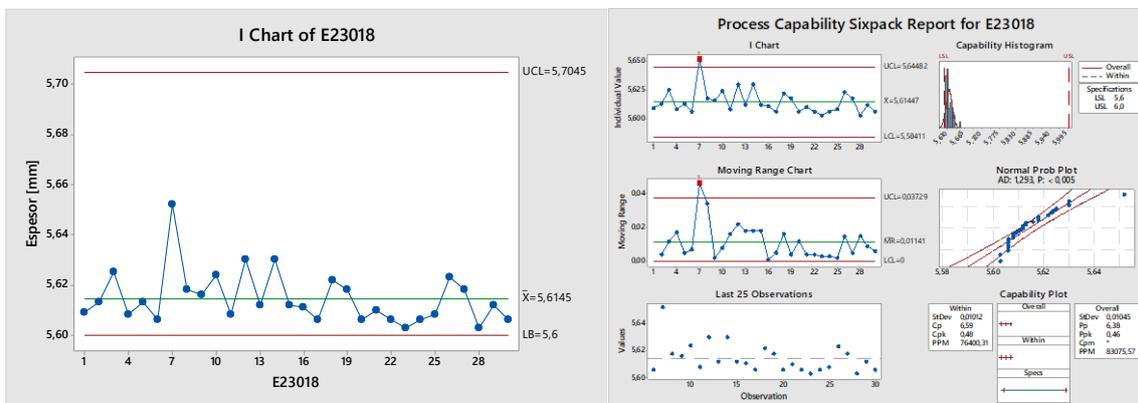


Figura 101. Gráfica de espesor en compresión lote E23018

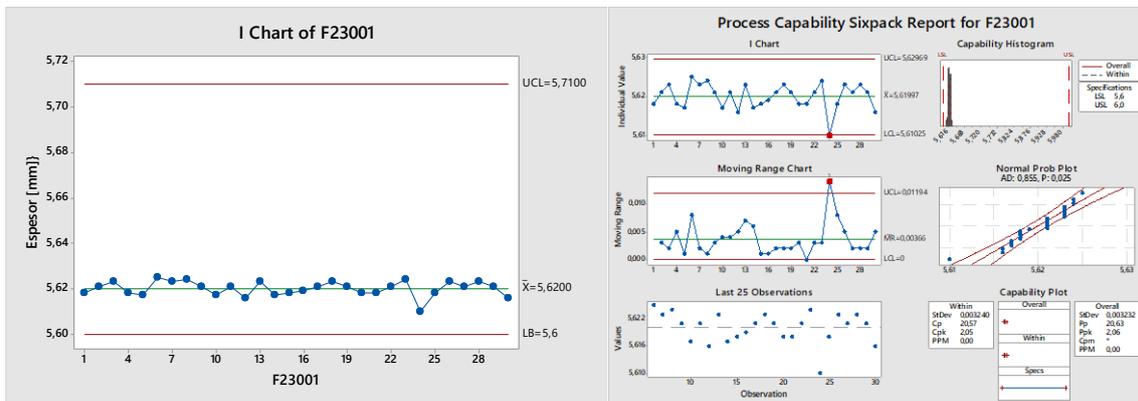


Figura 102. Gráfica de espesor en compresión lote F23001

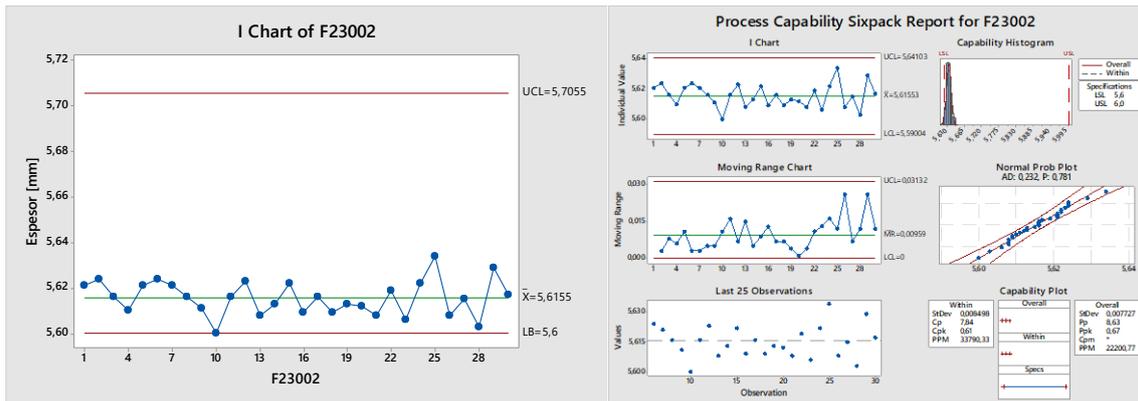


Figura 103. Gráfica de espesor en compresión lote F23002

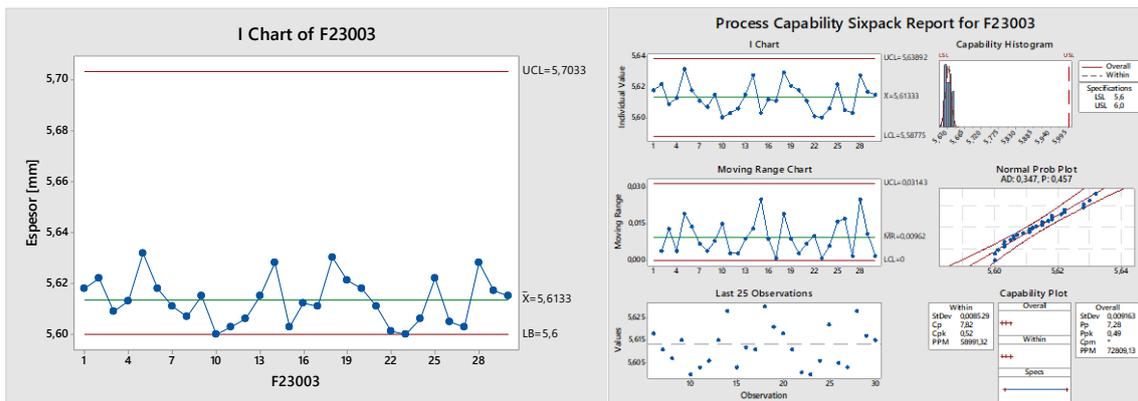


Figura 104. Gráfica de espesor en compresión lote F23003

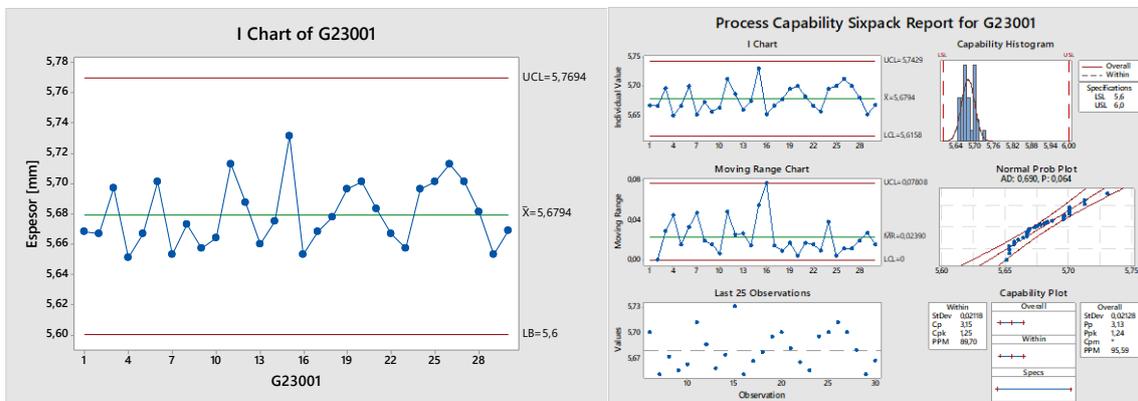


Figura 105. Gráfica de espesor en compresión lote G23001

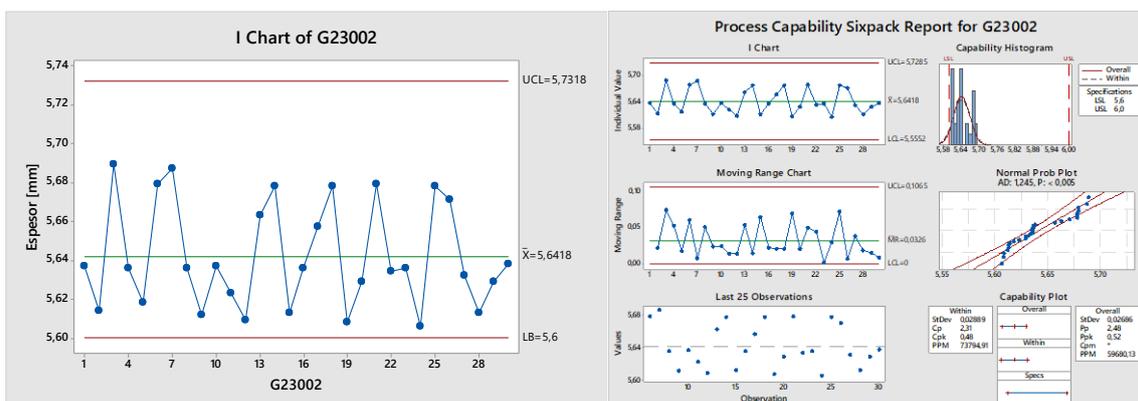


Figura 106. Gráfica de espesor en compresión lote G23002

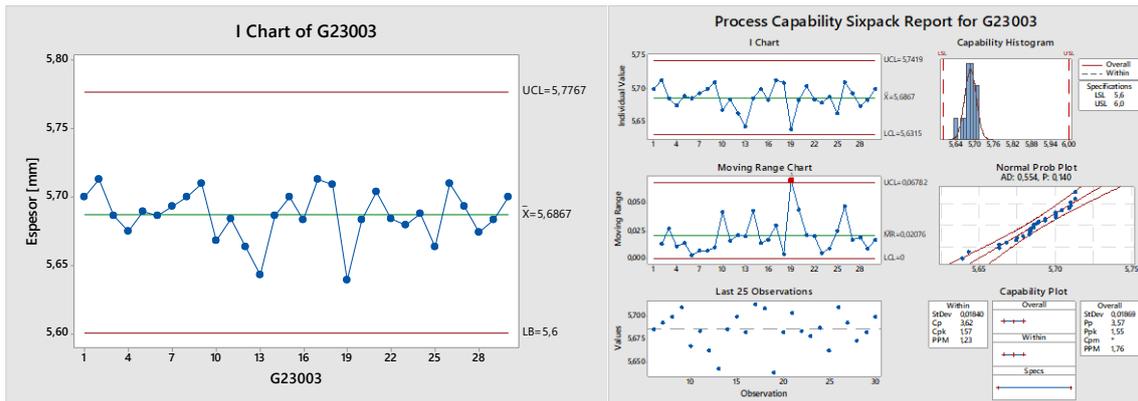


Figura 107. Gráfica de espesor en compresión lote G23003

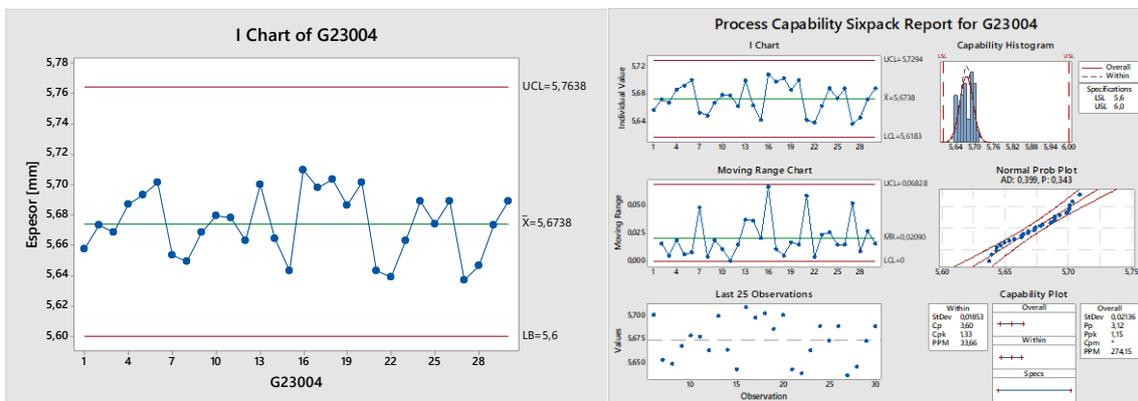


Figura 108. Gráfica de espesor en compresión lote G23004

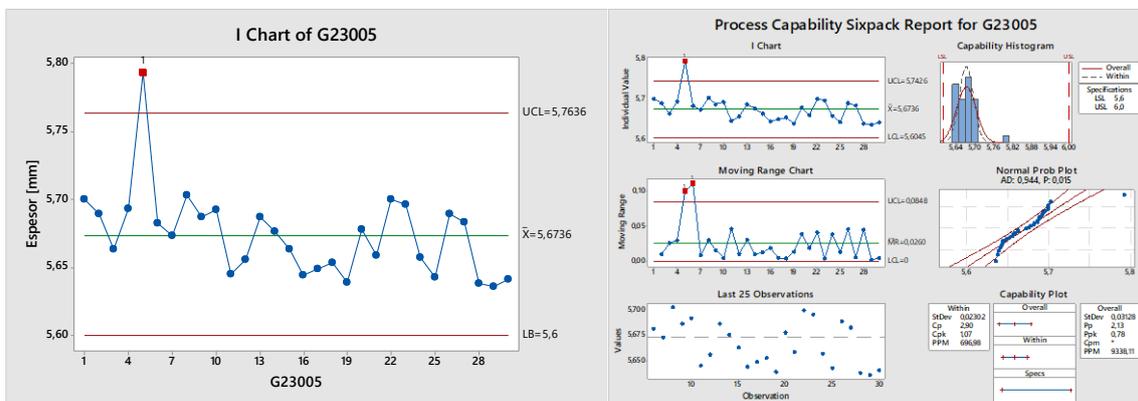


Figura 109. Gráfica de espesor en compresión lote G23005

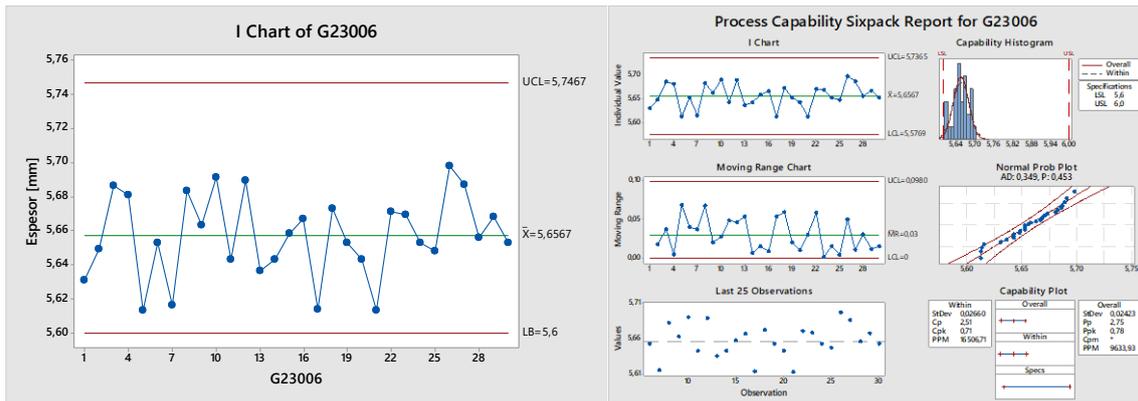


Figura 110. Gráfica de espesor en compresión lote G23006

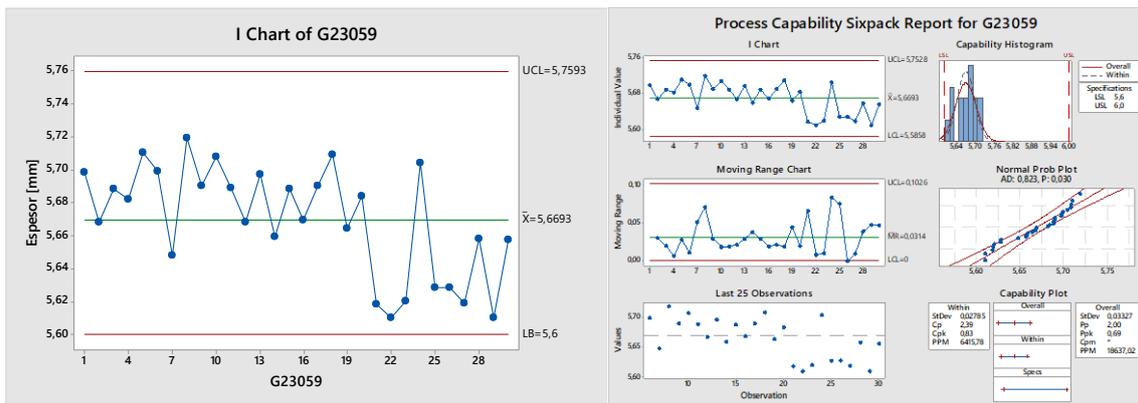


Figura 111. Gráfica de espesor en compresión lote G23059

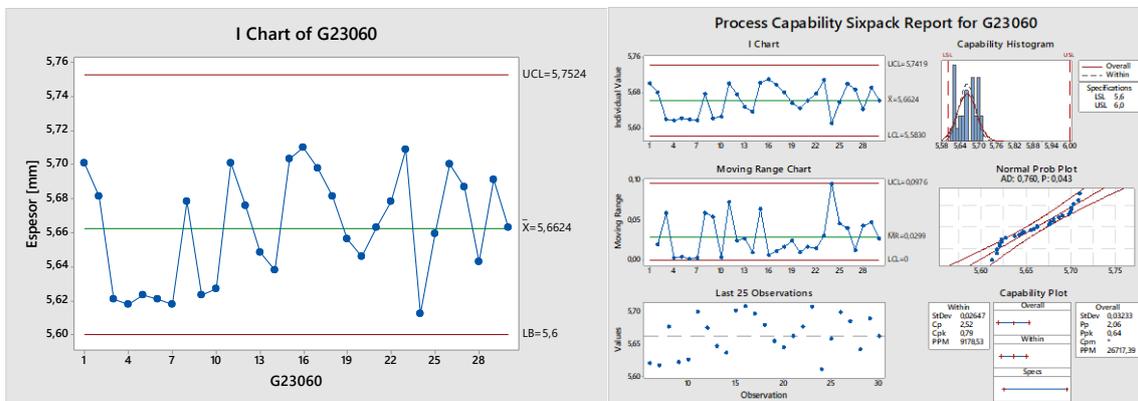


Figura 112. Gráfica de espesor en compresión lote G23060

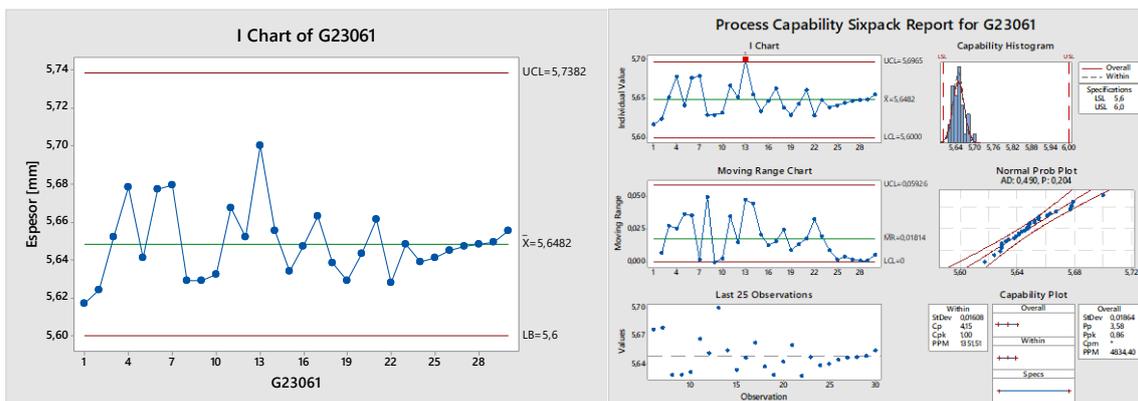


Figura 113. Gráfica de espesor en compresión lote G23061

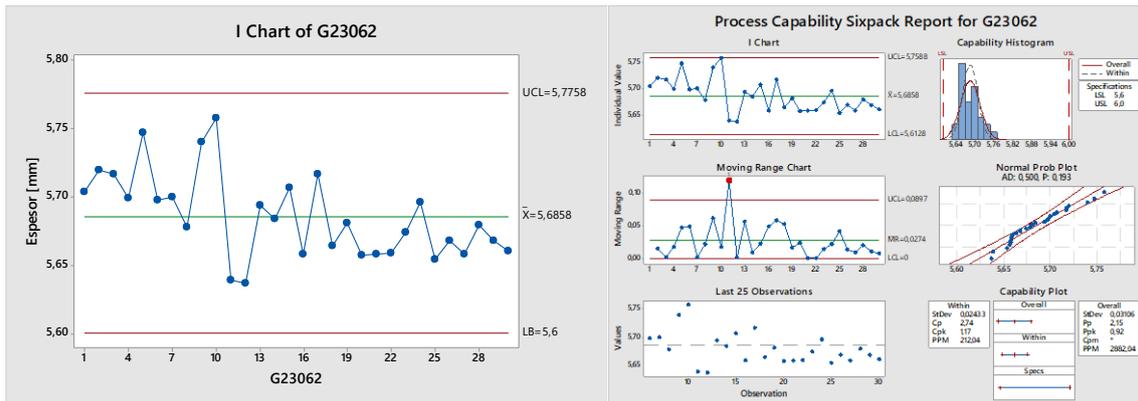


Figura 114. Gráfica de espesor en compresión lote G23062

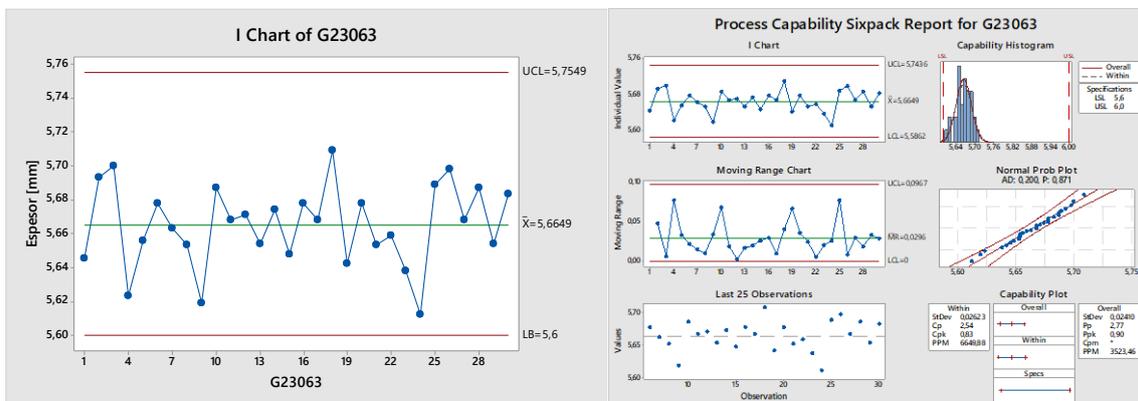


Figura 115. Gráfica de espesor en compresión lote G23063

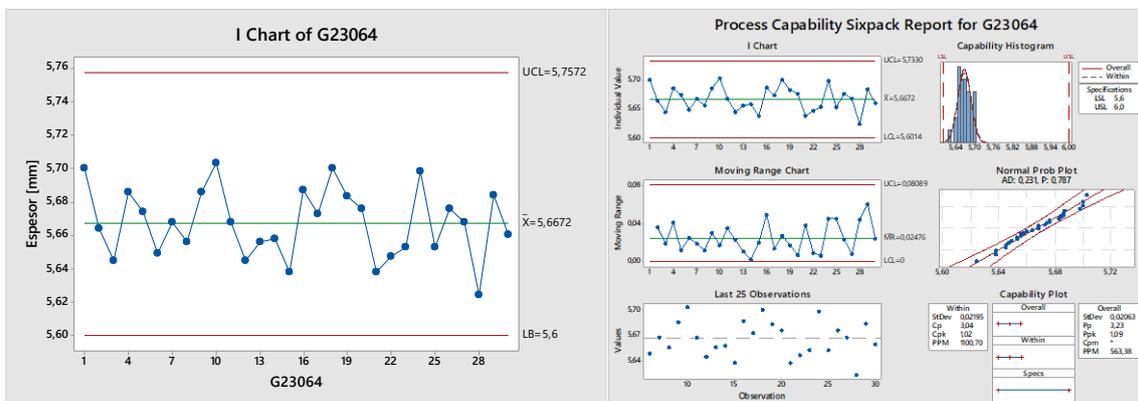


Figura 116. Gráfica de espesor en compresión lote G23064

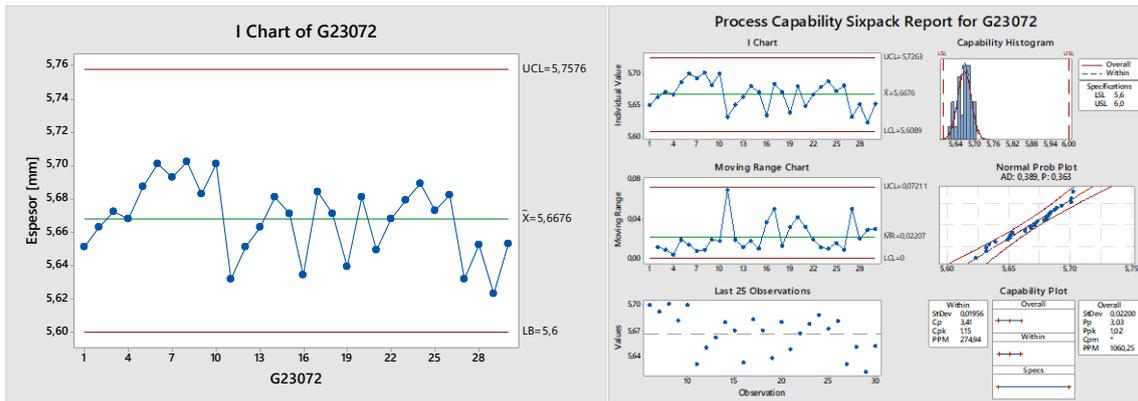


Figura 117. Gráfica de espesor en compresión lote G23072

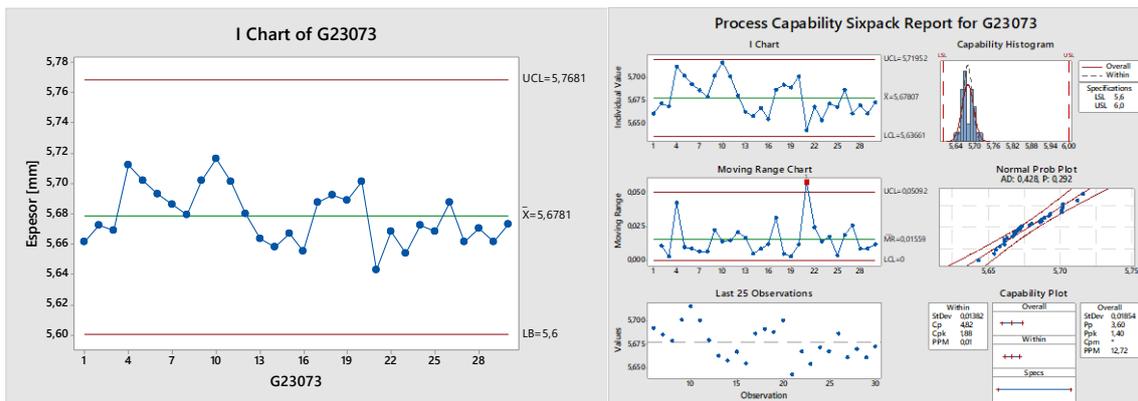


Figura 118. Gráfica de espesor en compresión lote G23073

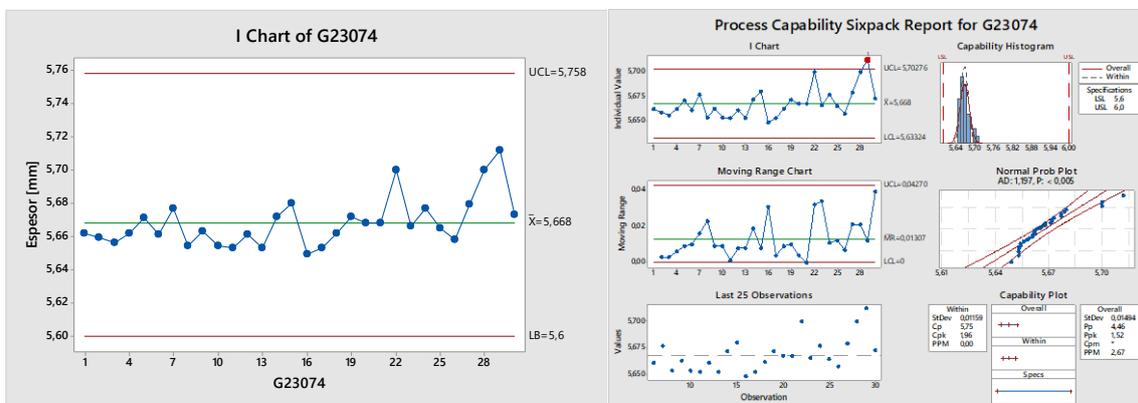


Figura 119. Gráfica de espesor en compresión lote G23074

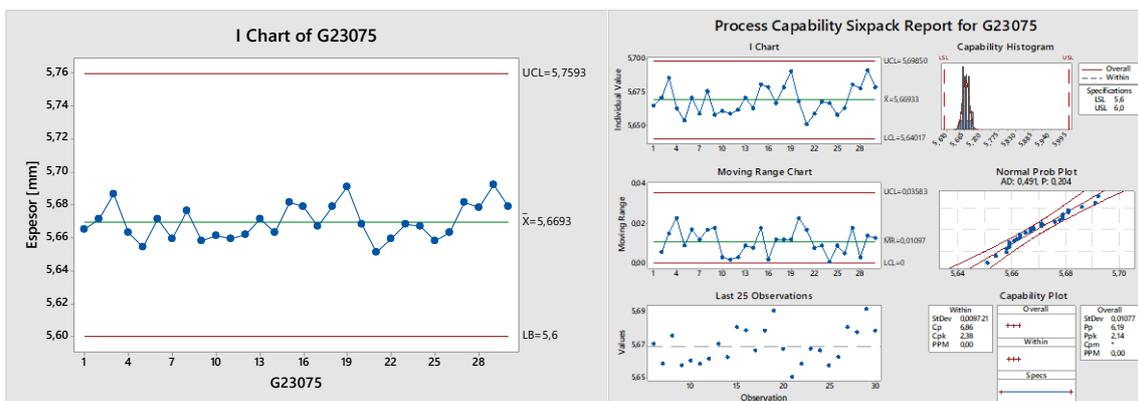


Figura 120. Gráfica de espesor en compresión lote G23075

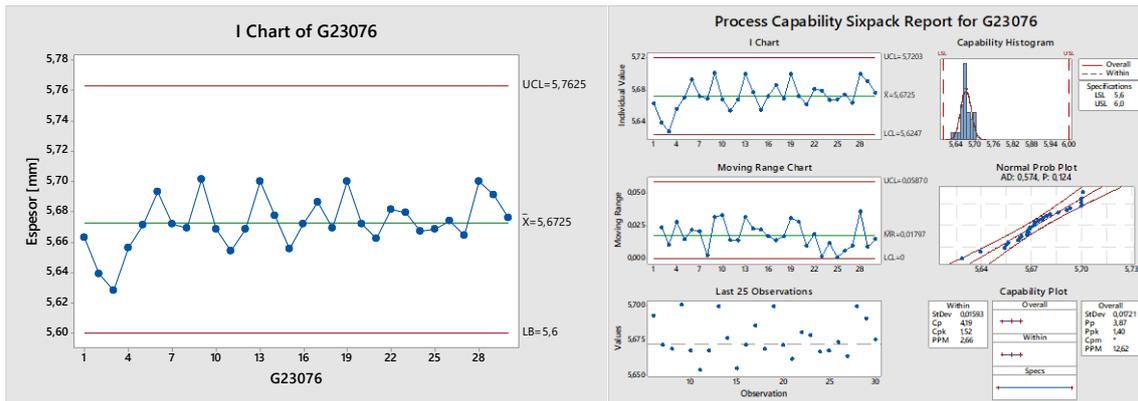


Figura 121. Gráfica de espesor en compresión lote G23076

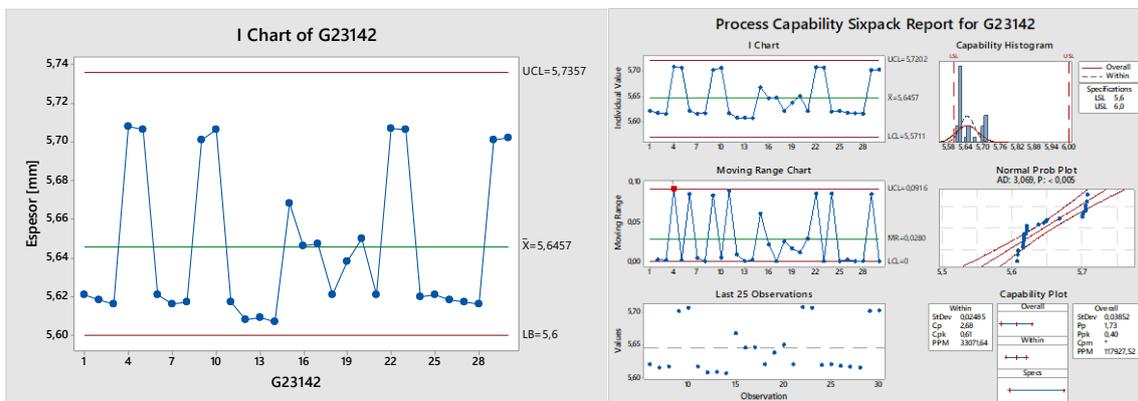


Figura 122. Gráfica de espesor en compresión lote G23142

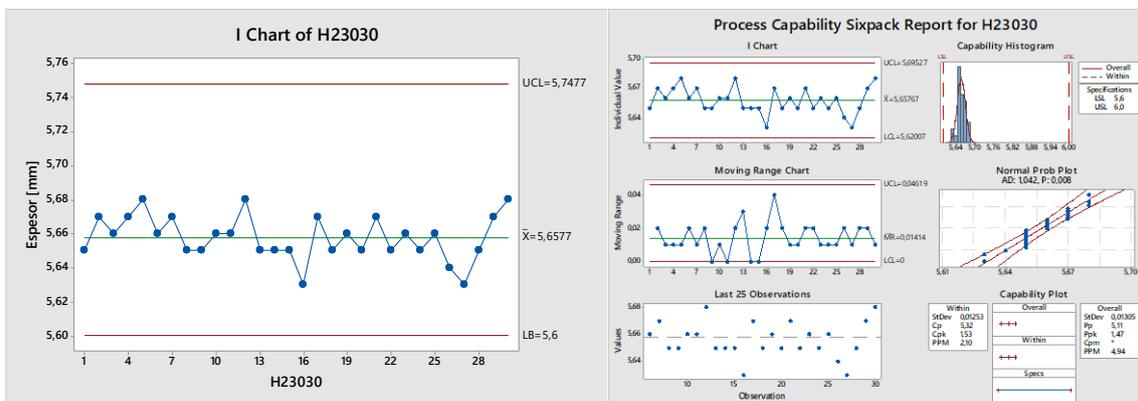


Figura 123. Gráfica de espesor en compresión lote H23030

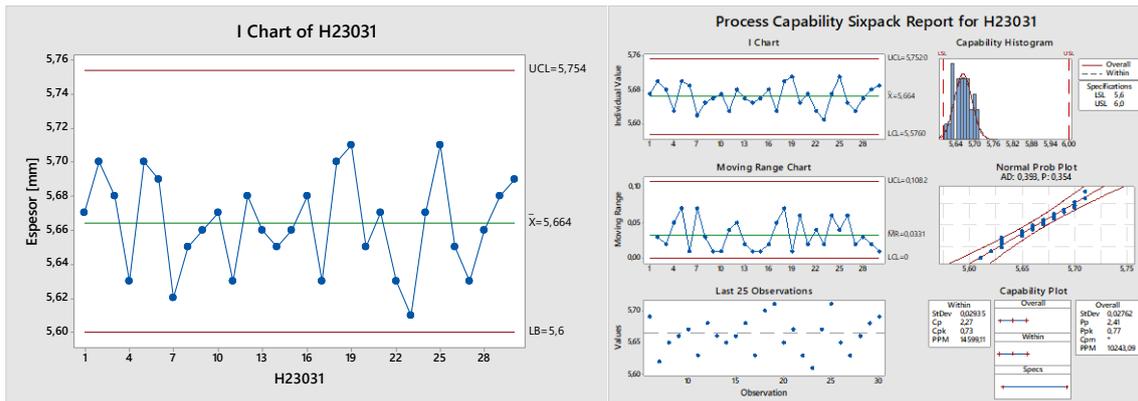


Figura 124. Gráfica de espesor en compresión lote H23031

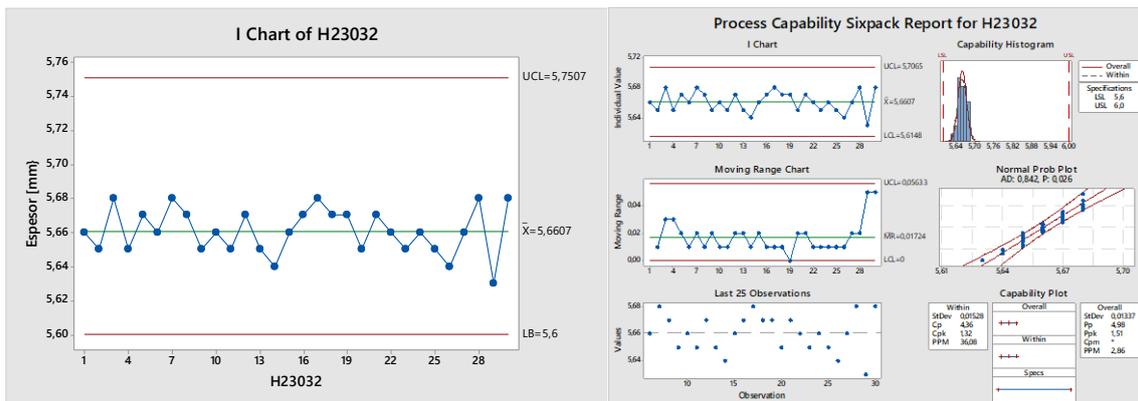


Figura 125. Gráfica de espesor en compresión lote H23032

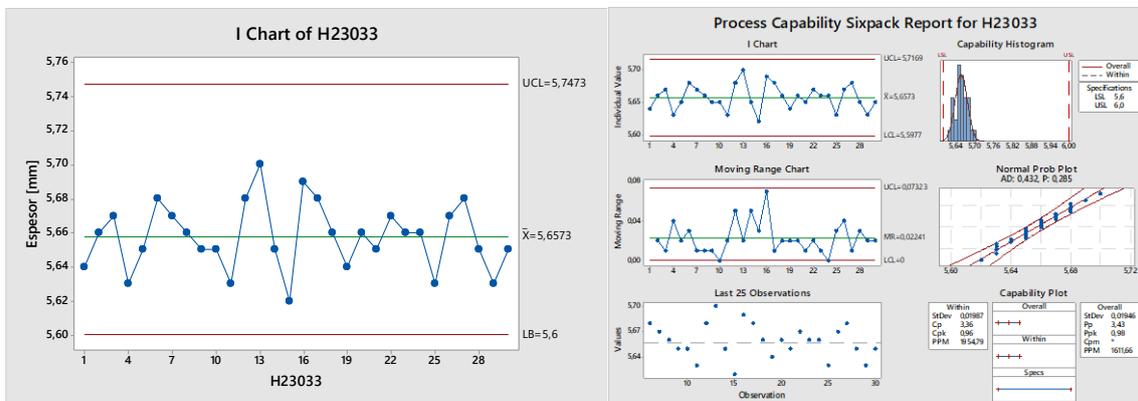


Figura 126. Gráfica de espesor en compresión lote H23033

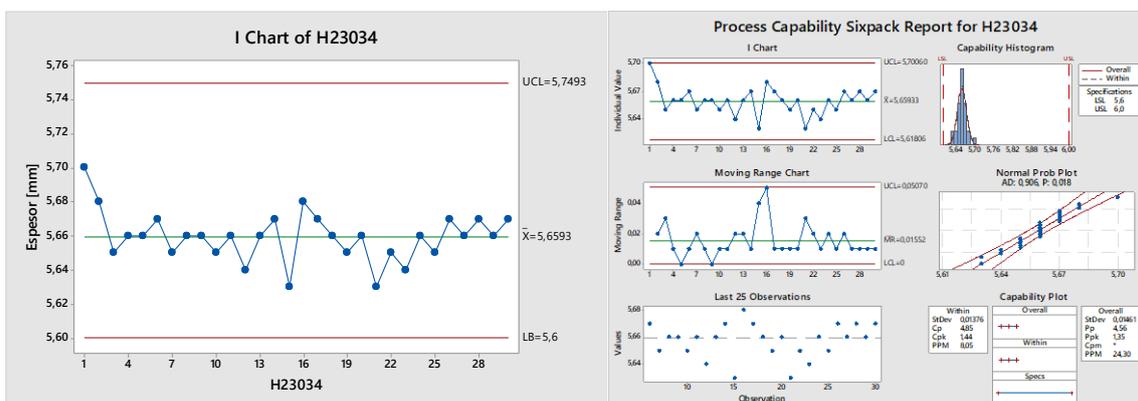


Figura 127. Gráfica de espesor en compresión lote H23034

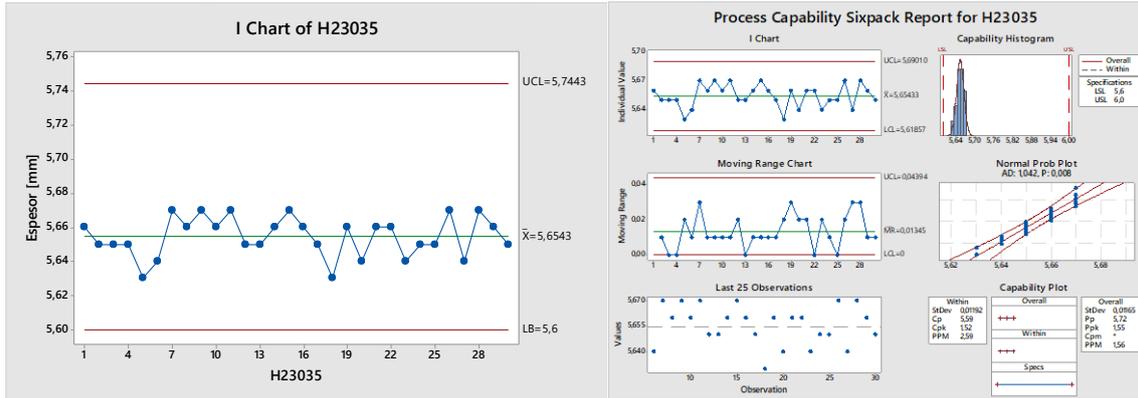


Figura 128. Gráfica de espesor en compresión lote H23035

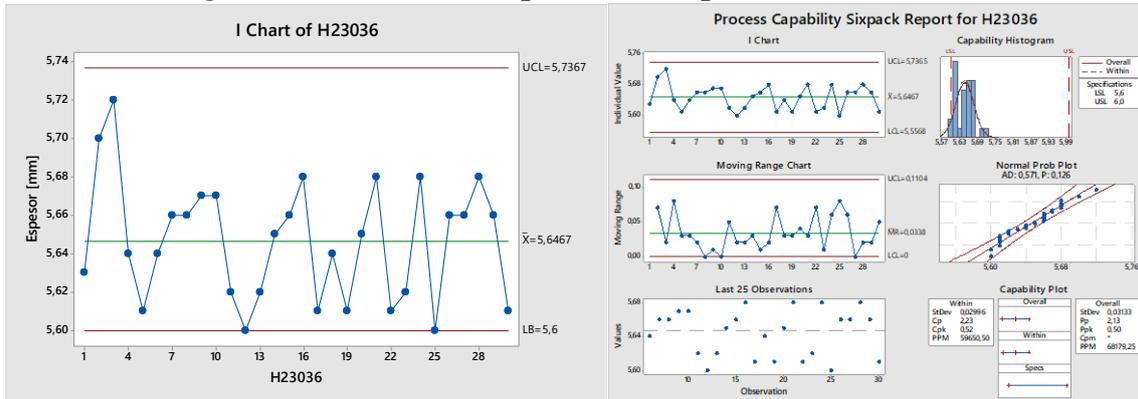


Figura 129. Gráfica de espesor en compresión lote H23036

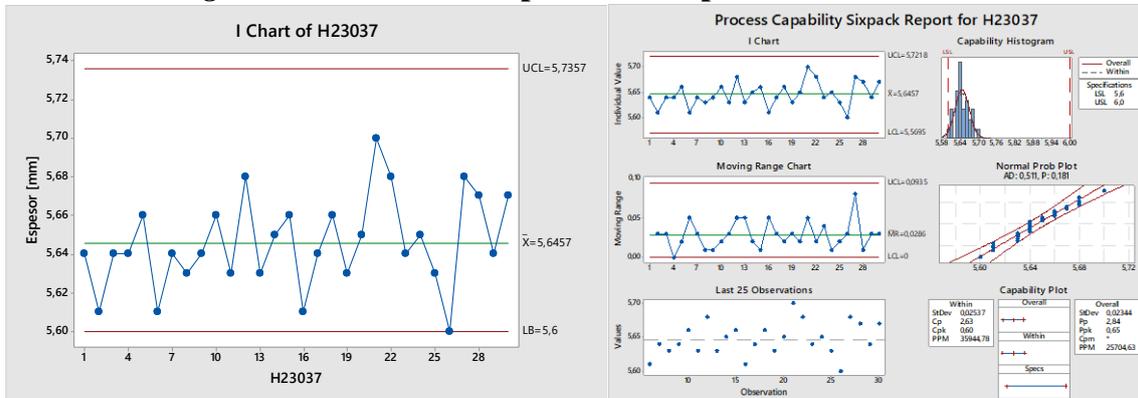


Figura 130. Gráfica de espesor en compresión lote H23037

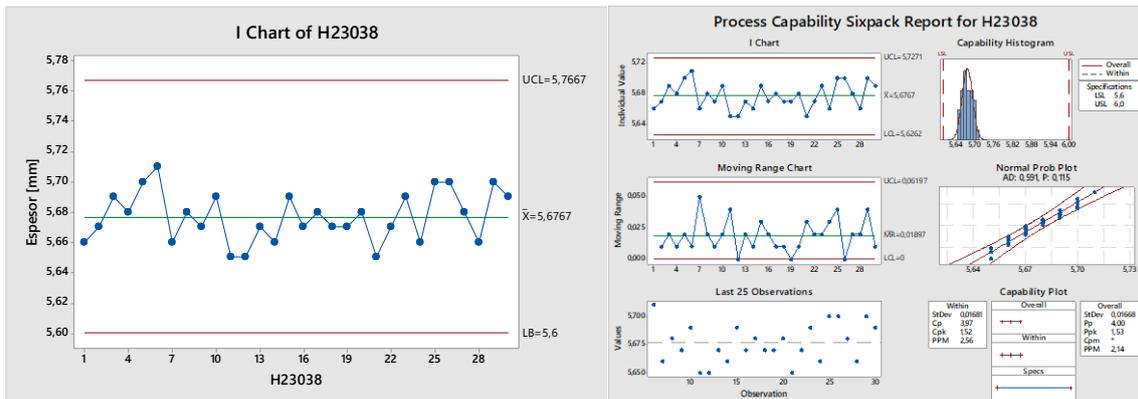


Figura 131. Gráfica de espesor en compresión lote H23038

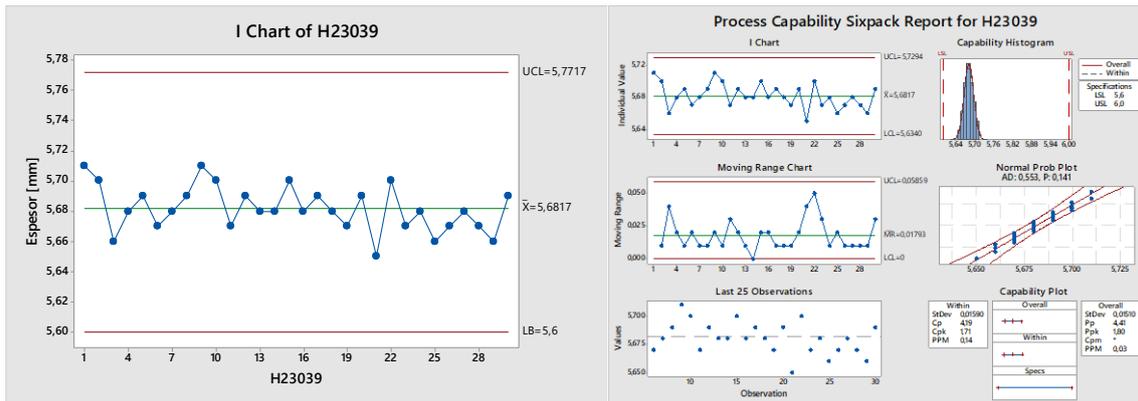


Figura 132. Gráfica de espesor en compresión lote H23039

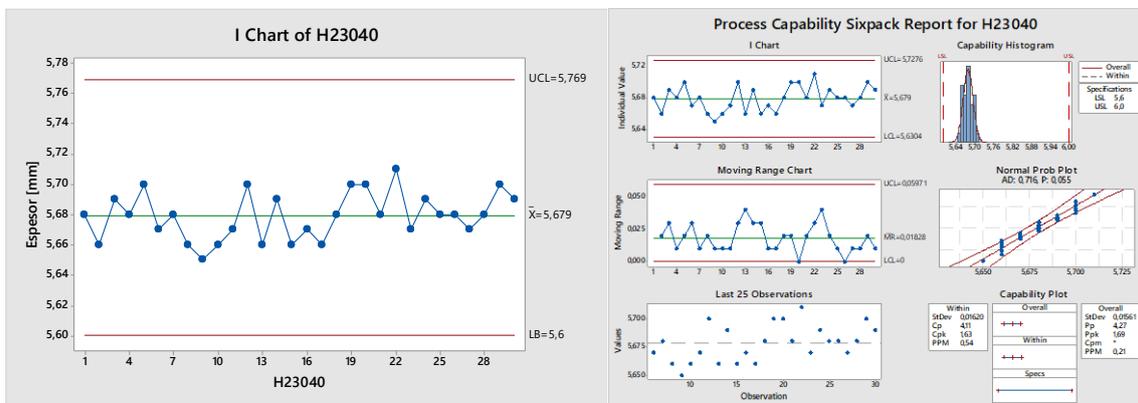


Figura 133. Gráfica de espesor en compresión lote H23040

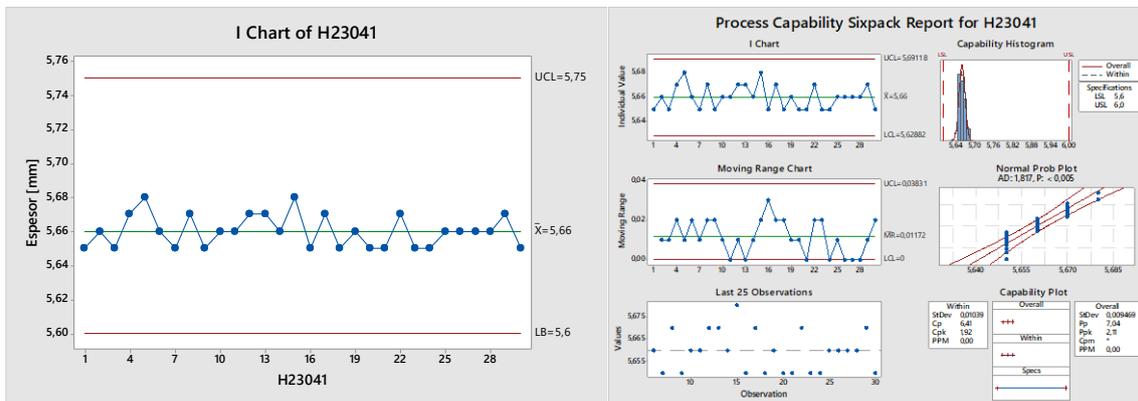


Figura 134. Gráfica de espesor en compresión lote H23041

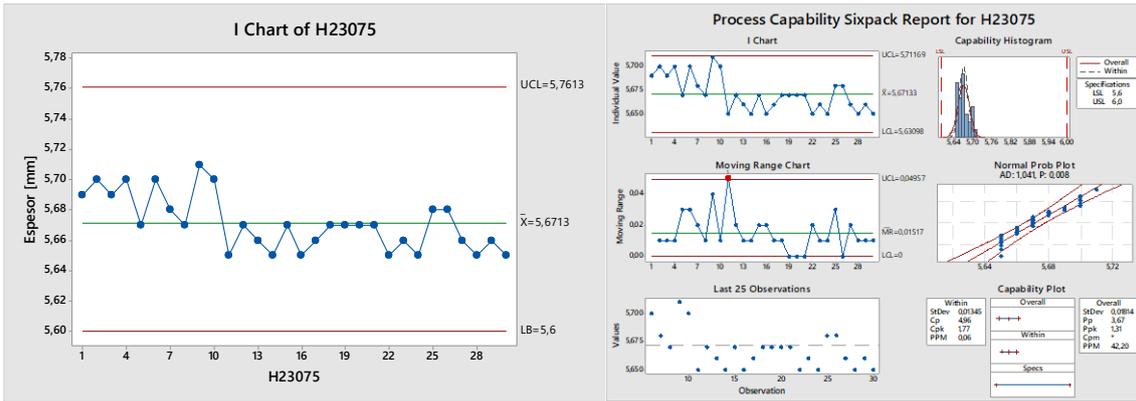


Figura 135. Gráfica de espesor en compresión lote H23075

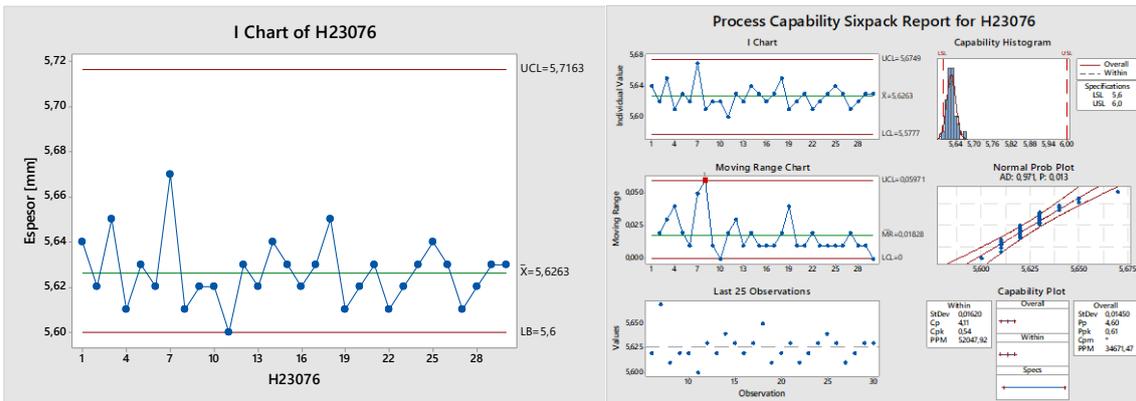


Figura 136. Gráfica de espesor en compresión lote H23076

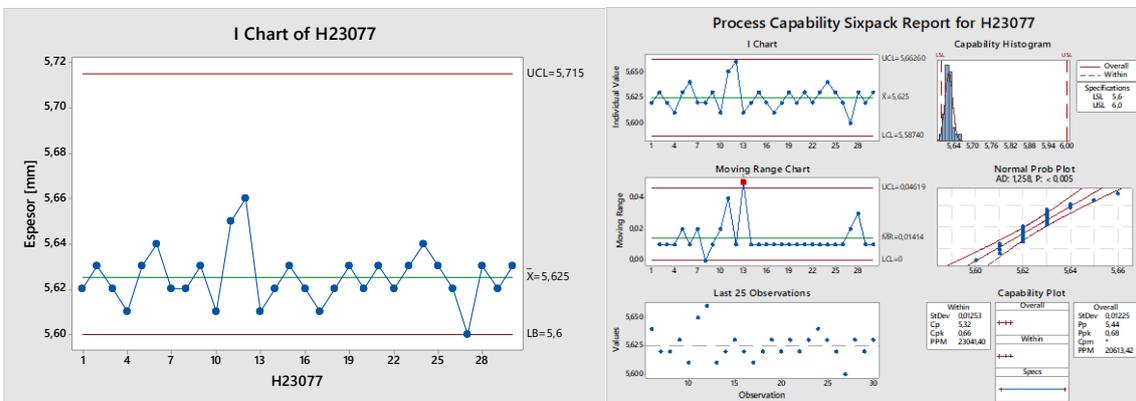


Figura 137. Gráfica de espesor en compresión lote H23077

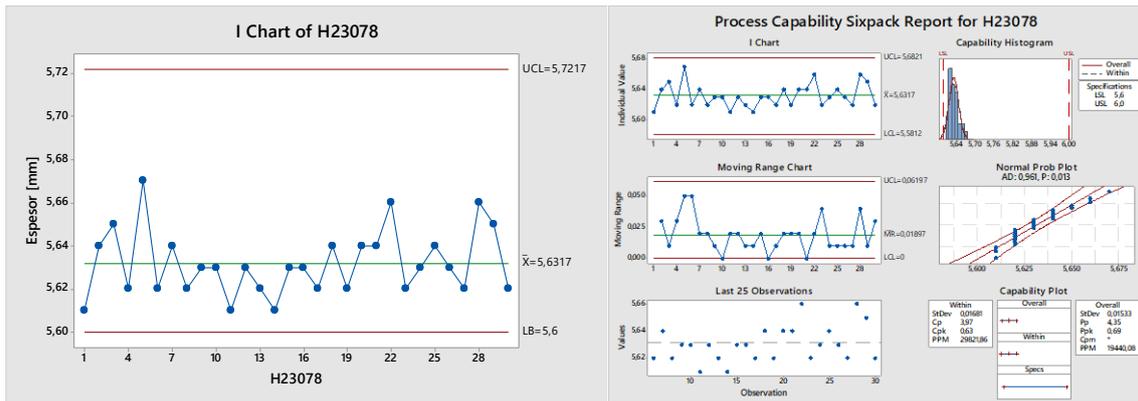


Figura 138. Gráfica de espesor en compresión lote H23078

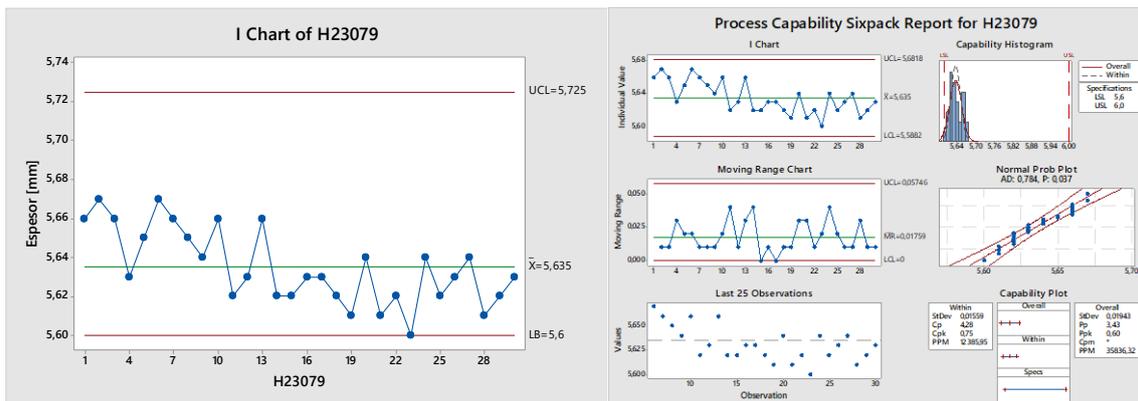


Figura 139. Gráfica de espesor en compresión lote H23079

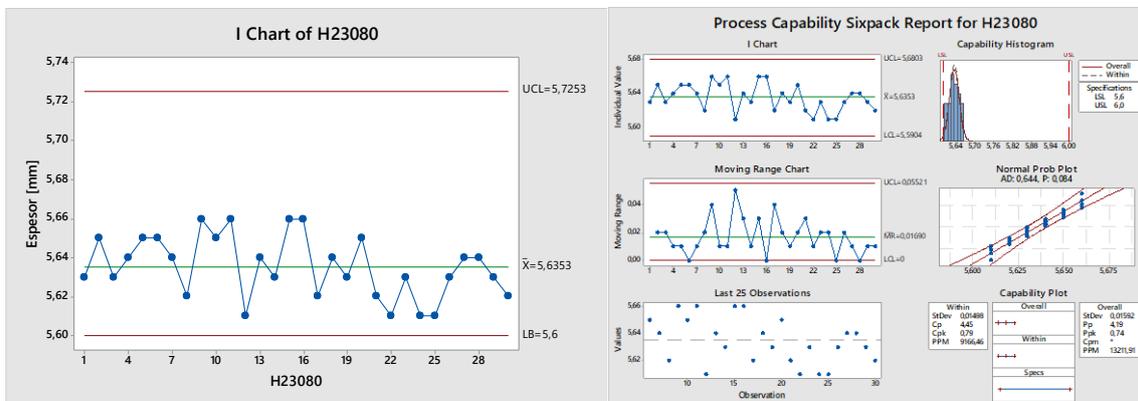


Figura 140. Gráfica de espesor en compresión lote H23080

Gráficas del parámetro de control de peso de tableta en compresión.

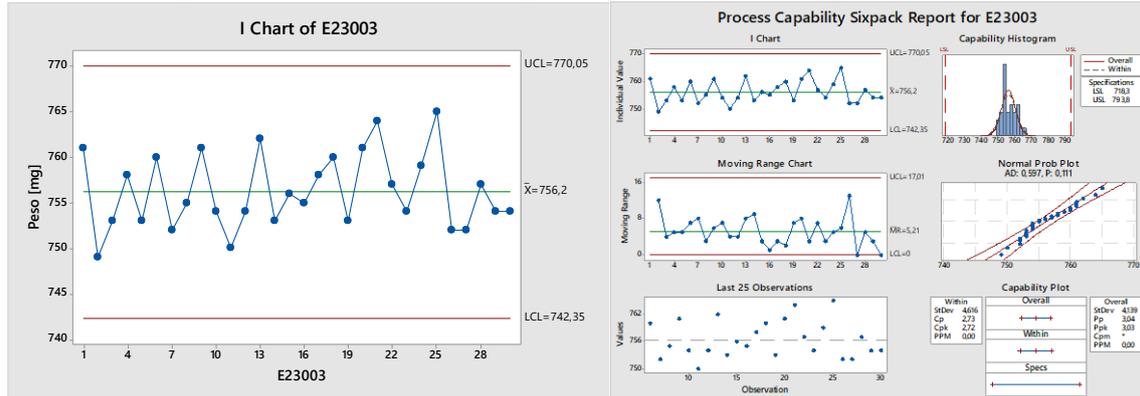


Figura 141. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23003

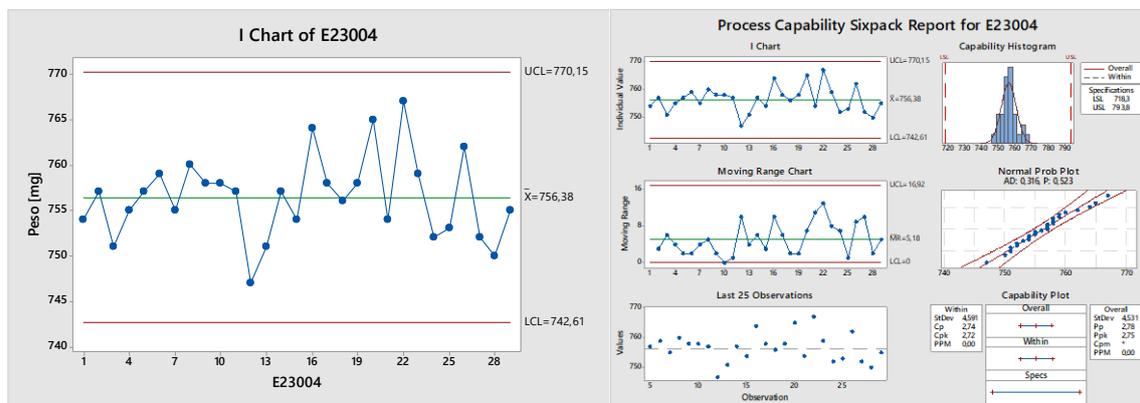


Figura 142. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23004

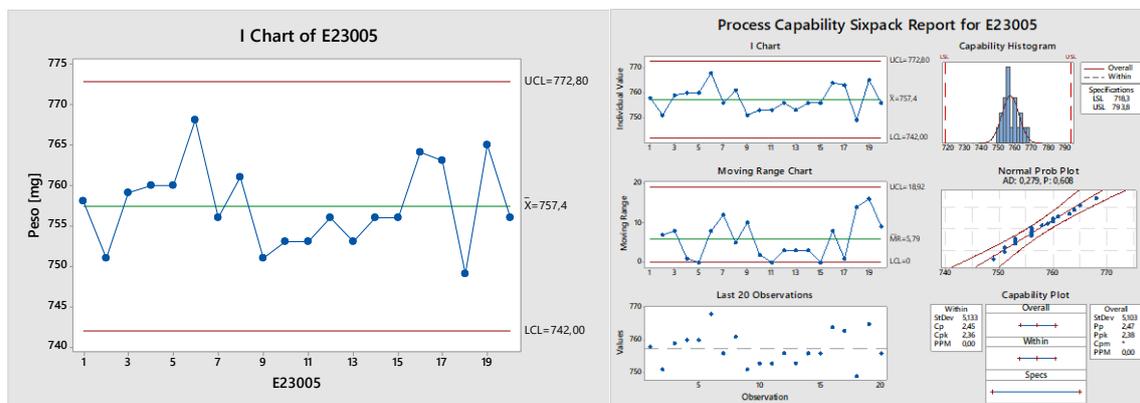


Figura 143. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23005

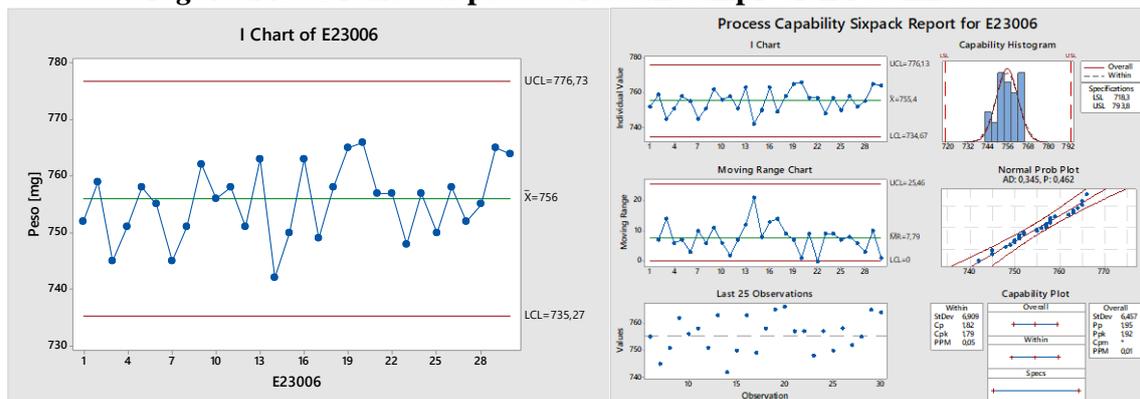


Figura 144. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23006

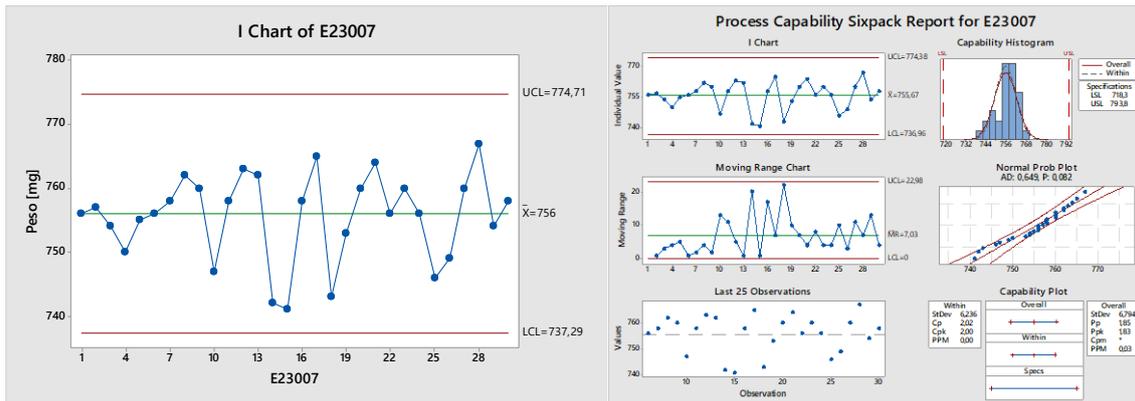


Figura 145. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23007

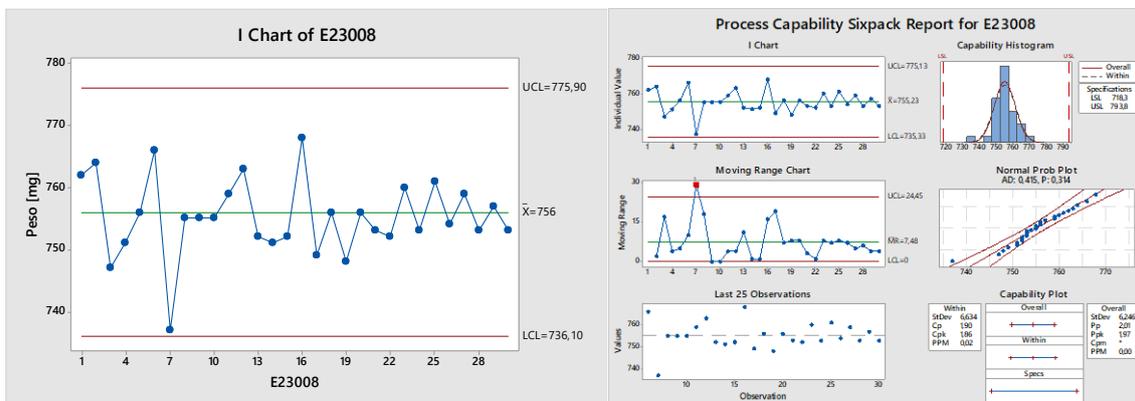


Figura 146. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23008

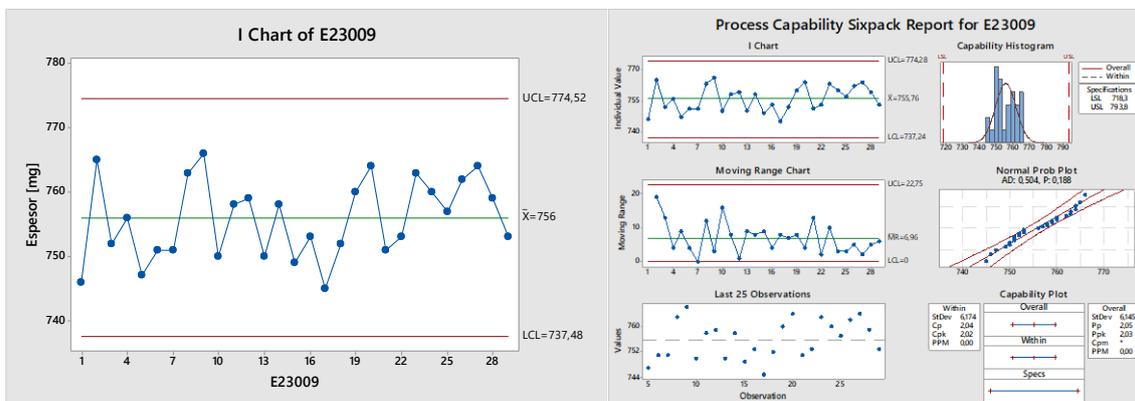


Figura 147. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23009

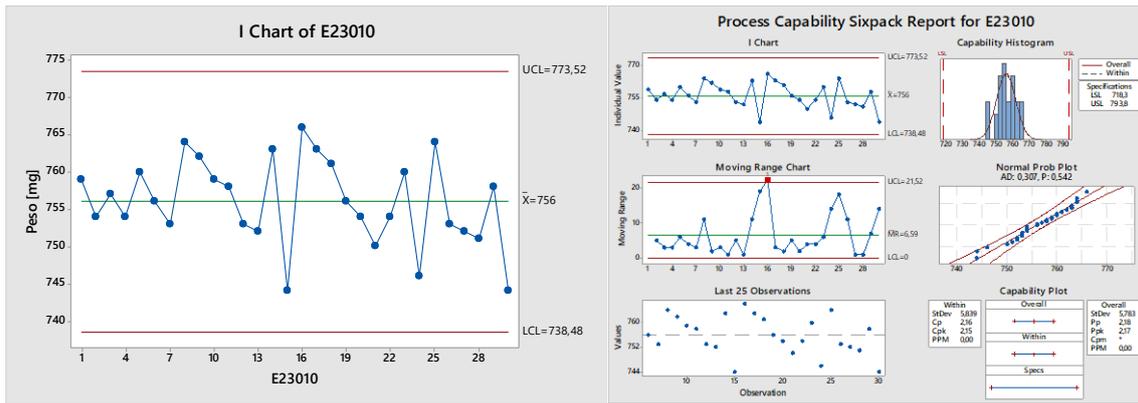


Figura 148. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23010

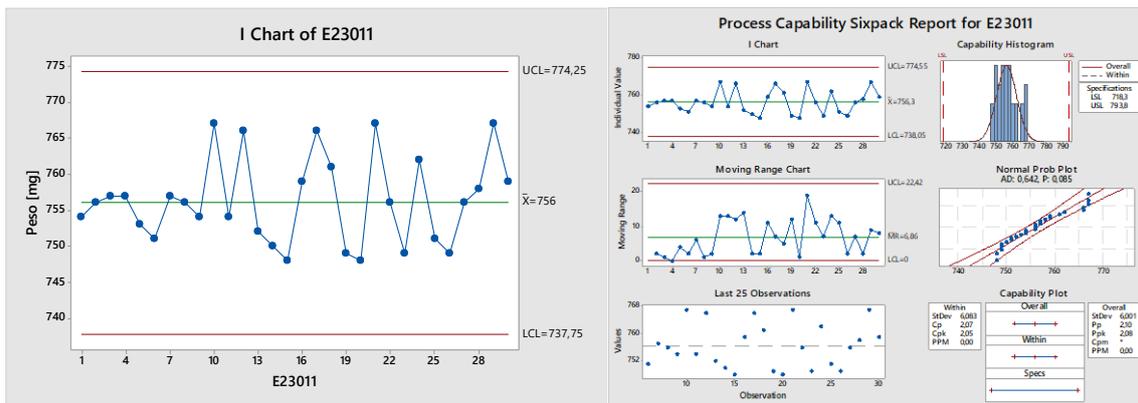


Figura 149. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23011

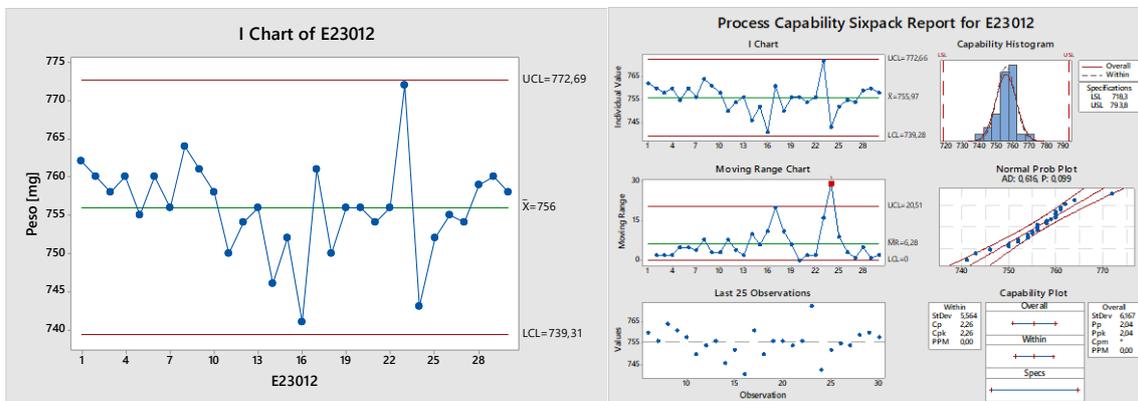


Figura 150. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23012

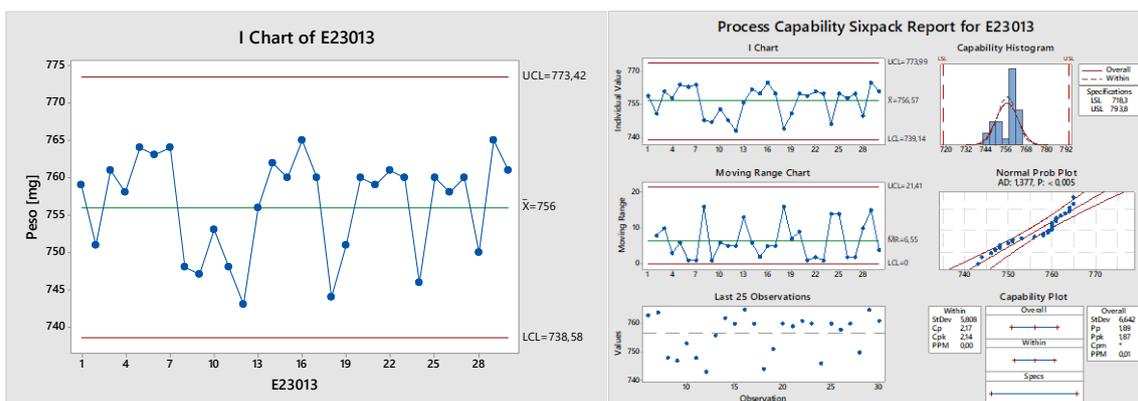


Figura 151. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23013

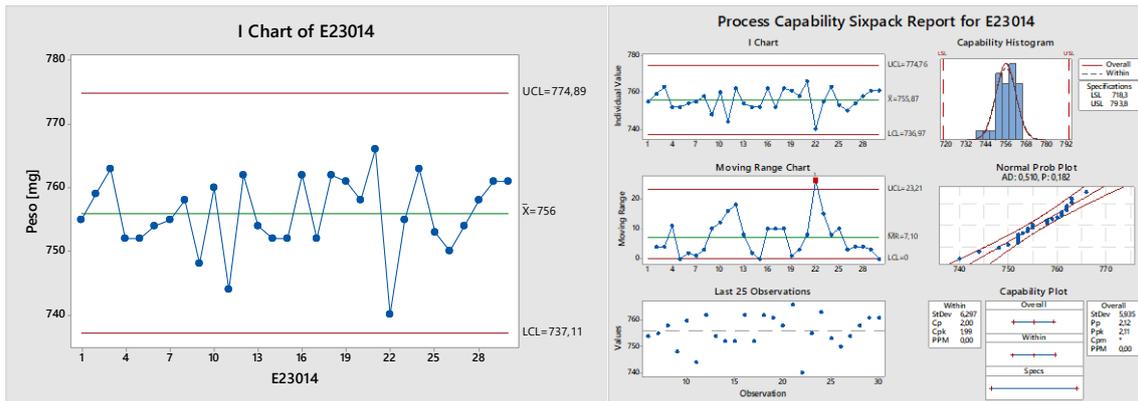


Figura 152. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23014

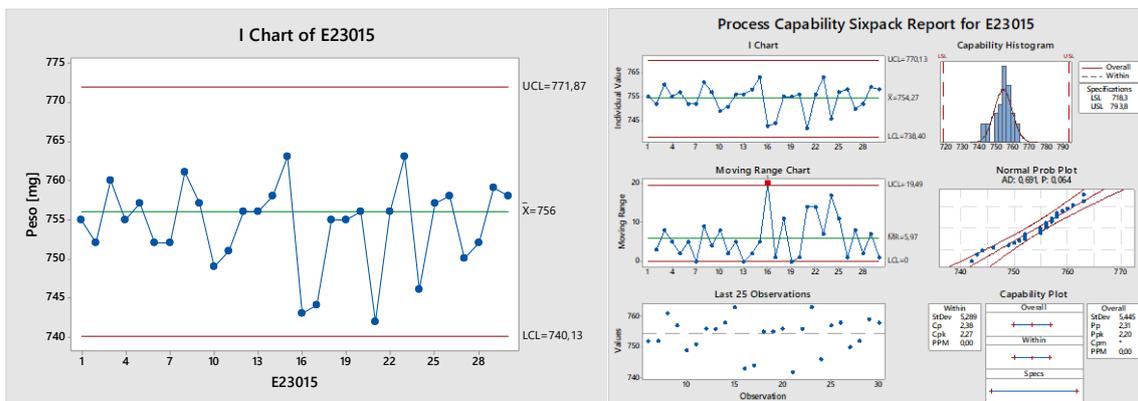


Figura 153. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23015

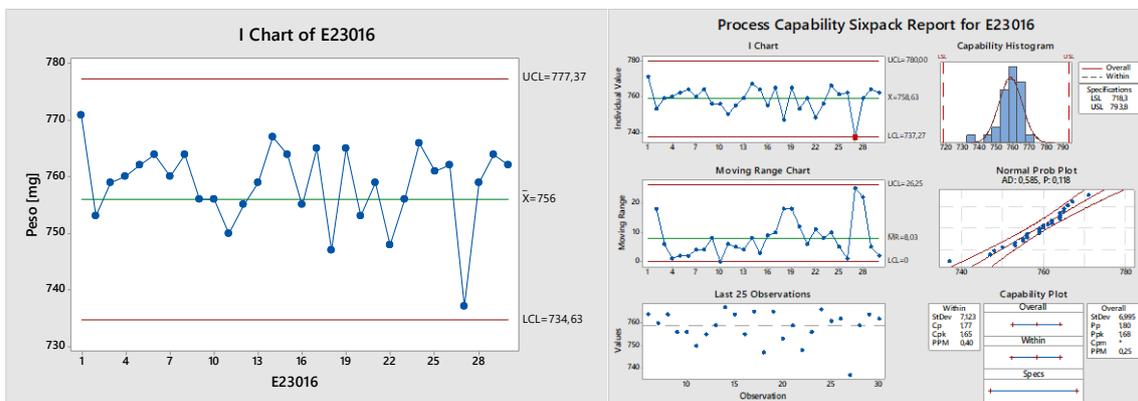


Figura 154. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23016

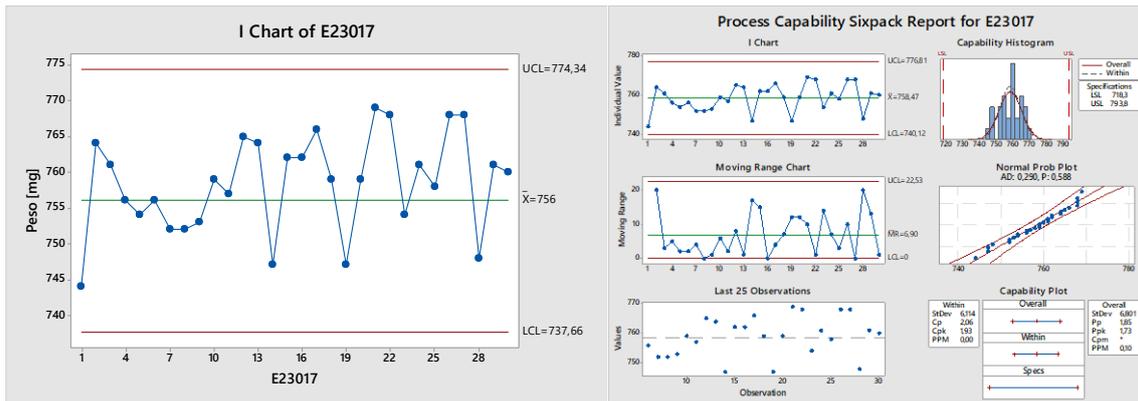


Figura 155. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23017

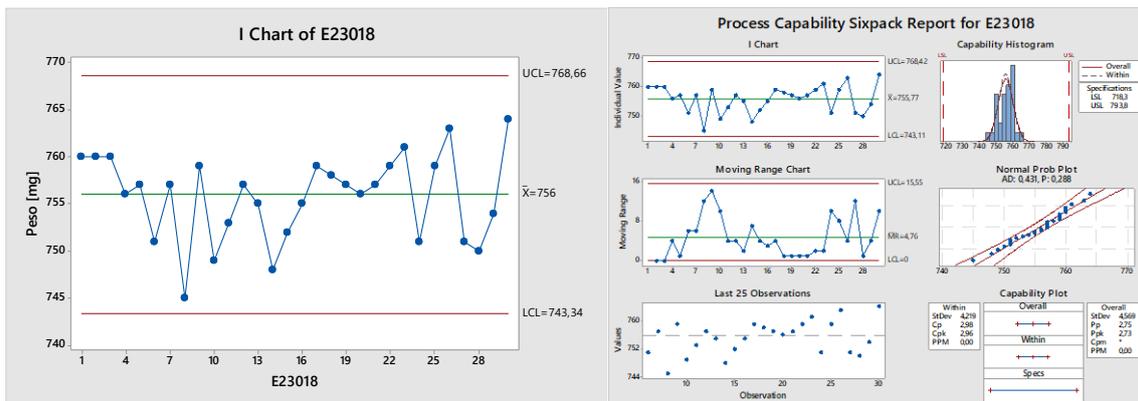


Figura 156. Gráfica de peso tableta en compresión lote E23018

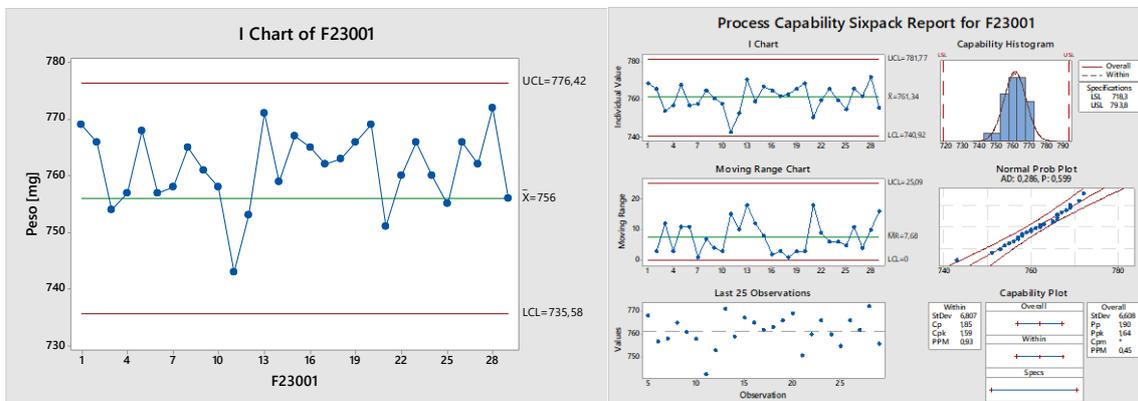


Figura 157. Gráfica de peso tableta en compresión lote F23001

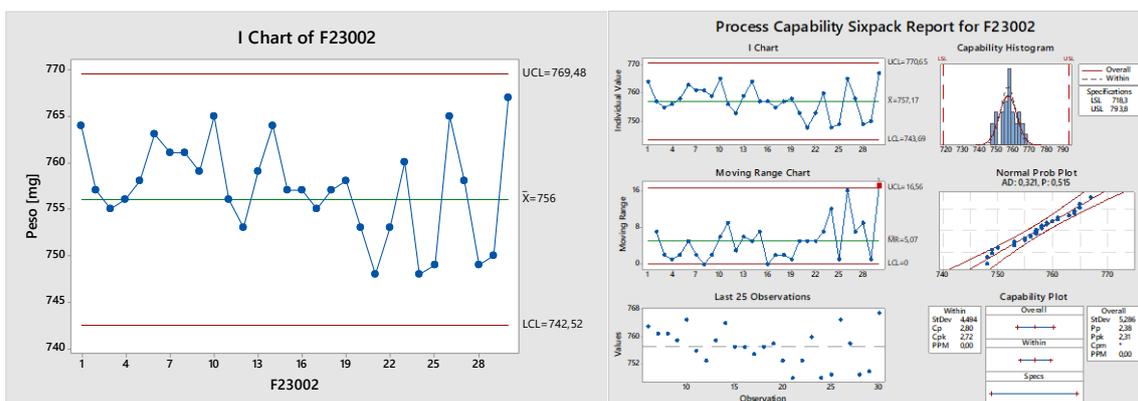


Figura 158. Gráfica de peso tableta en compresión lote F23002

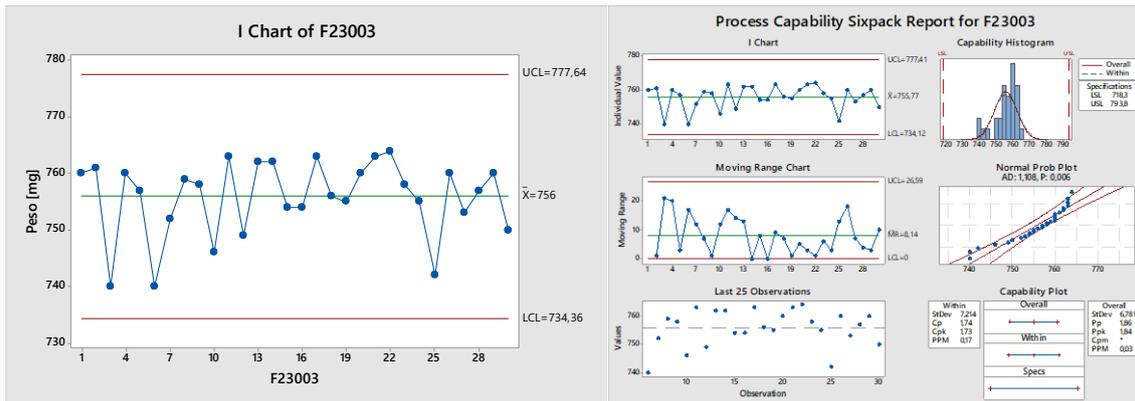


Figura 159. Gráfica de peso tableta en compresión lote F23003

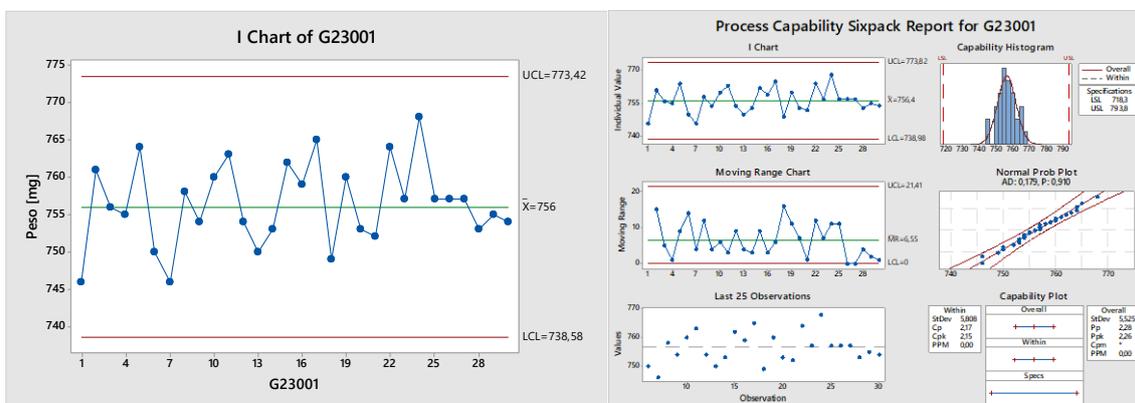


Figura 160. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23001

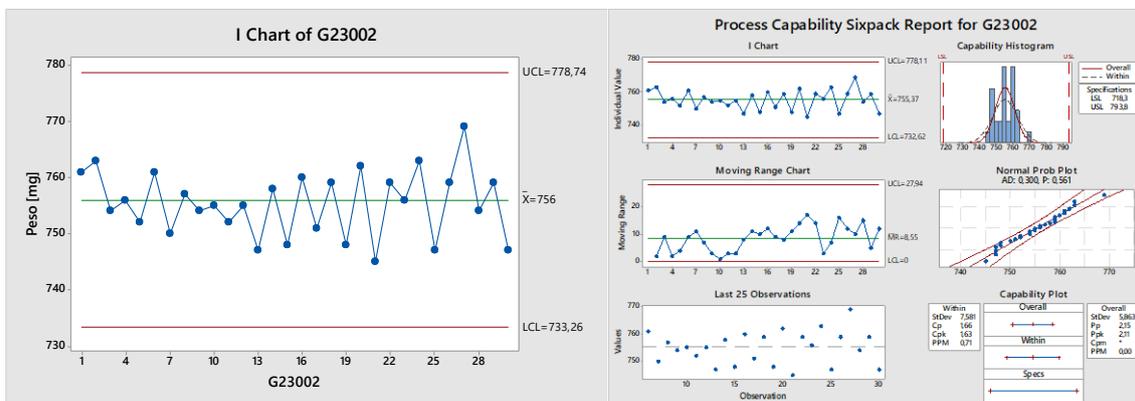


Figura 161. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23002

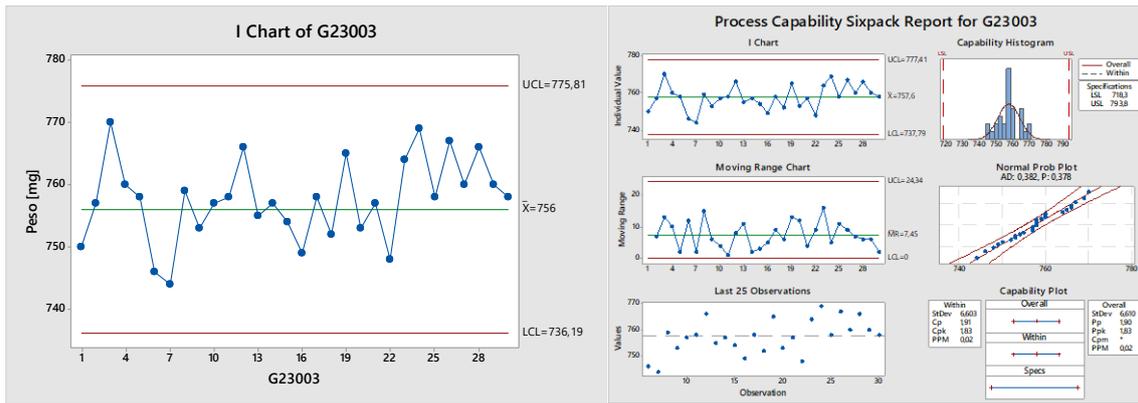


Figura 162. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23003

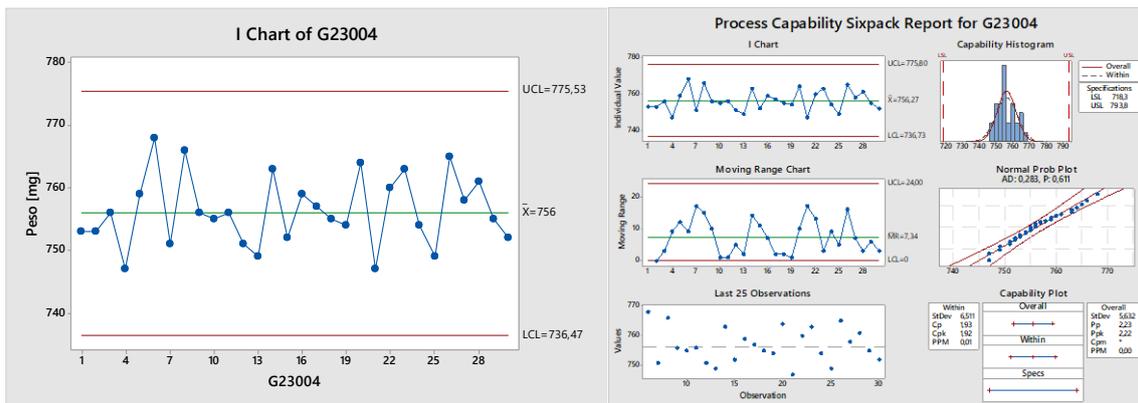


Figura 163. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23004

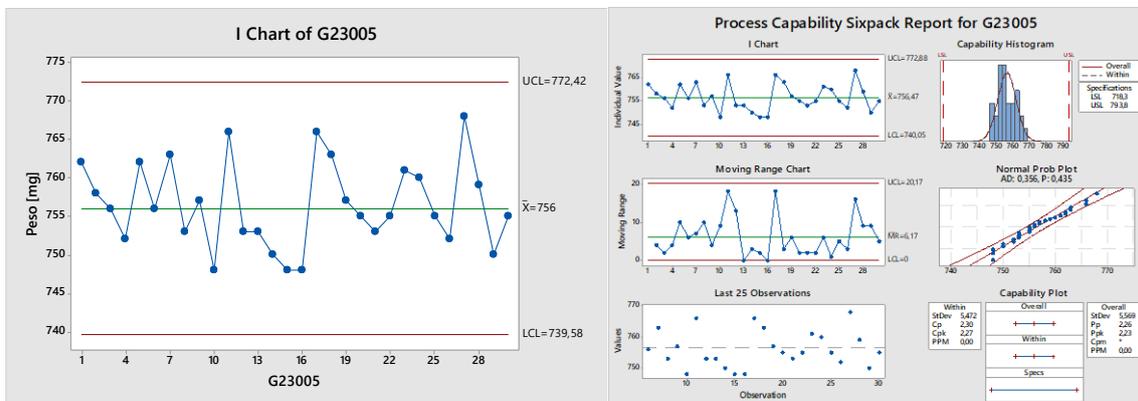


Figura 164. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23005

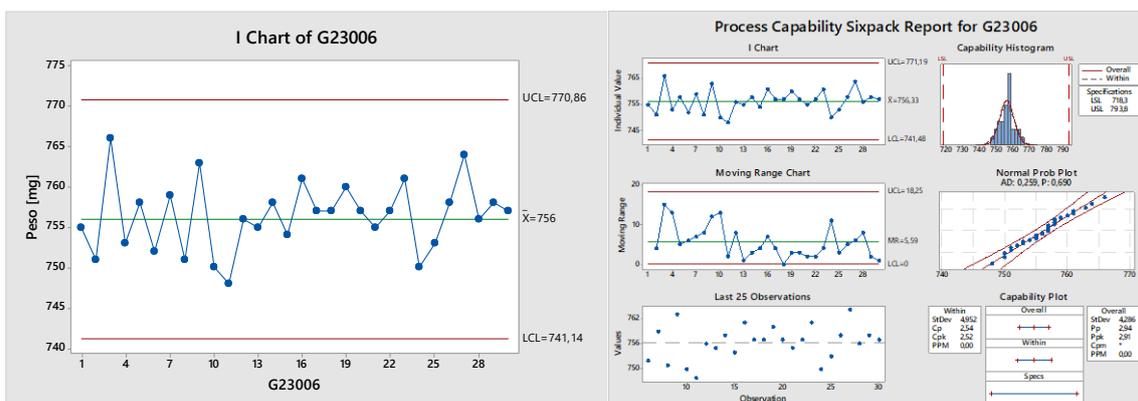


Figura 165. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23006

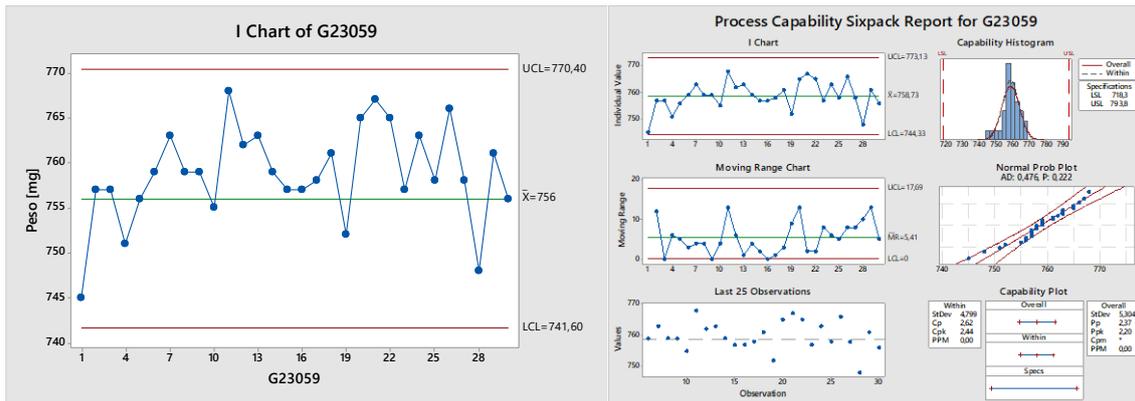


Figura 166. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23059

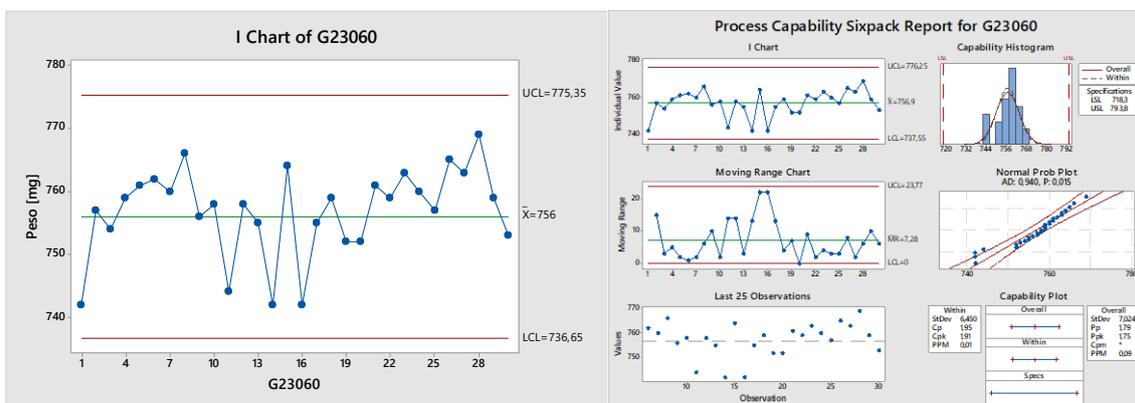


Figura 167. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23060

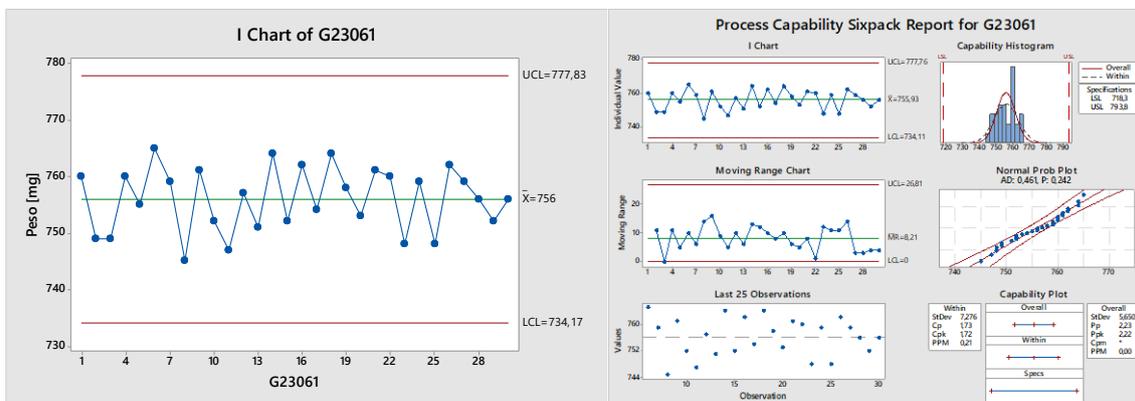


Figura 168. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23061

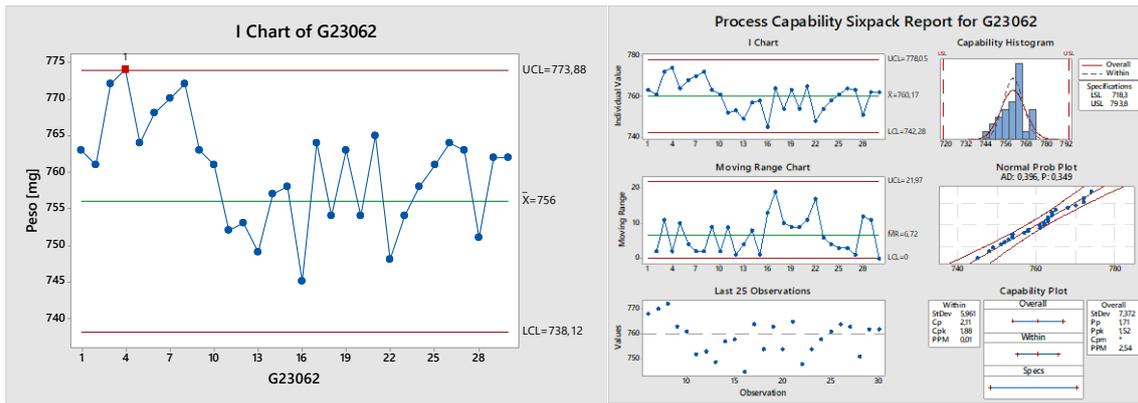


Figura 169. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23062

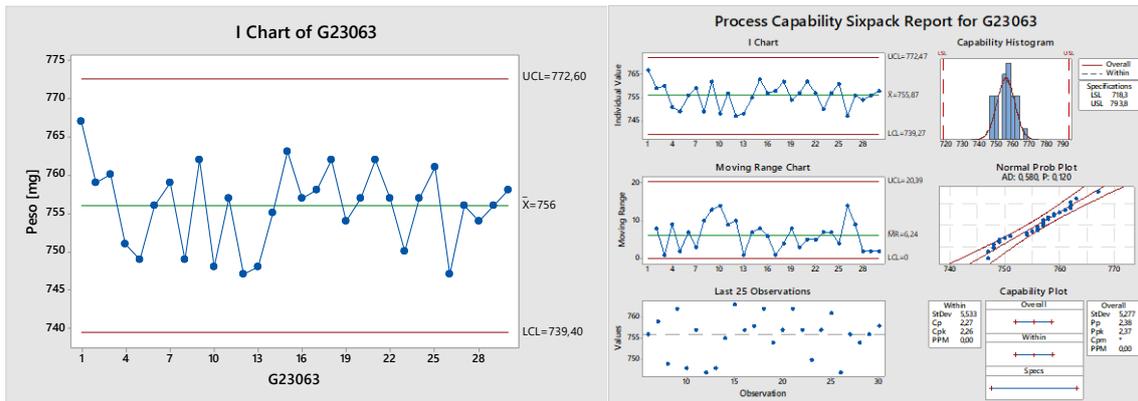


Figura 170. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23063

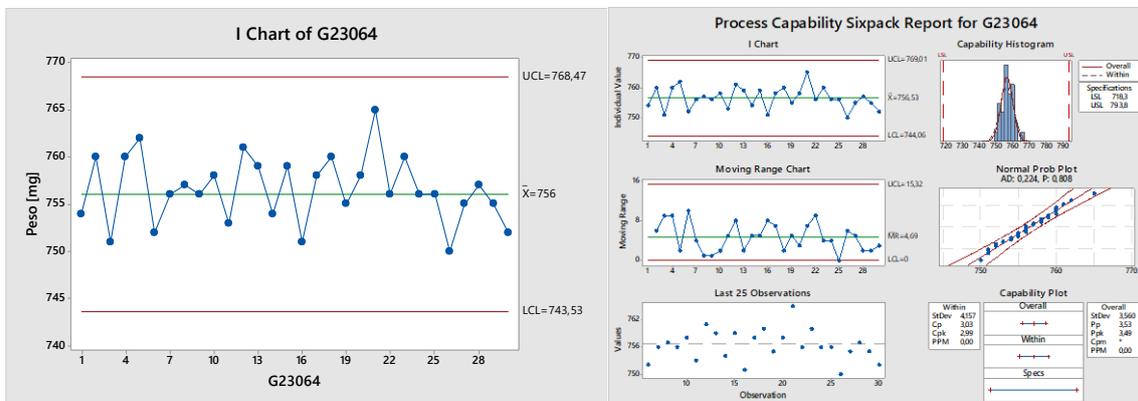


Figura 171. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23064

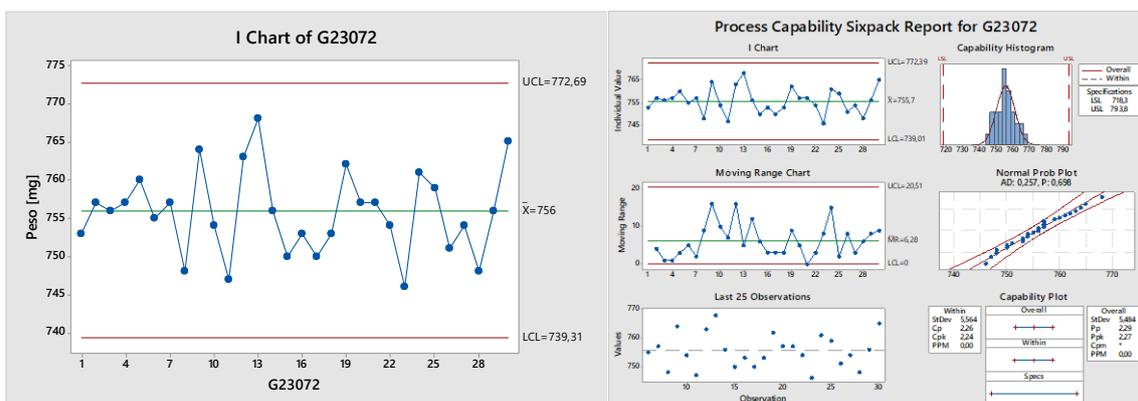


Figura 172. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23072

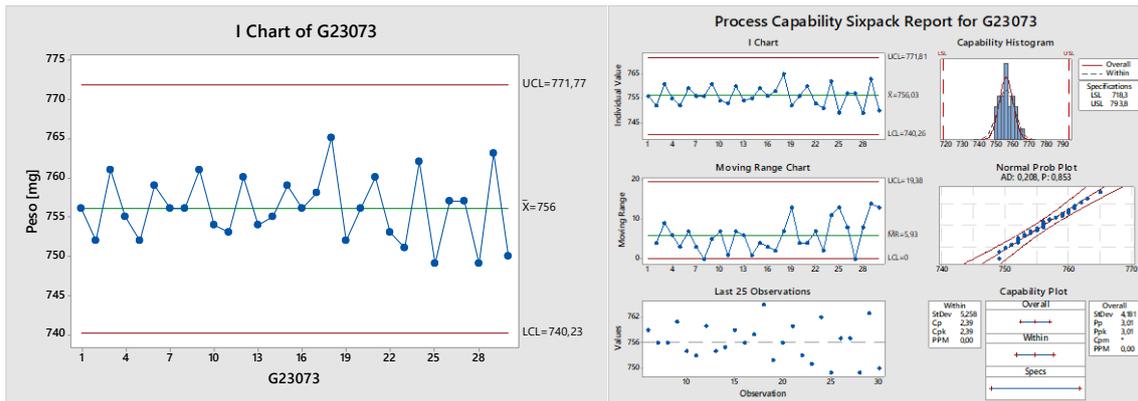


Figura 173. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23073

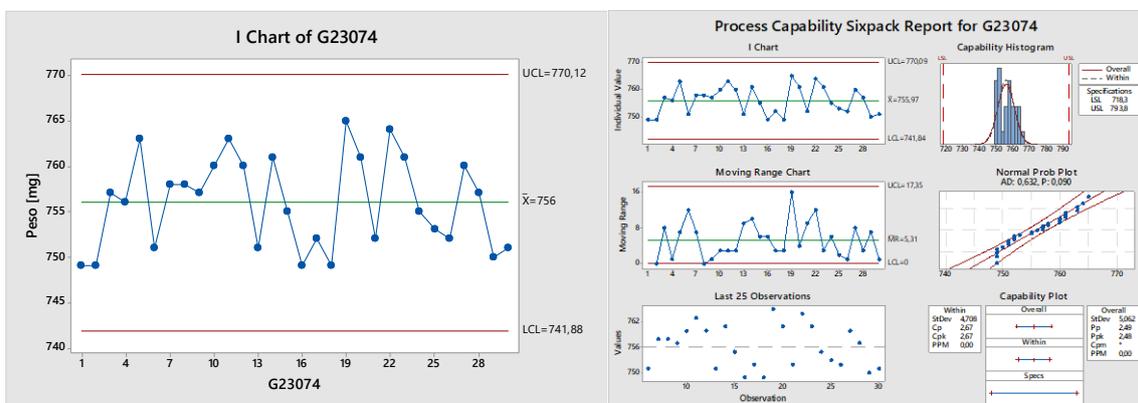


Figura 174. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23074

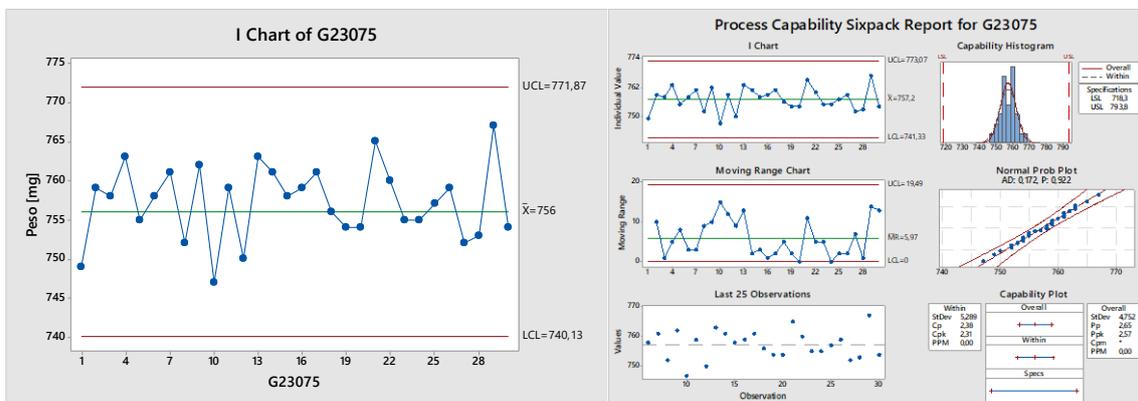


Figura 175. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23075

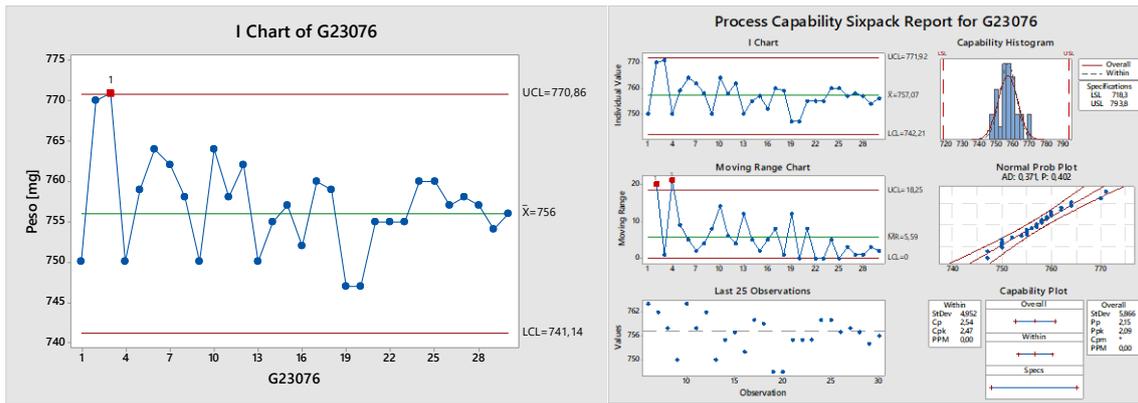


Figura 176. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23076

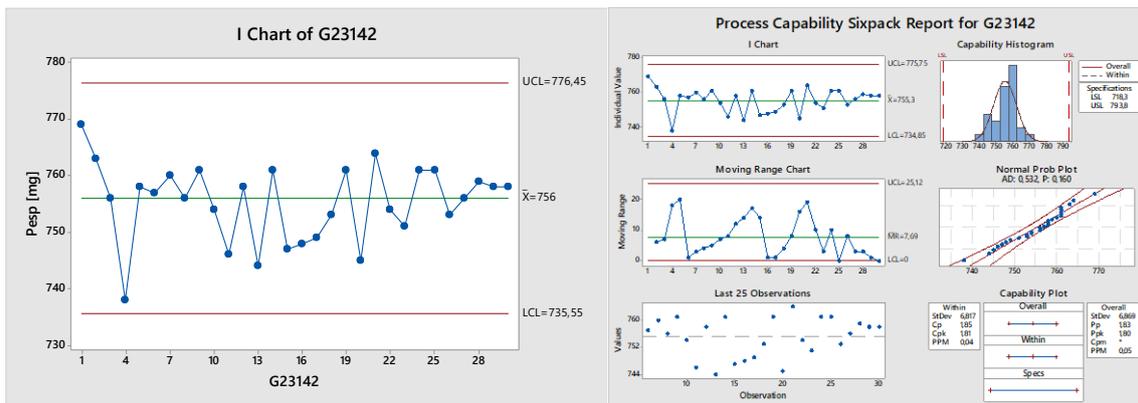


Figura 177. Gráfica de peso tableta en compresión lote G23142

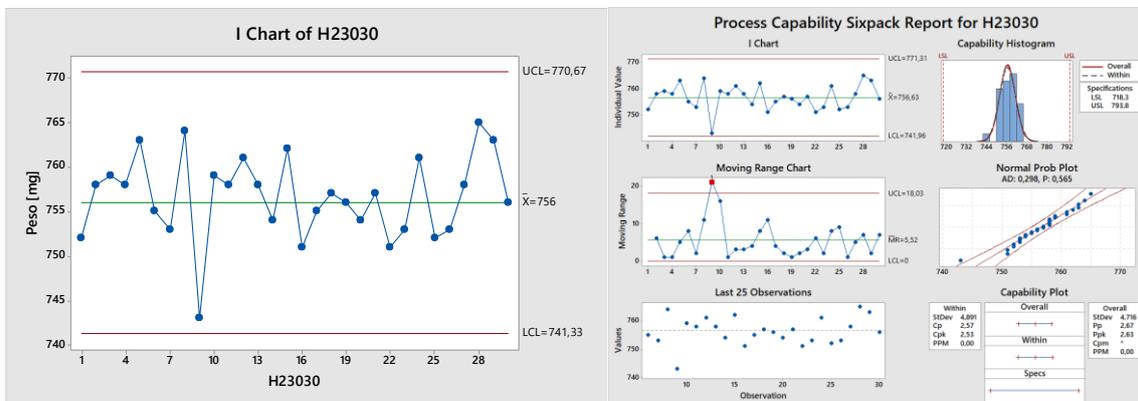


Figura 178. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23030

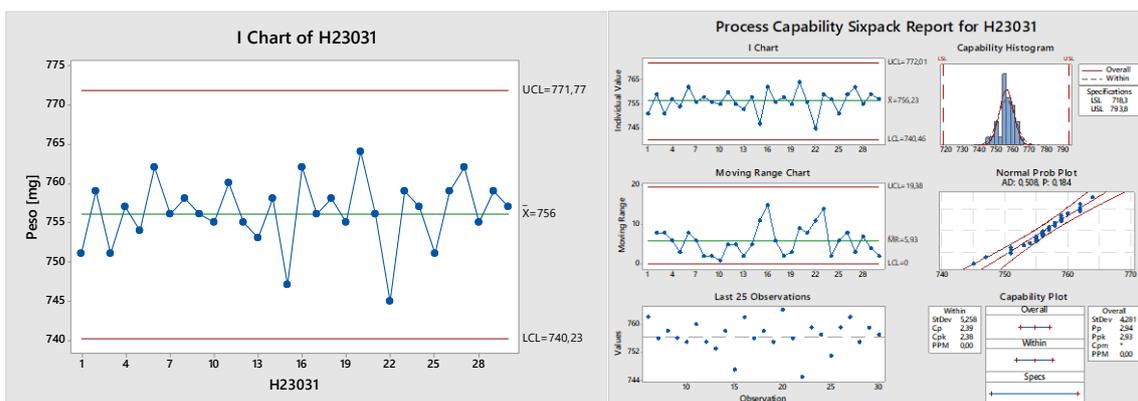


Figura 179. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23031

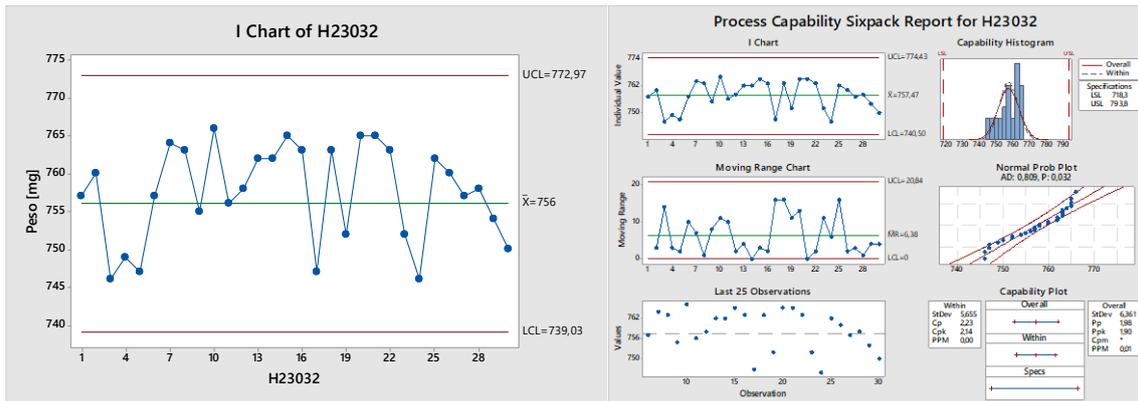


Figura 180. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23032

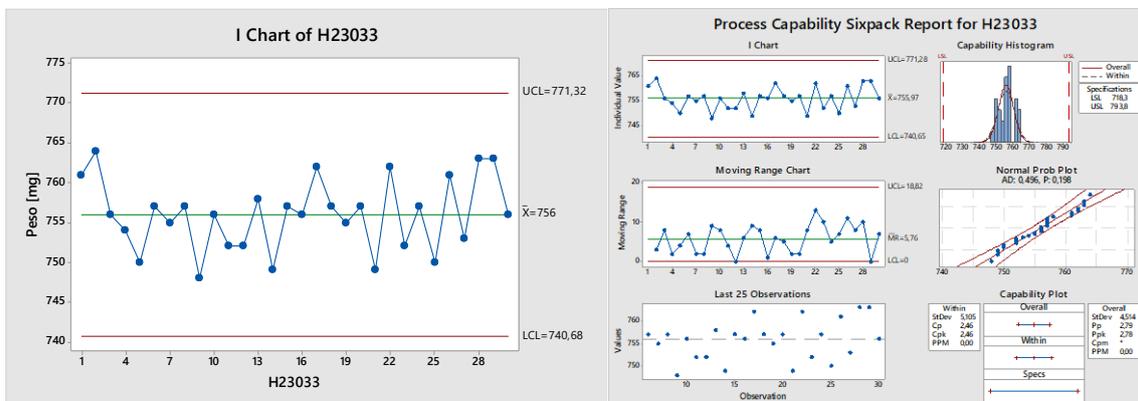


Figura 181. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23033

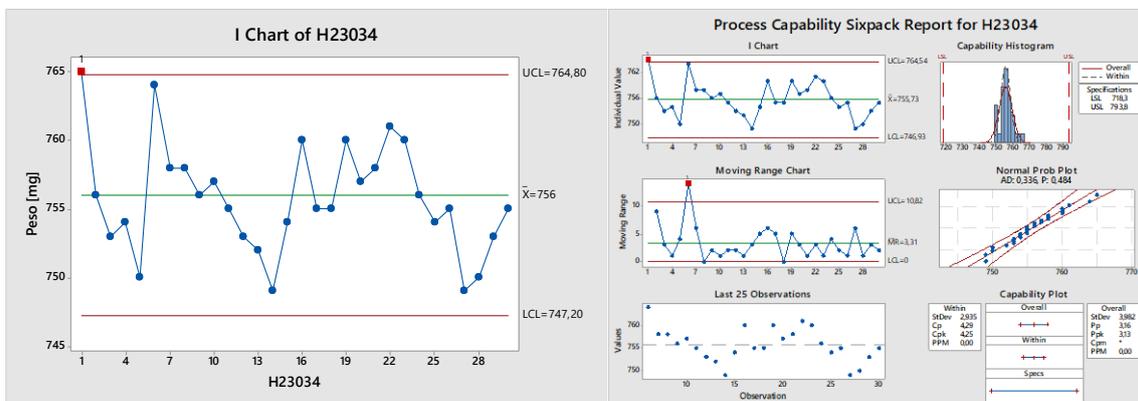


Figura 182. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23034

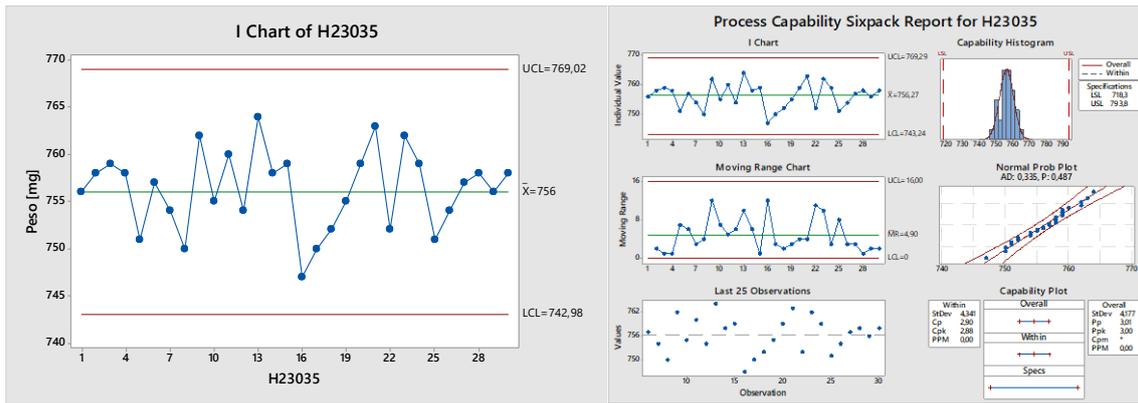


Figura 183. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23035

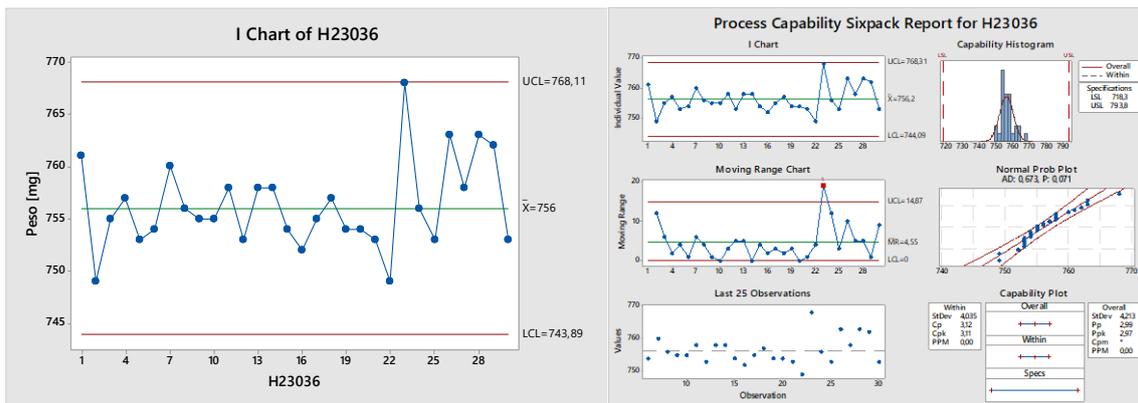


Figura 184. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23036

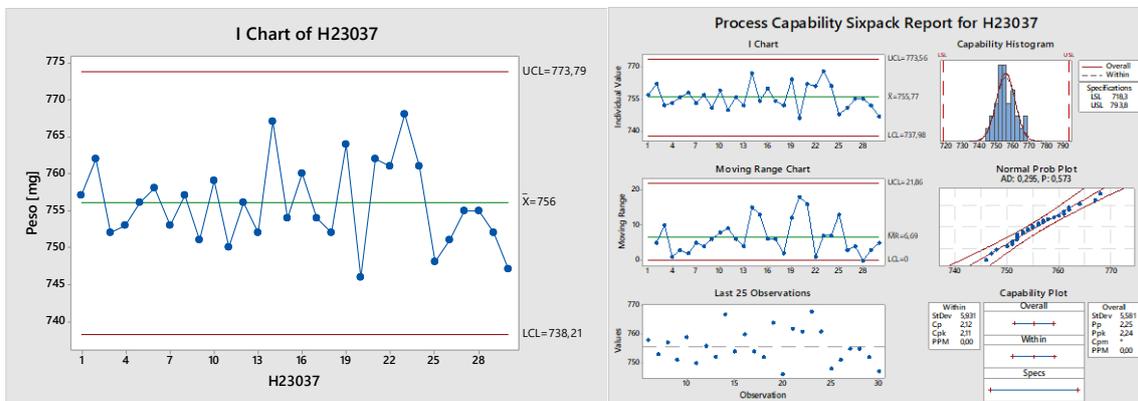


Figura 185. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23037

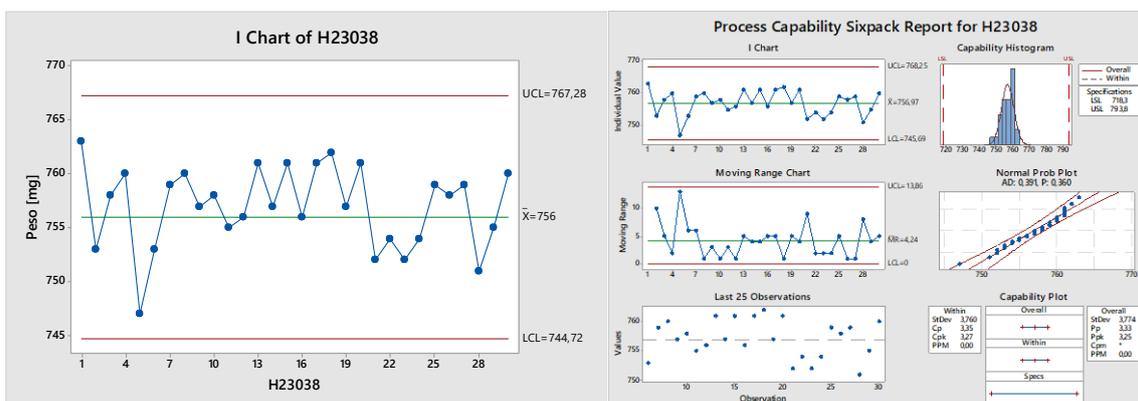


Figura 186. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23039

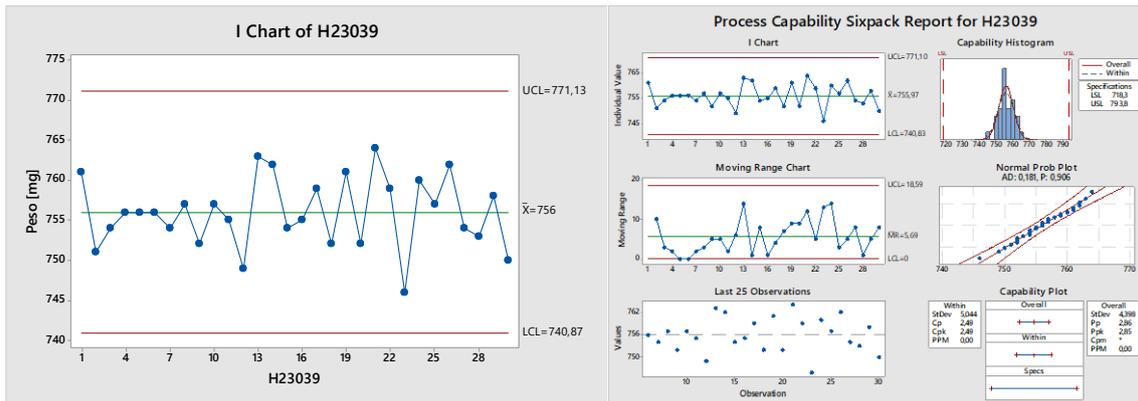


Figura 187. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23040

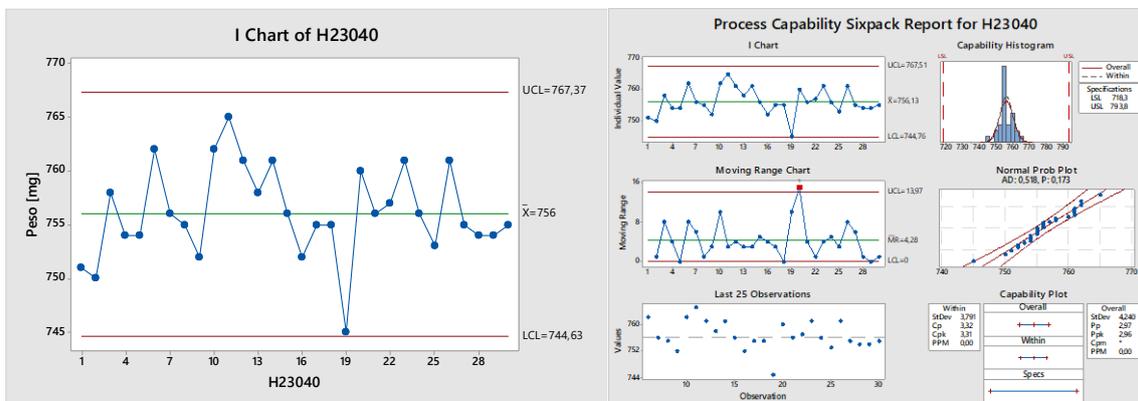


Figura 188. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23040

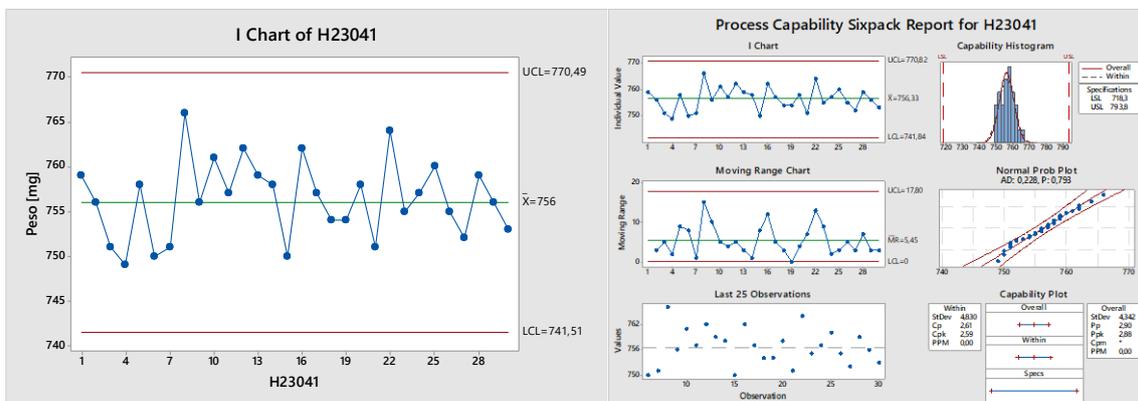


Figura 189. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23041

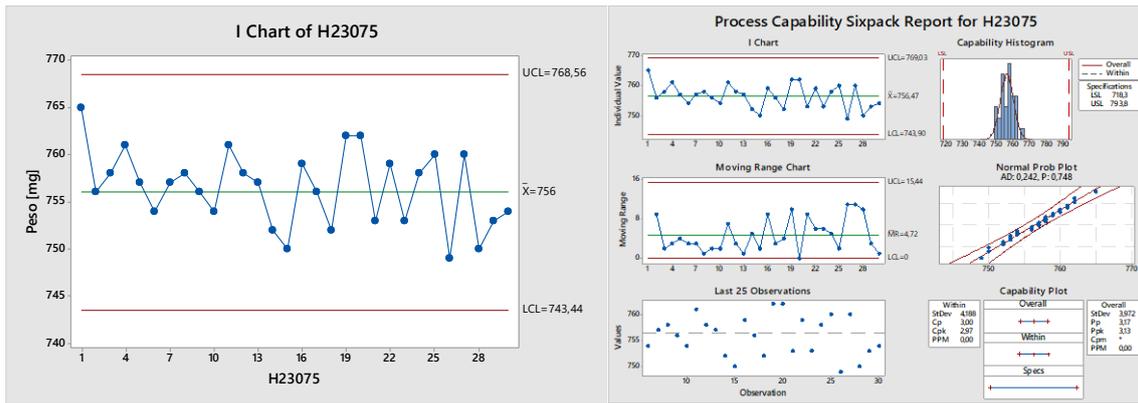


Figura 190. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23075

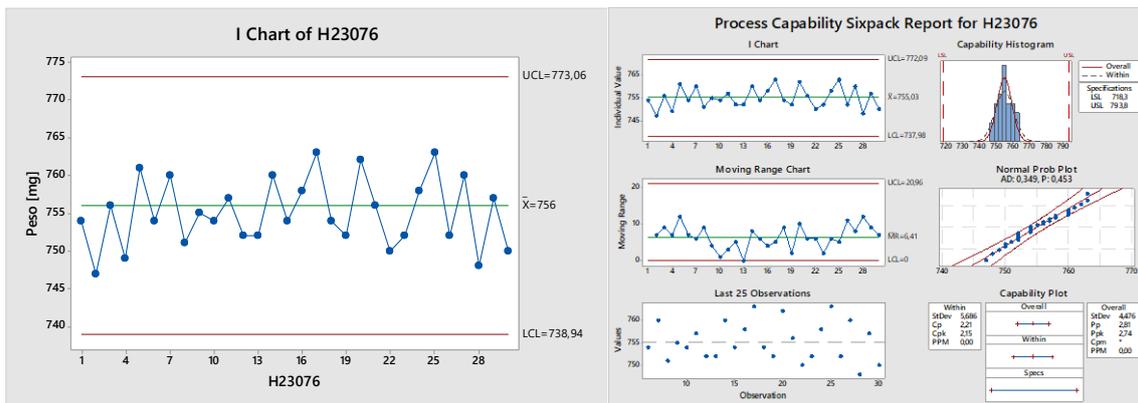


Figura 191. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23076

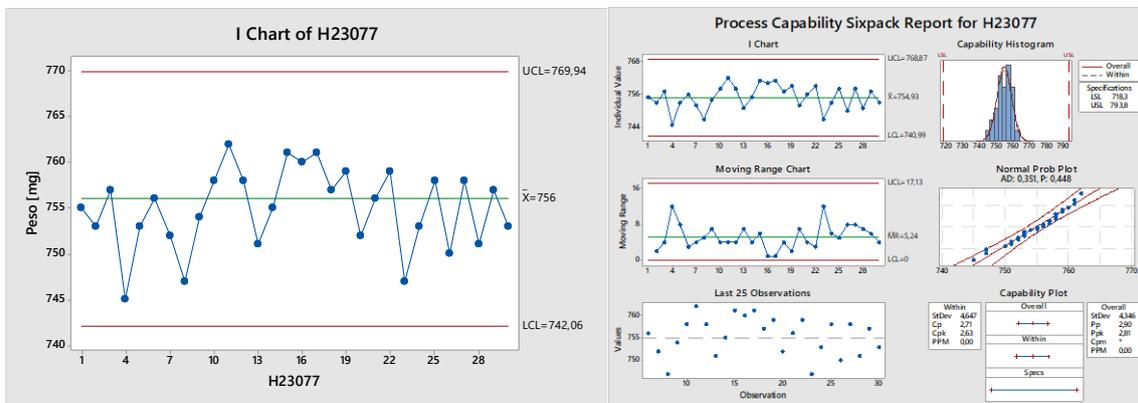


Figura 192. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23077

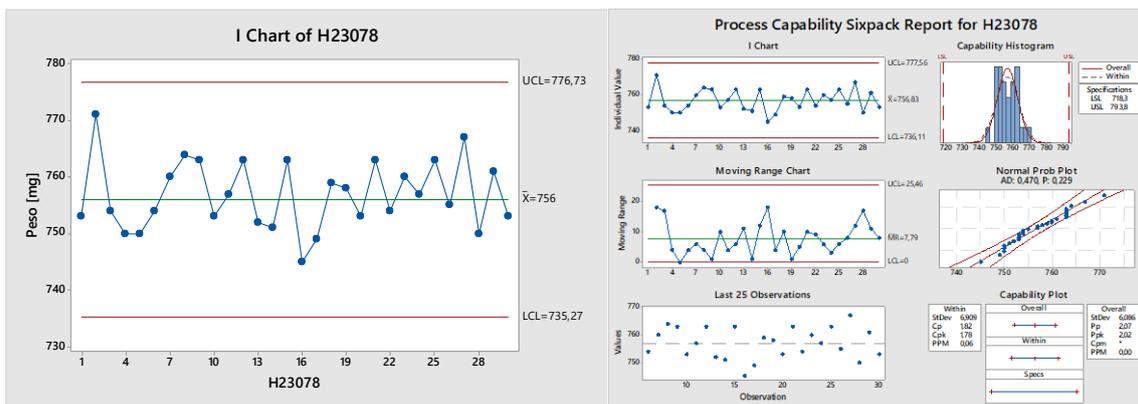


Figura 193. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23078

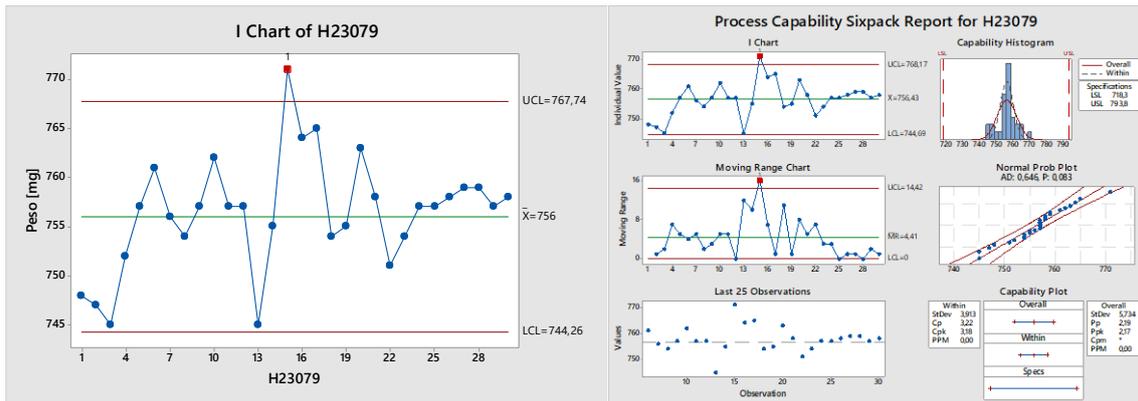


Figura 194. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23079

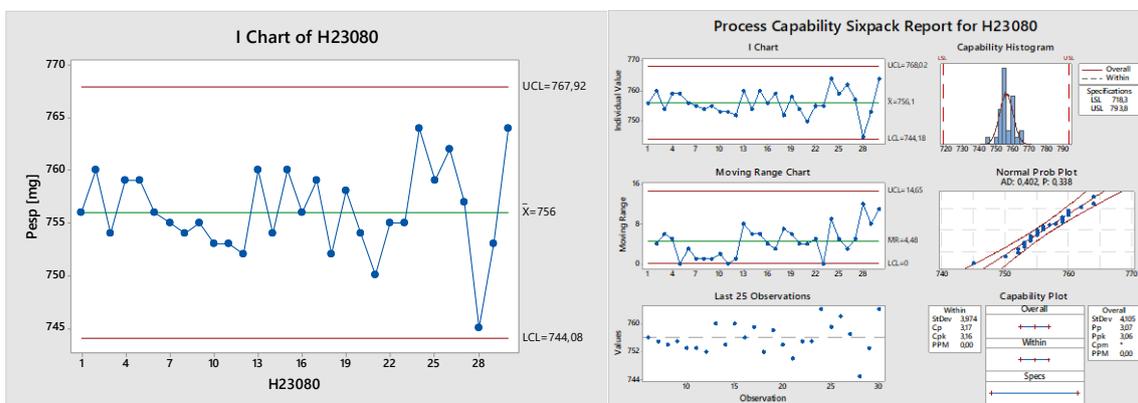


Figura 185. Gráfica de peso tableta en compresión lote H23080

Gráficas de los parámetros de control del recubrimiento
 Gráficas de la dureza de recubrimiento.

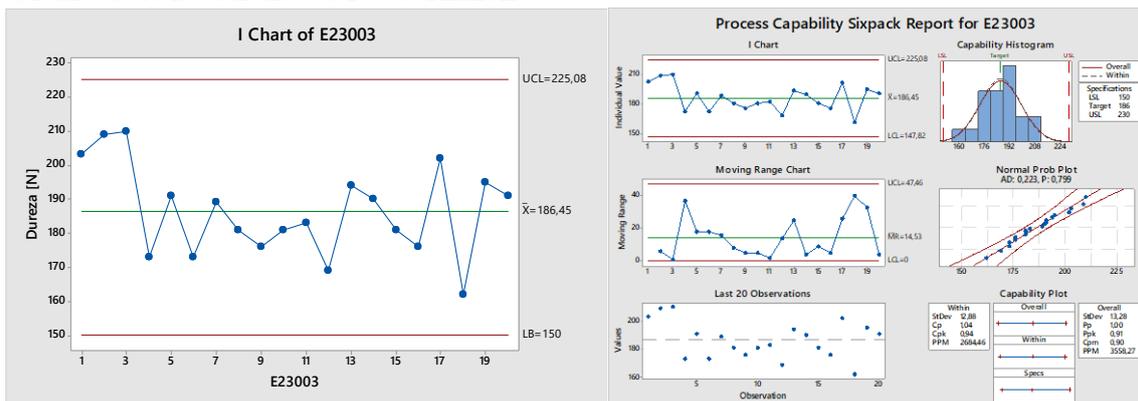


Figura 186. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23003

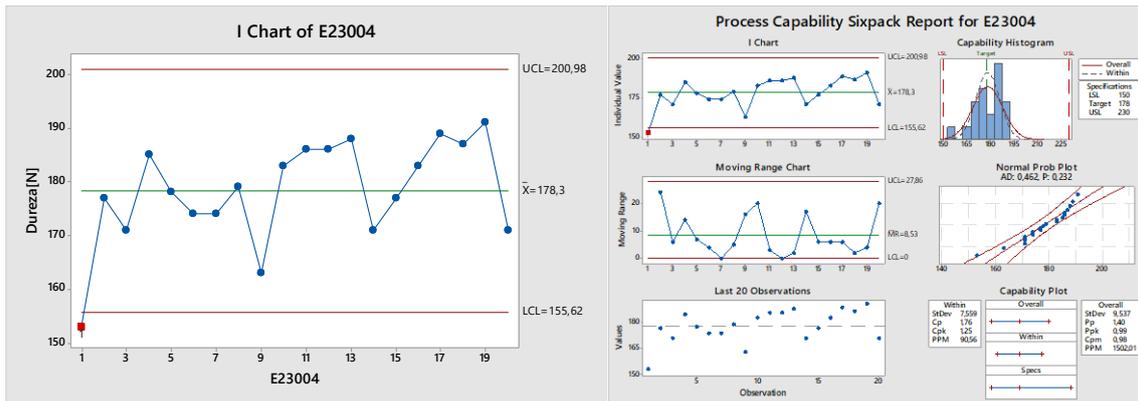


Figura 187. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23004

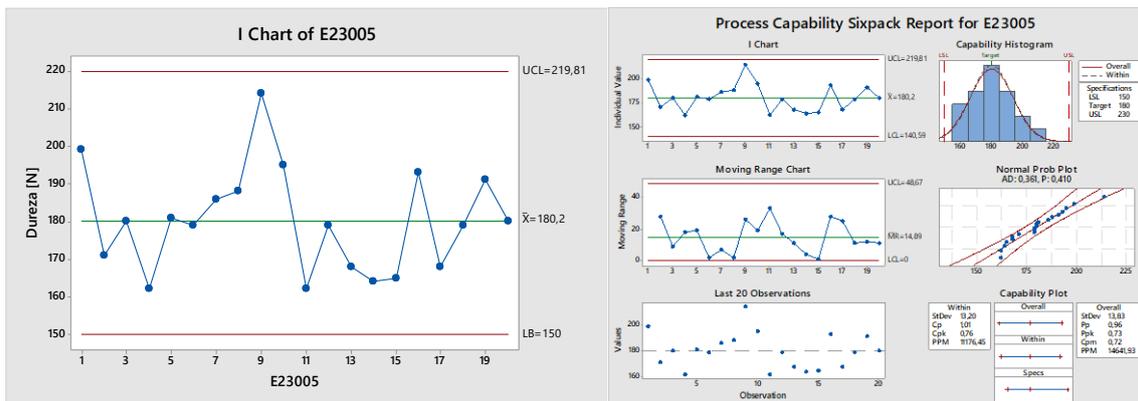


Figura 198. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23005

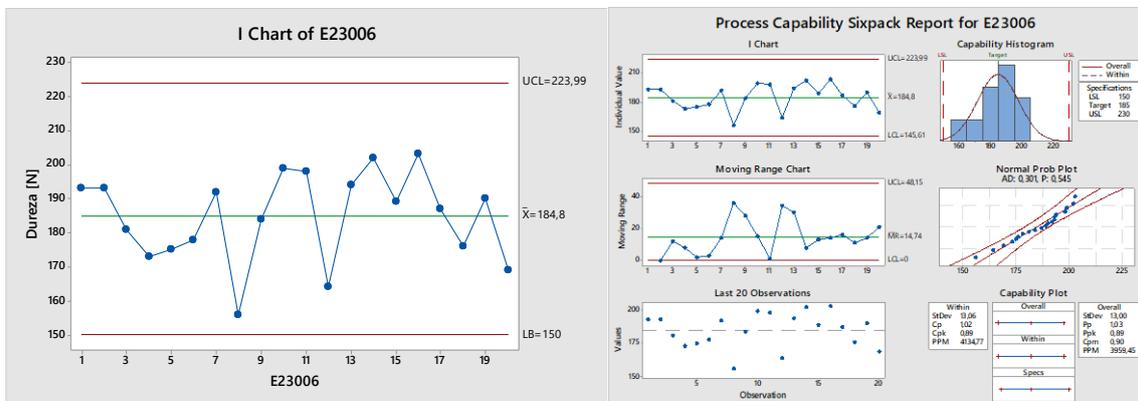


Figura 199. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23006

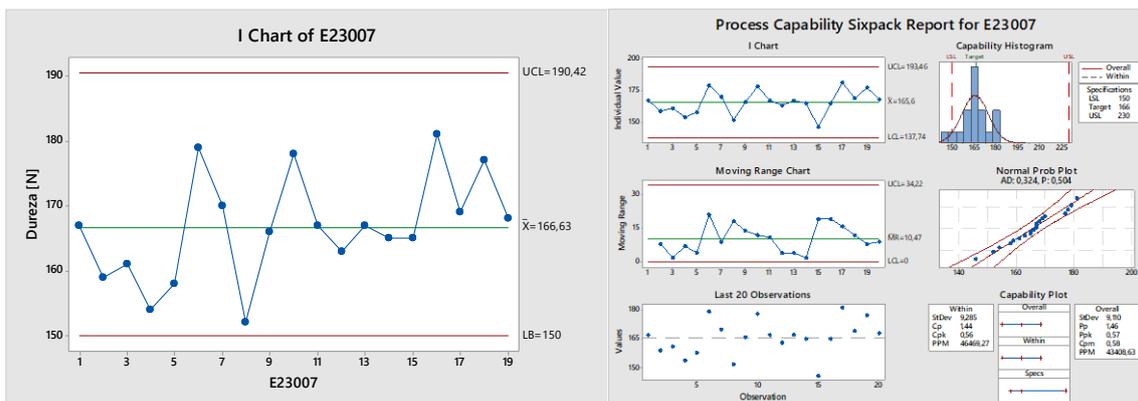


Figura 200. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23007

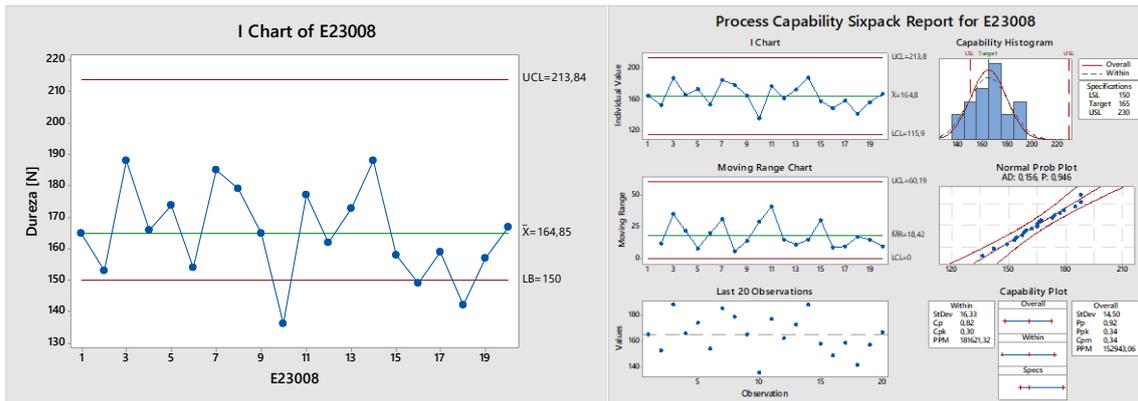


Figura 201. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23008

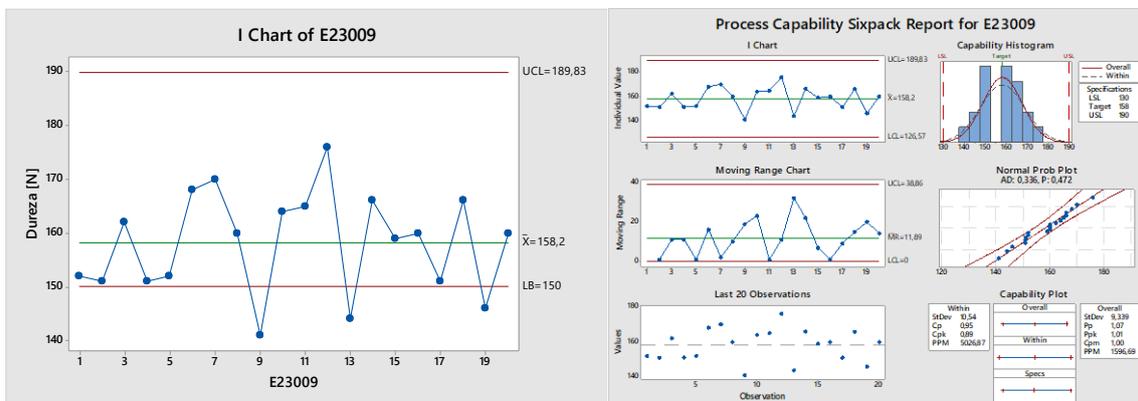


Figura 202. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23009

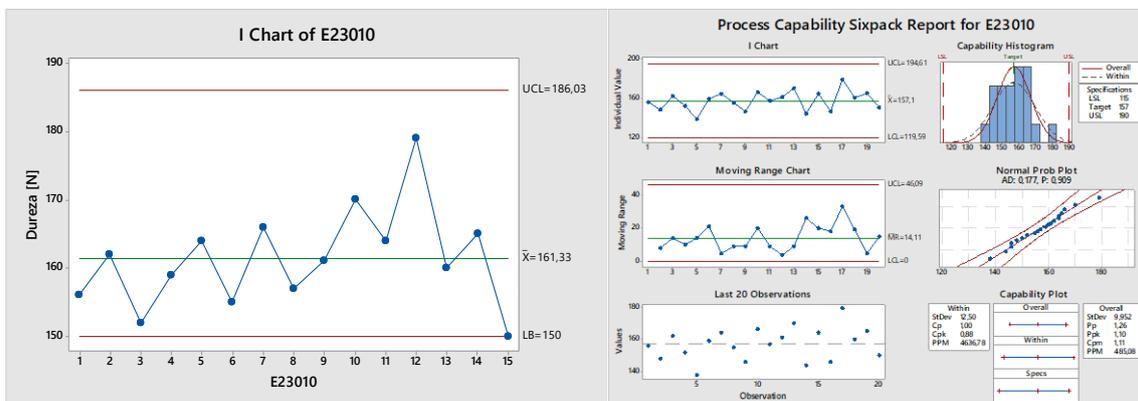


Figura 203. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23010

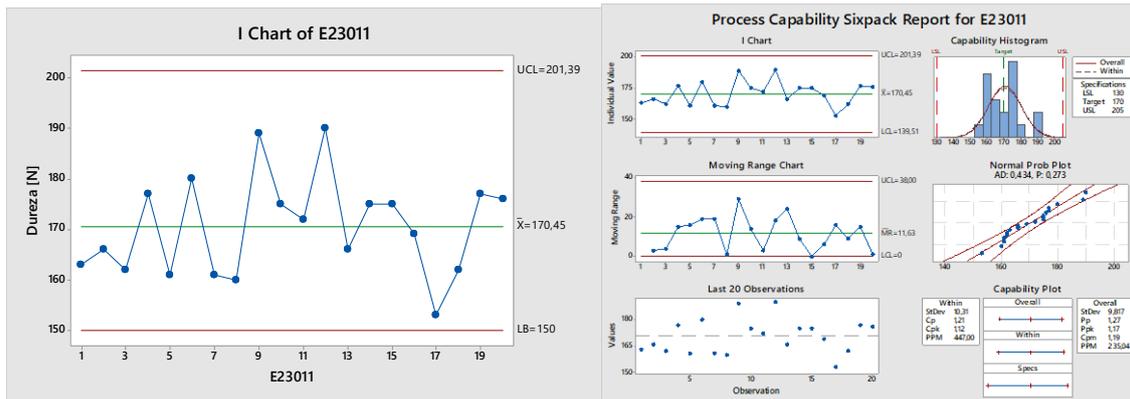


Figura 204. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23011

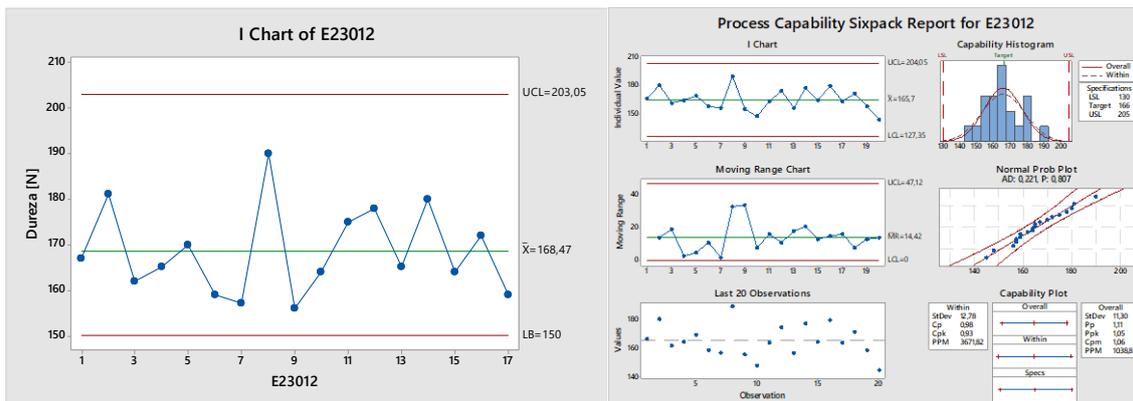


Figura 205. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23012

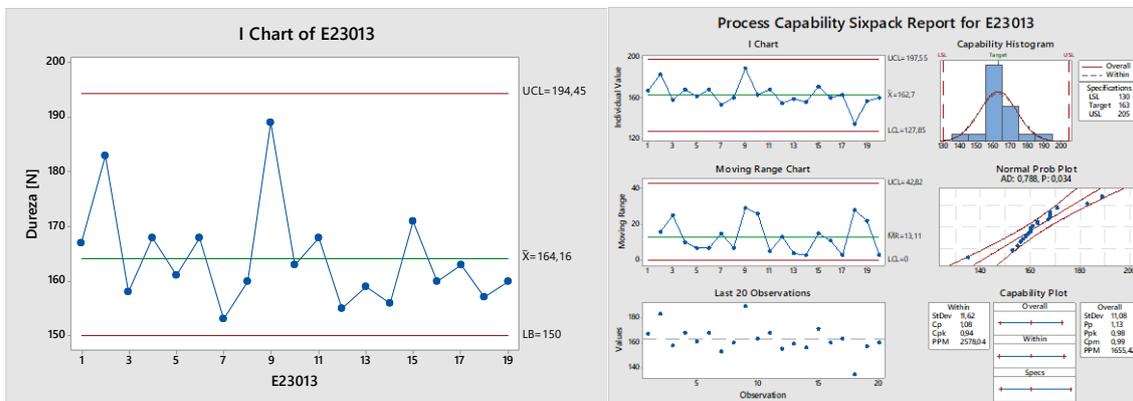


Figura 206. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23013

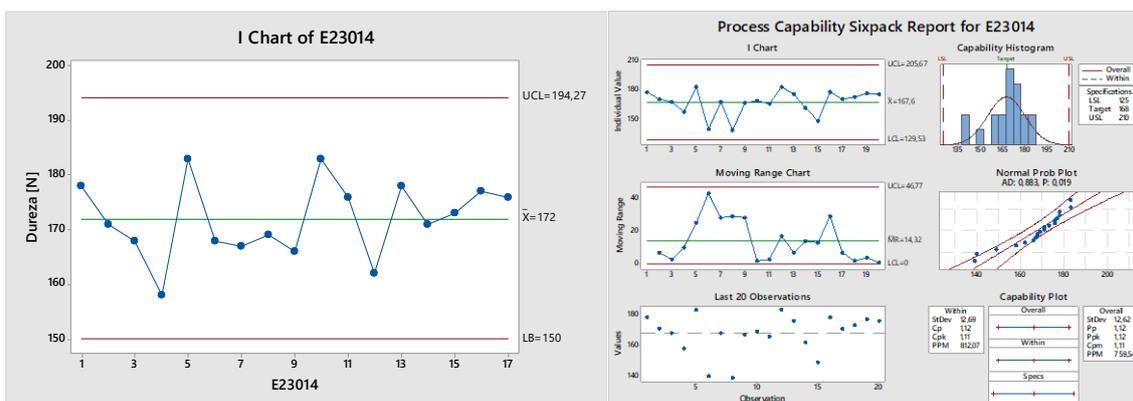


Figura 207. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23014

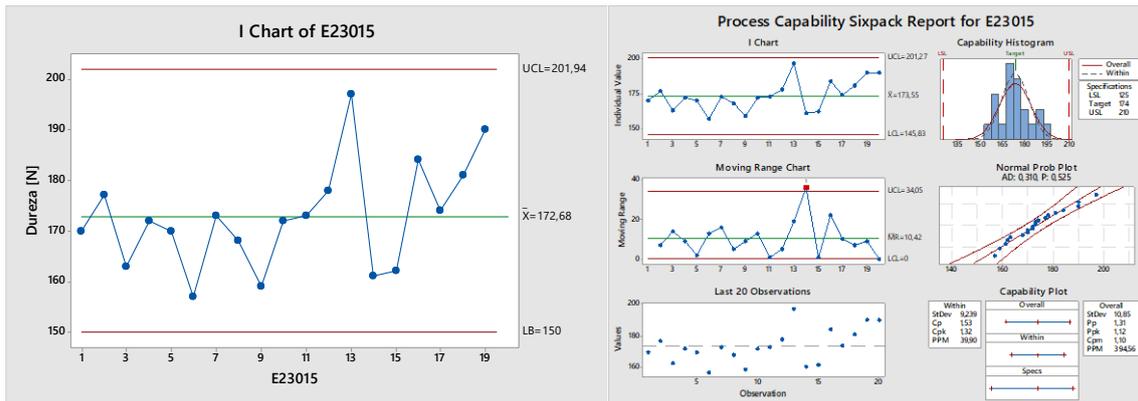


Figura 208. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23015

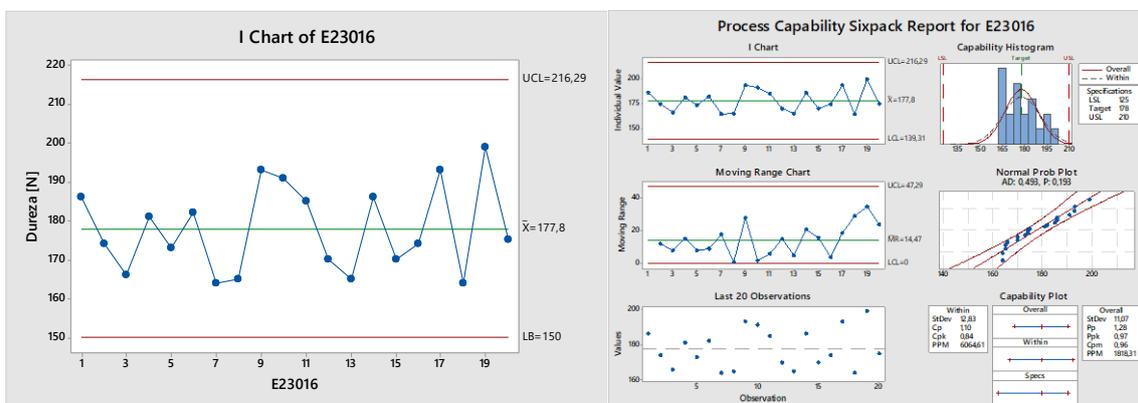


Figura 209. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23016

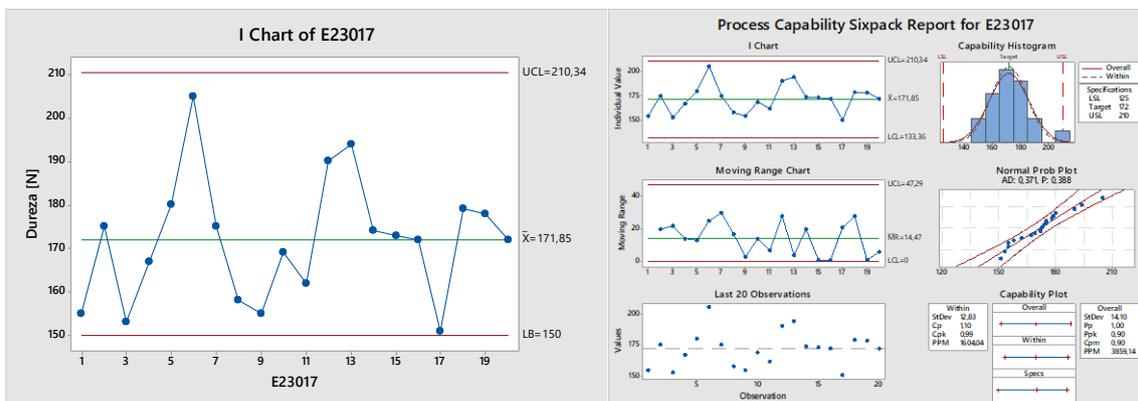


Figura 210. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23017

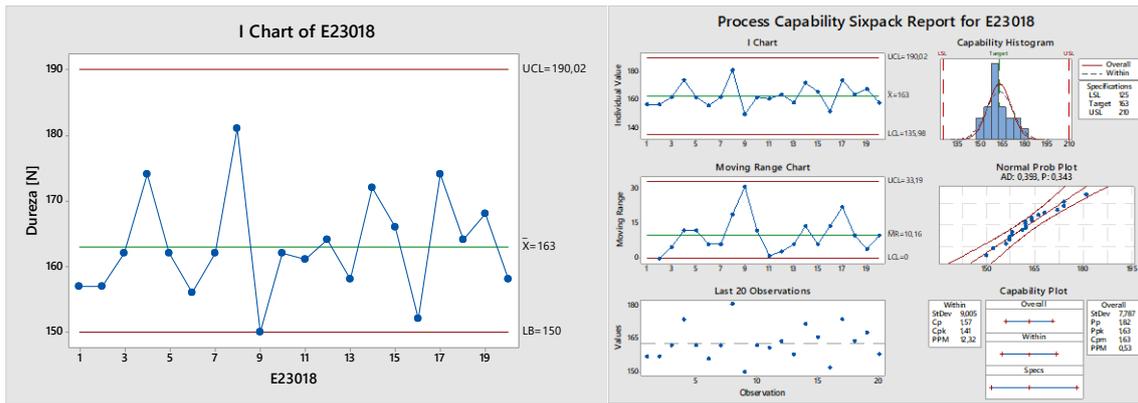


Figura 211. Gráfica de dureza en recubrimiento lote E23018

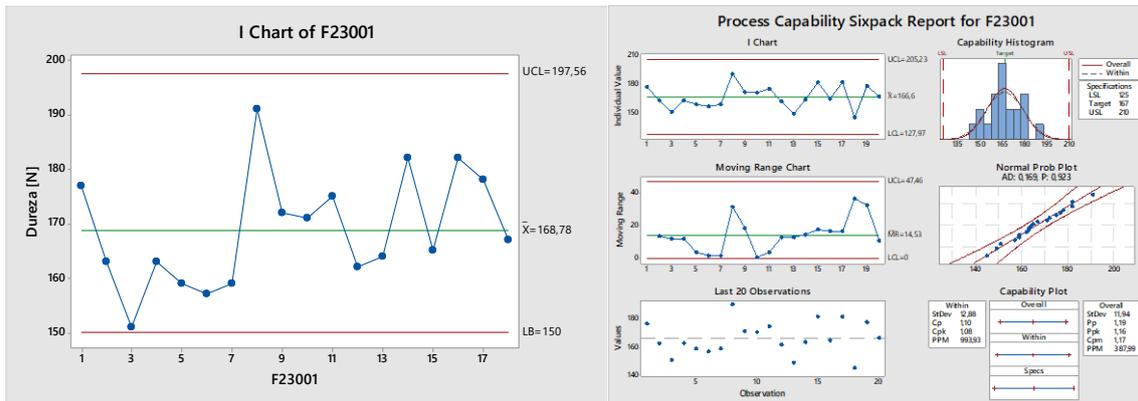


Figura 212. Gráfica de dureza en recubrimiento lote F23001

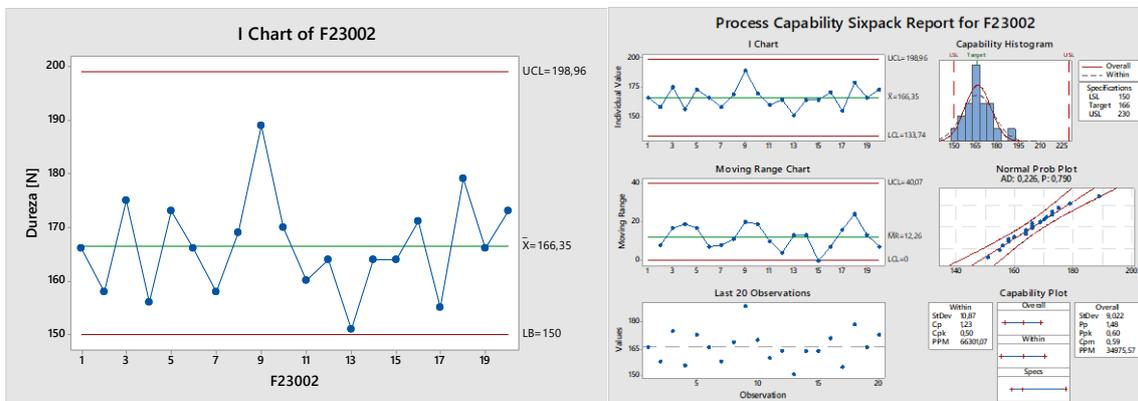


Figura 213. Gráfica de dureza en recubrimiento lote F23002

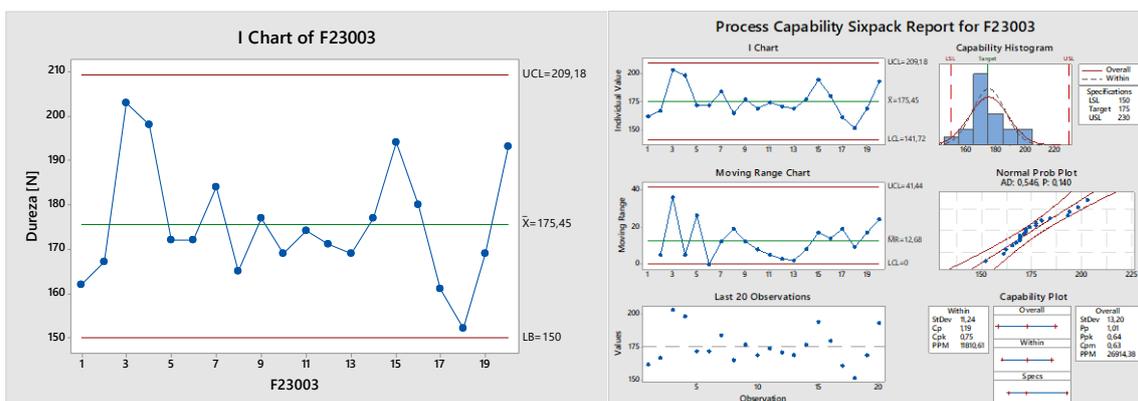


Figura 214. Gráfica de dureza en recubrimiento lote F23003

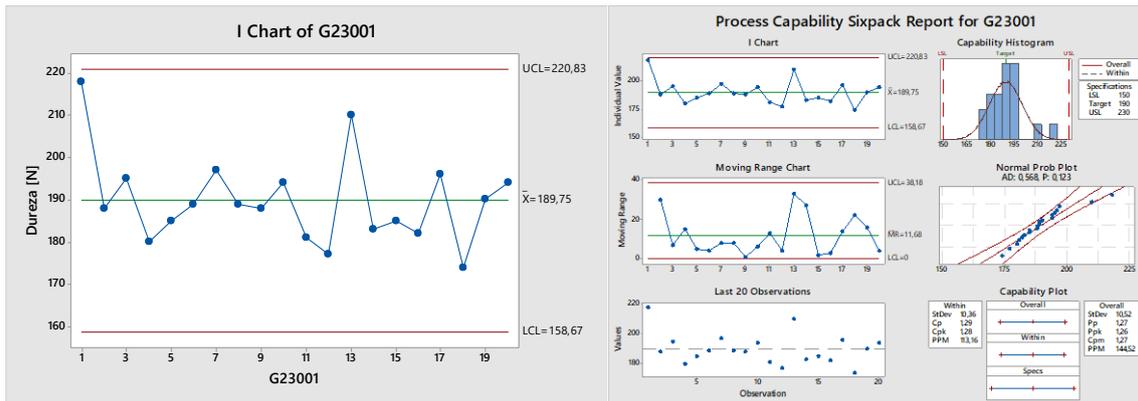


Figura 215. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23001

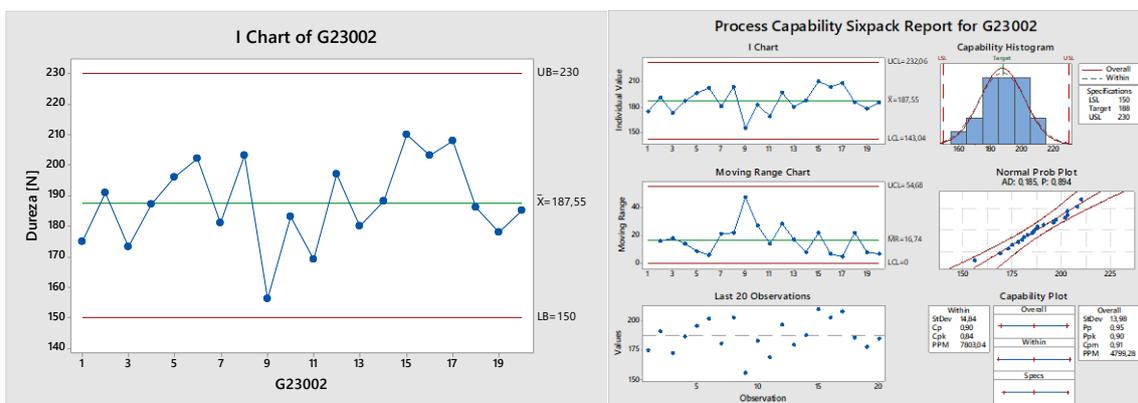


Figura 216. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23002

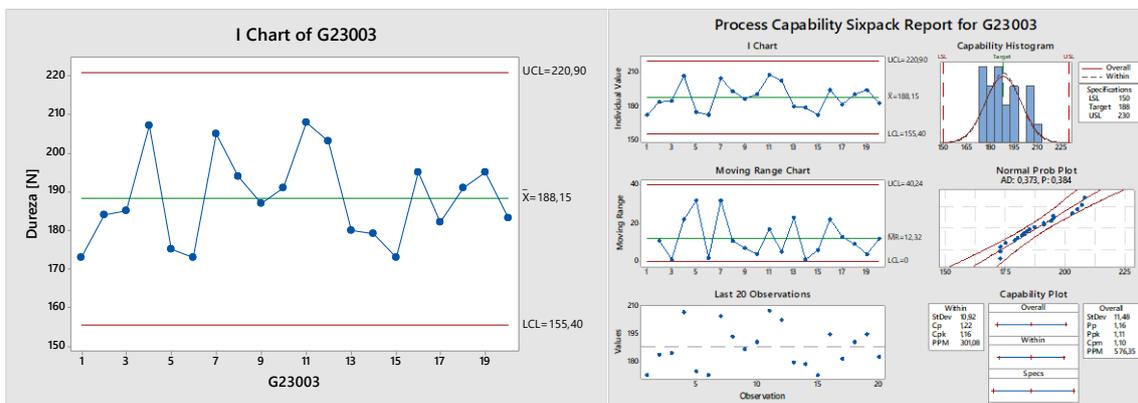


Figura 217. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23003

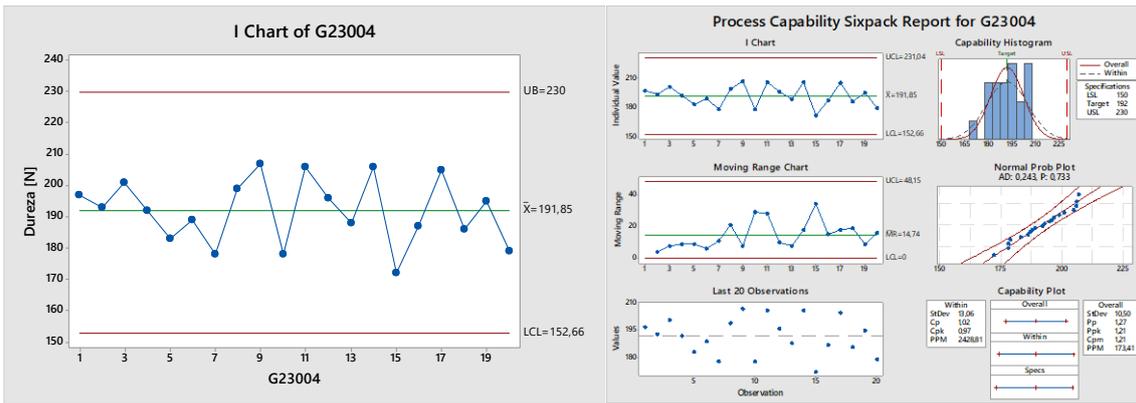


Figura 218. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23004

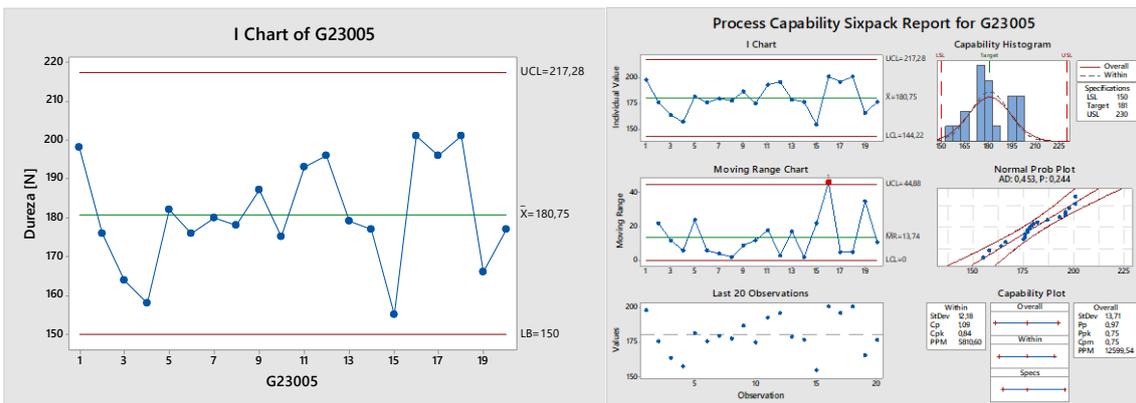


Figura 219. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23005

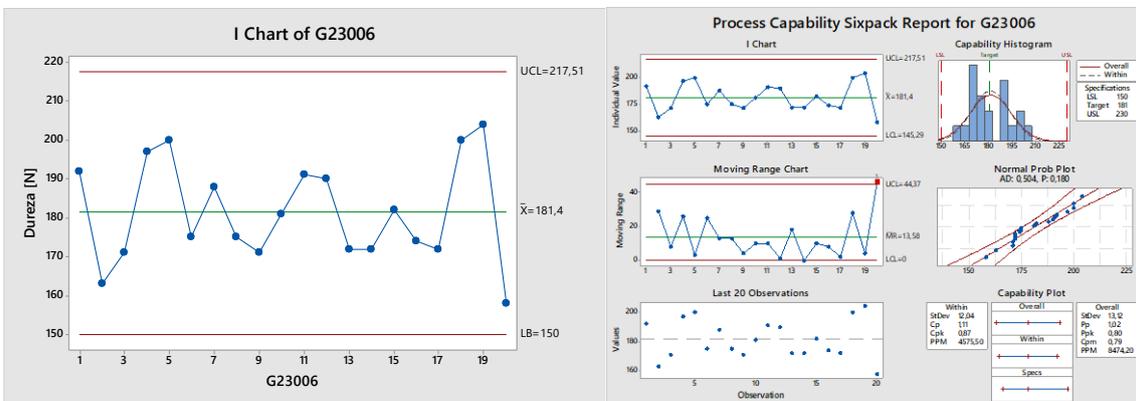


Figura 220. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23006

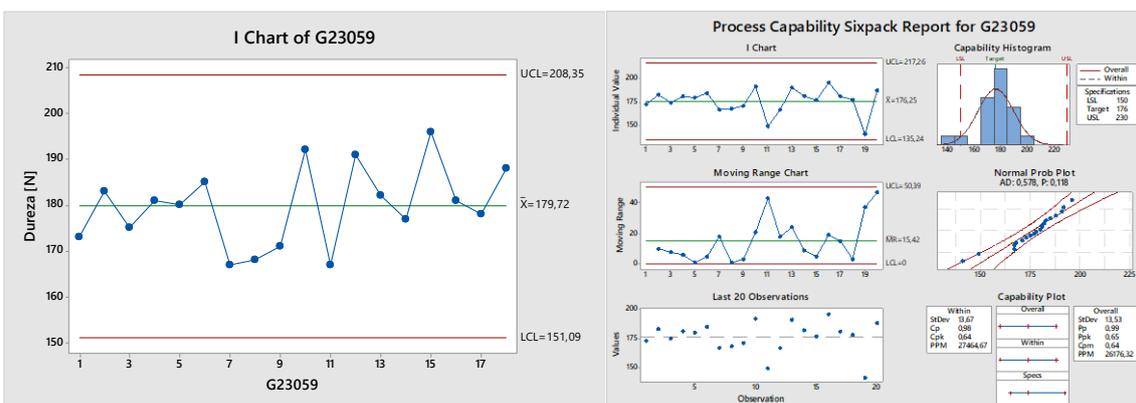


Figura 221. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23059

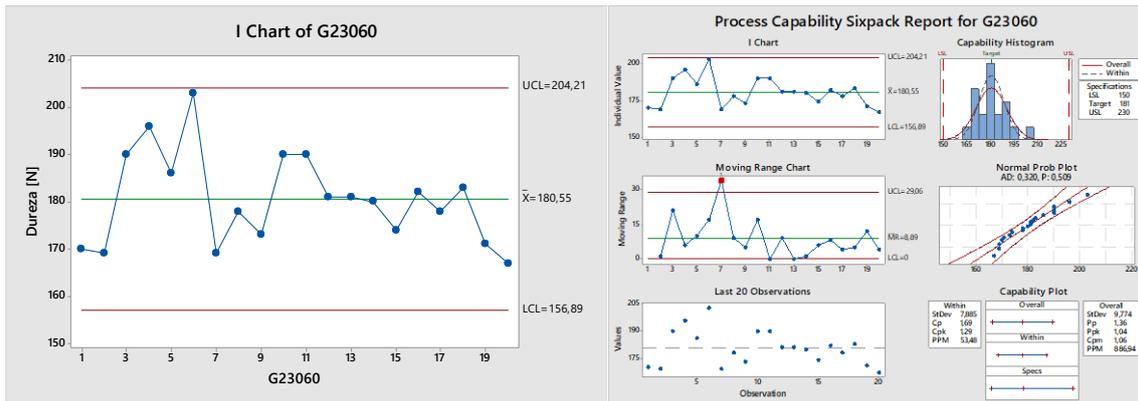


Figura 222. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23060

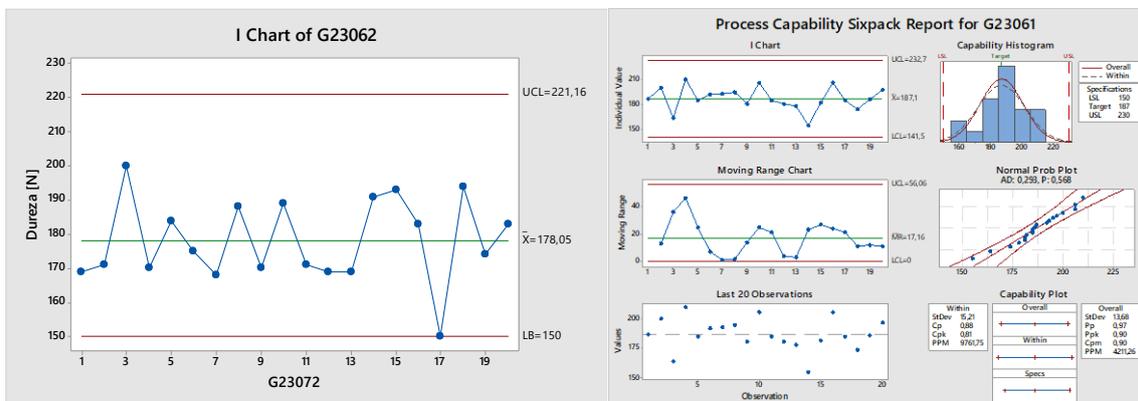


Figura 223. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23061

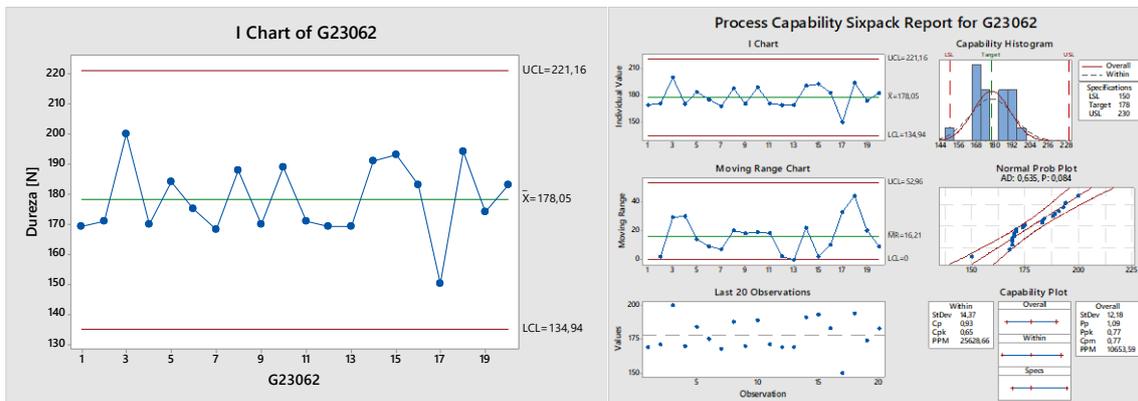


Figura 224. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23062

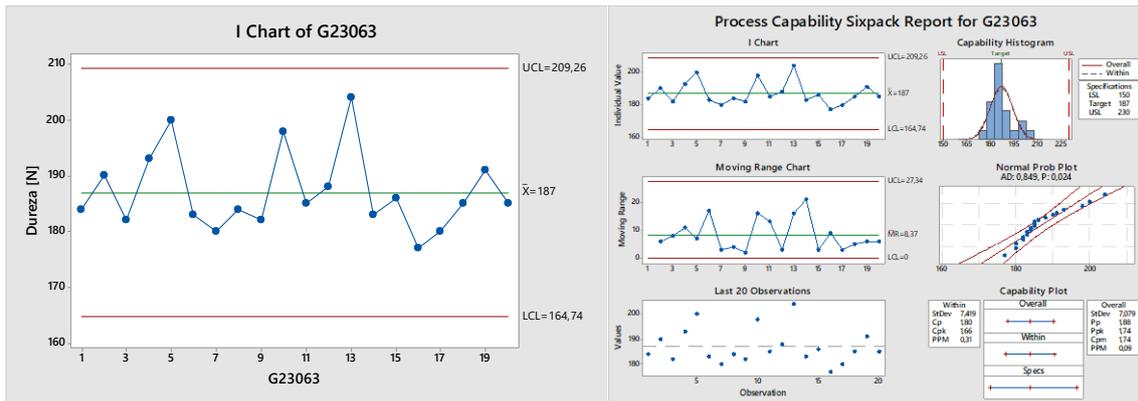


Figura 225. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23063

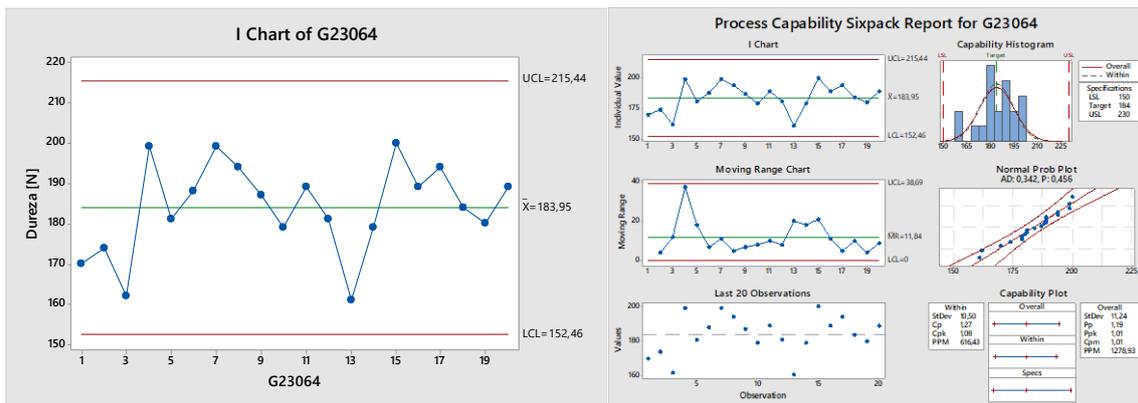


Figura 226. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23064

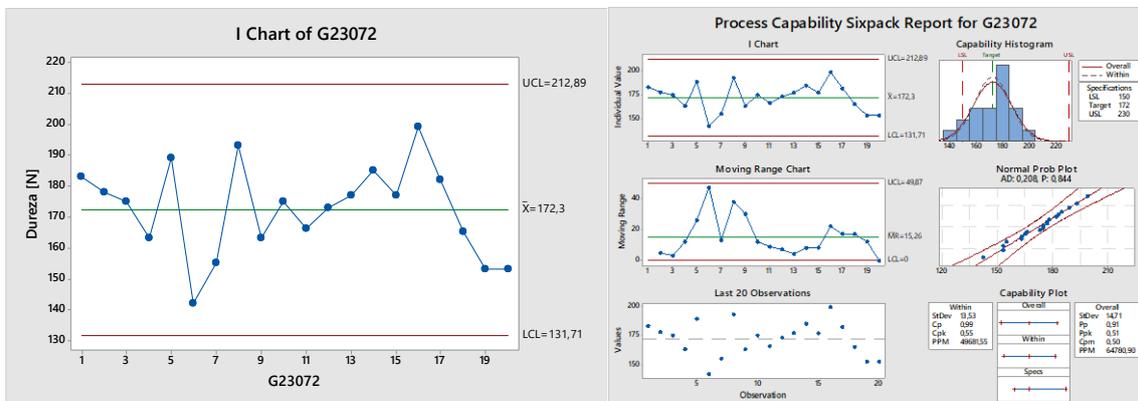


Figura 227. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23072

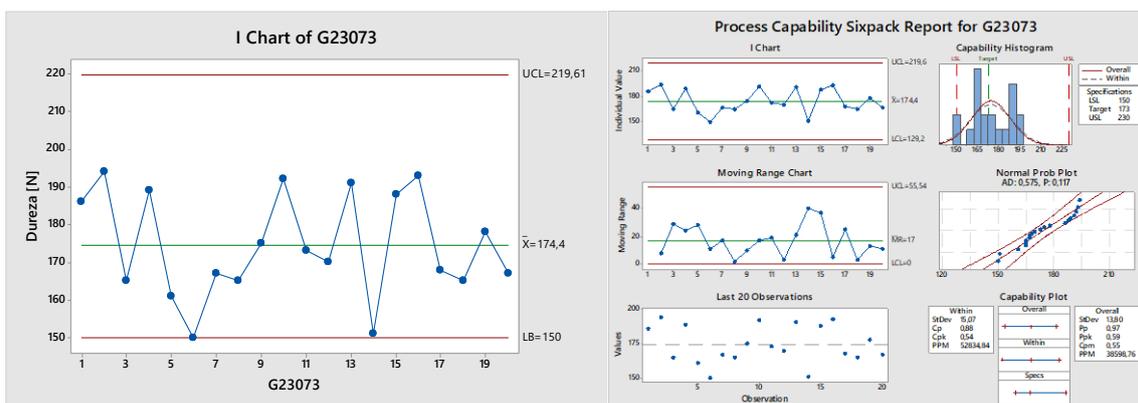


Figura 228. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23073

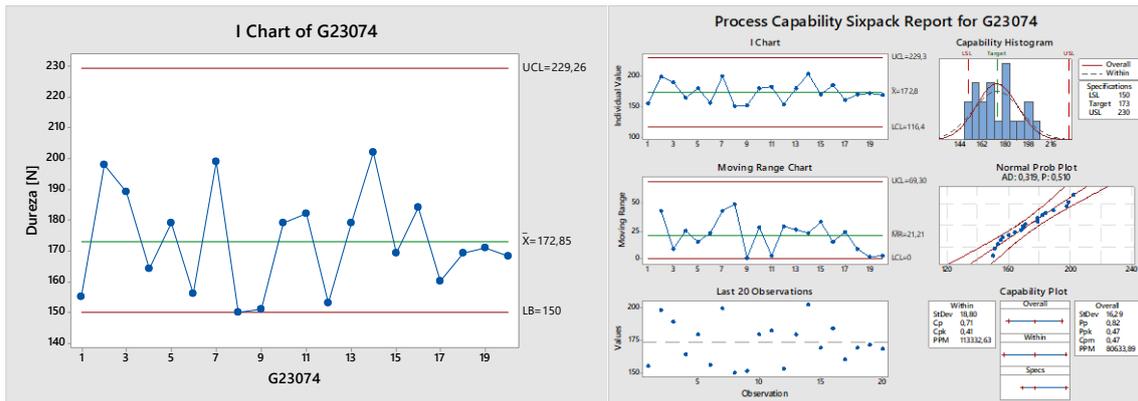


Figura 229. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23074

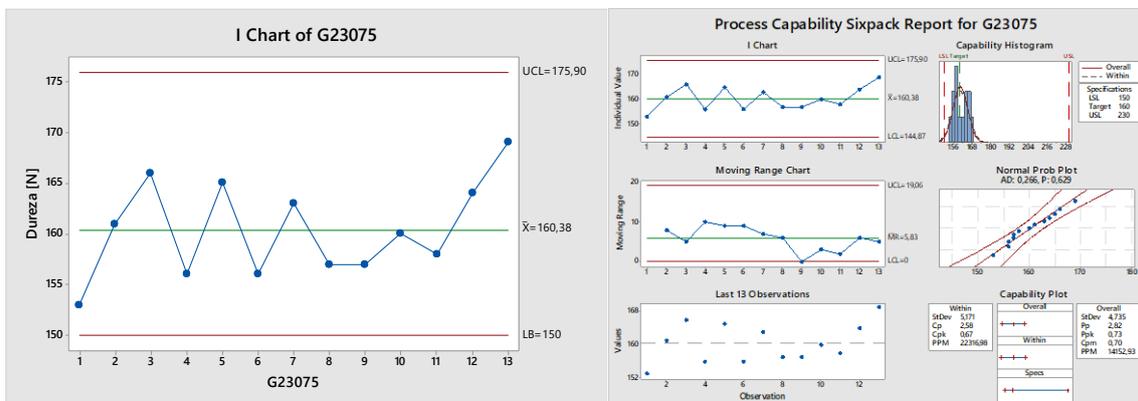


Figura 230. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23075

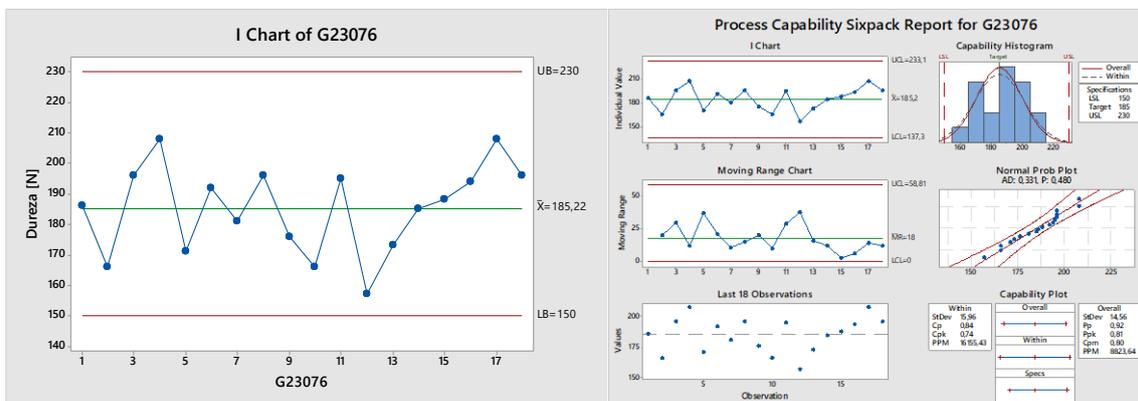


Figura 231. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23076

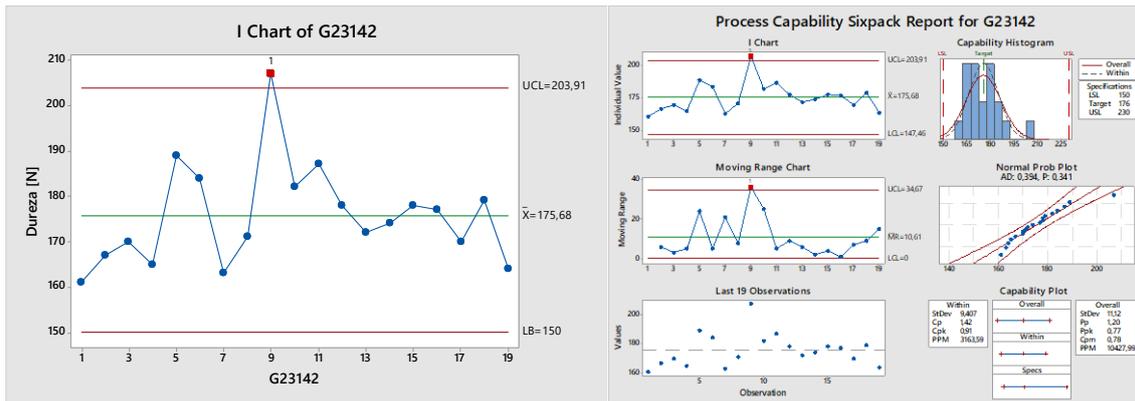


Figura 232. Gráfica de dureza en recubrimiento lote G23142

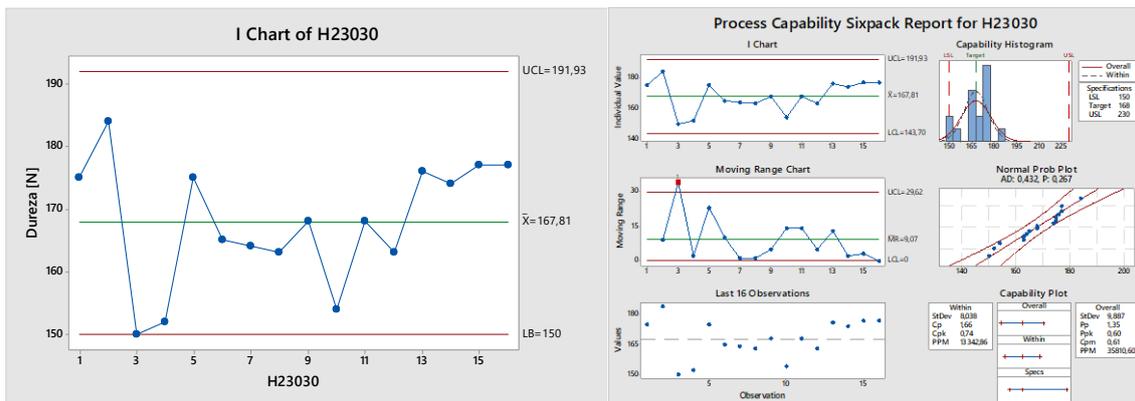


Figura 233. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23030

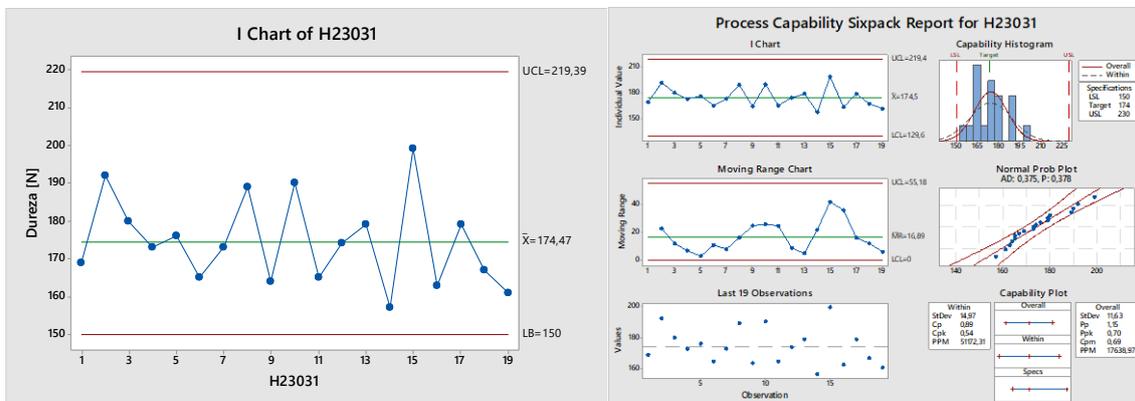


Figura 234. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23031

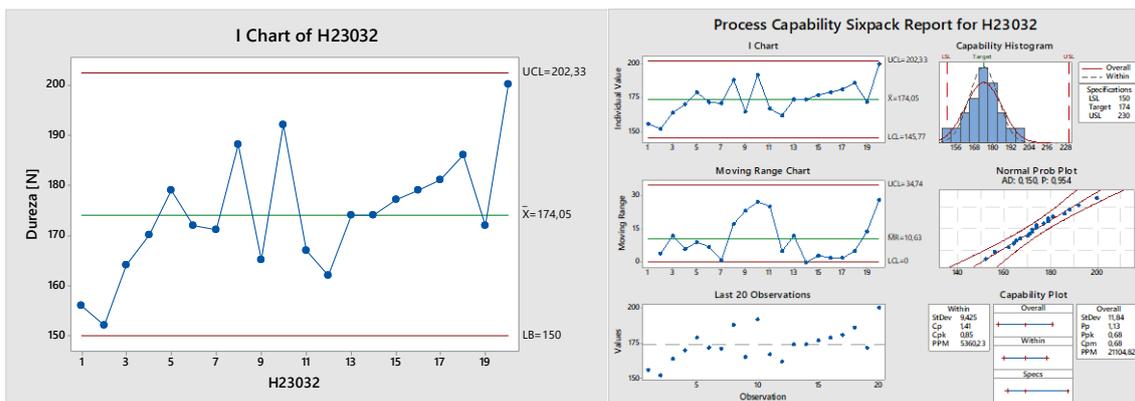


Figura 235 Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23032

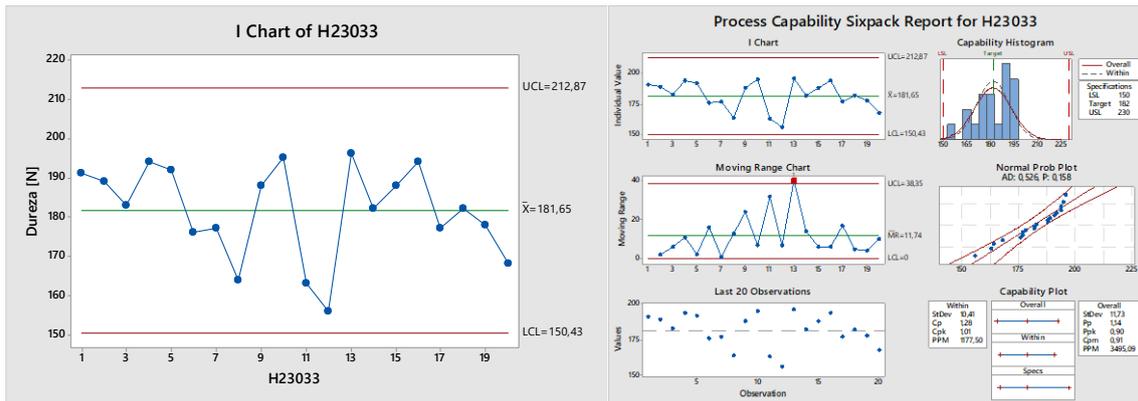


Figura 236. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23033

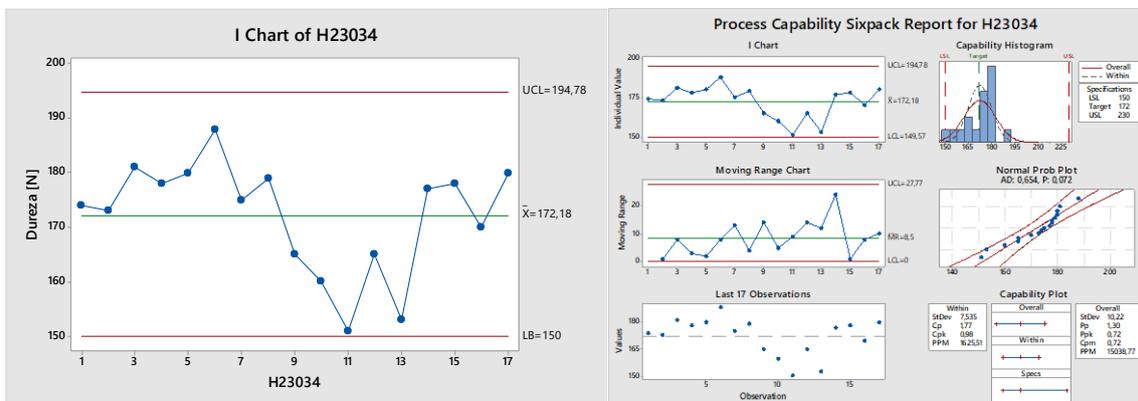


Figura 237. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23034

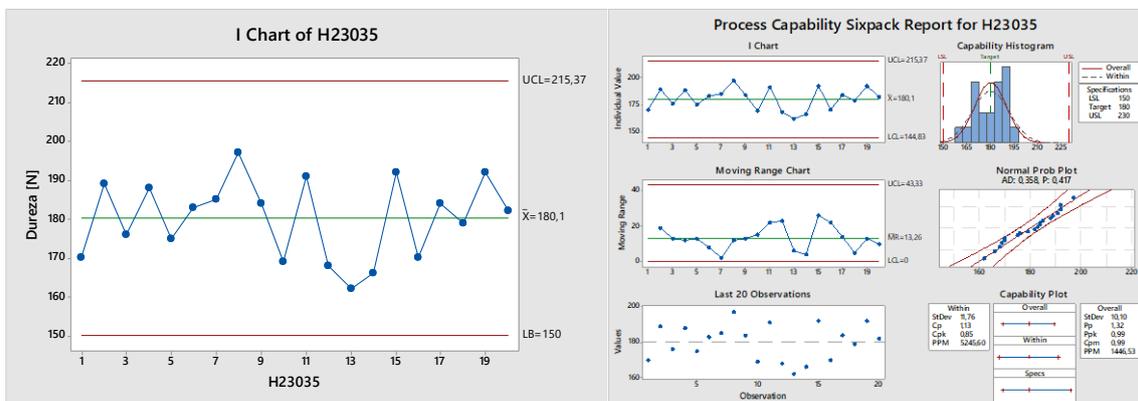


Figura 238. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23035

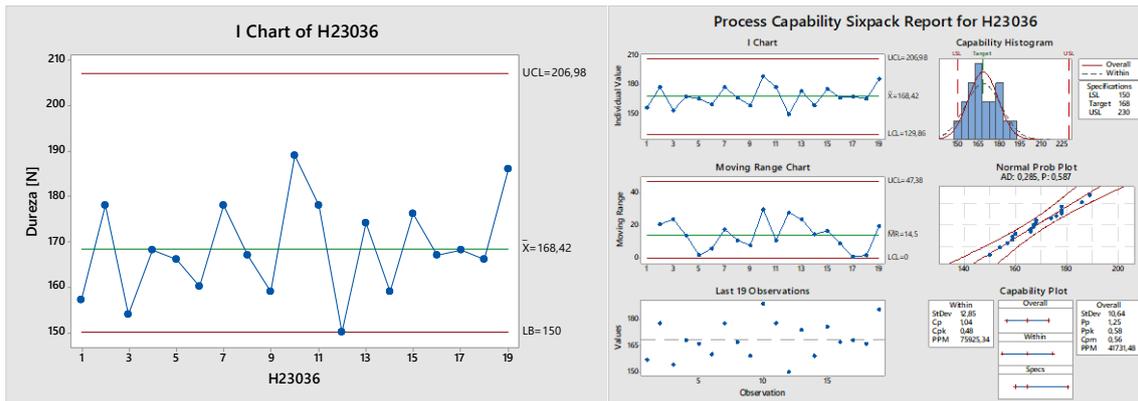


Figura 239. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23036

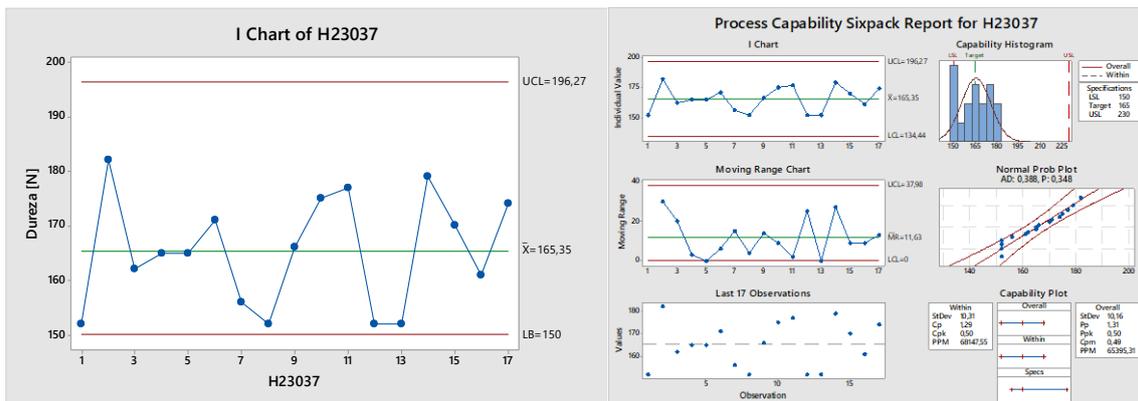


Figura 240. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23037

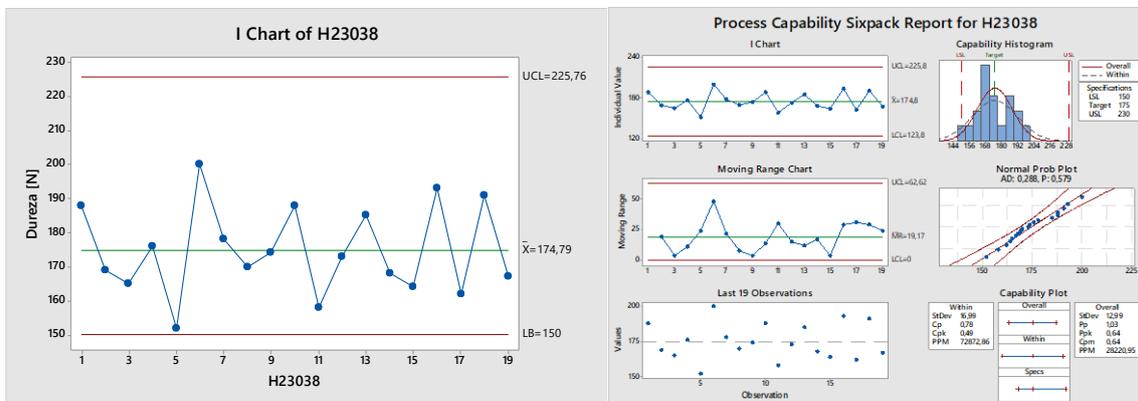


Figura 241. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23038

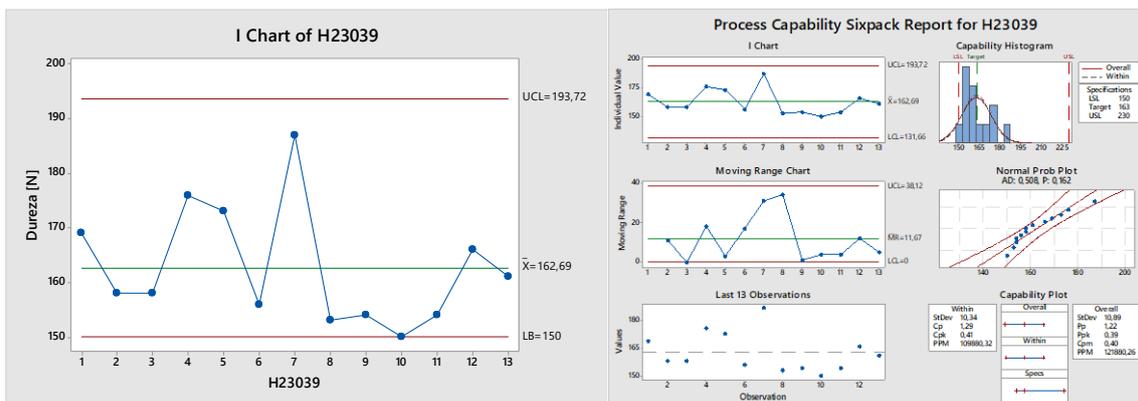


Figura 242. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23039

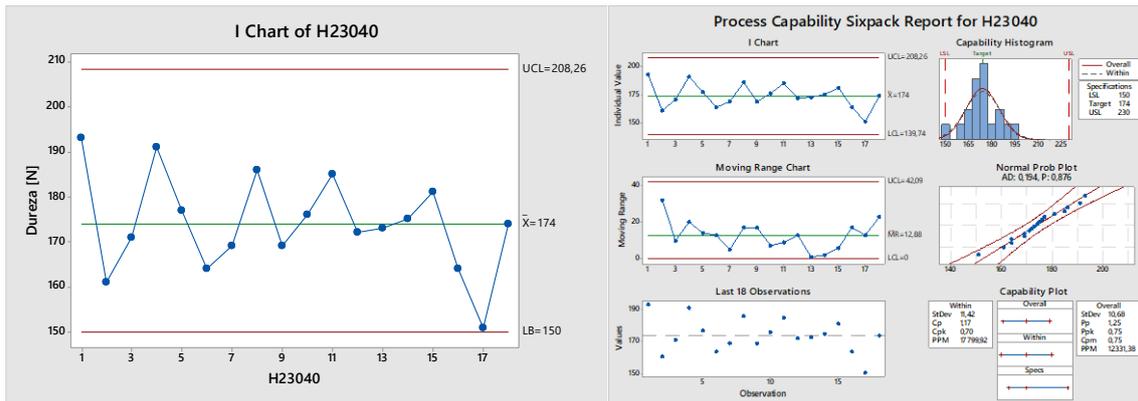


Figura 243. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23040

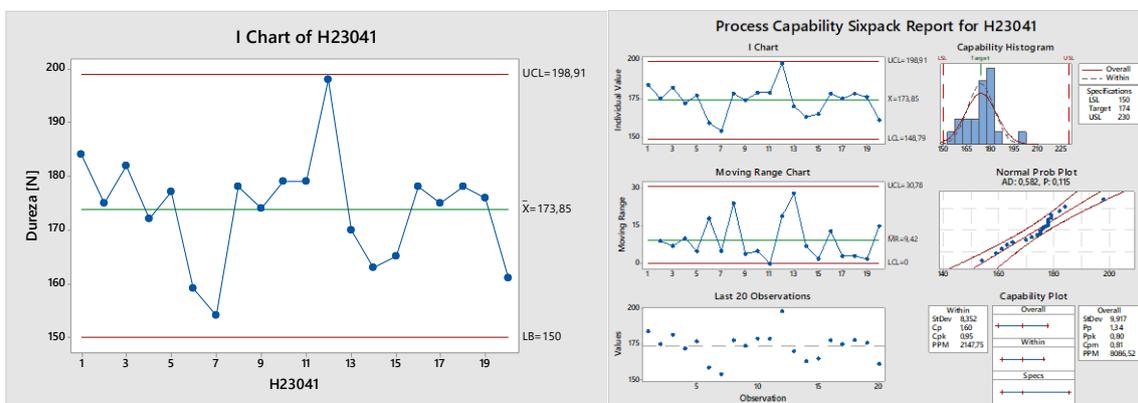


Figura 244. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23041

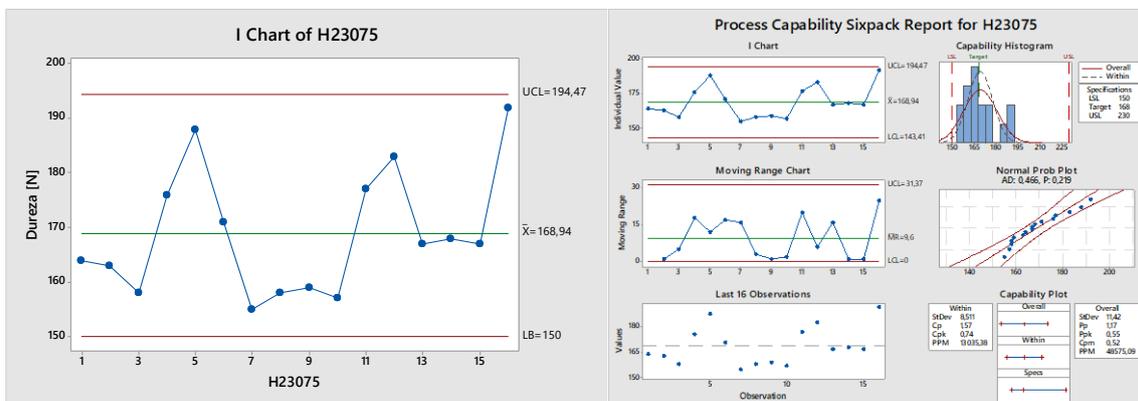


Figura 245. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23075

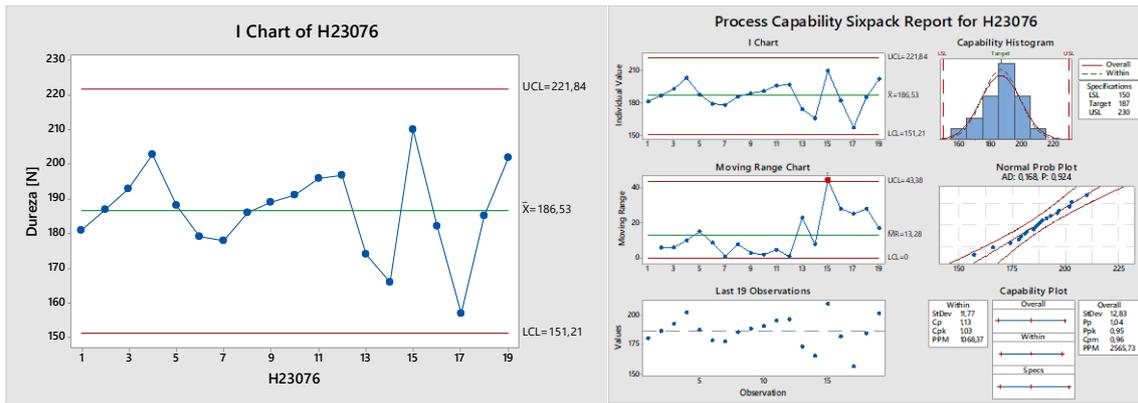


Figura 246. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23076

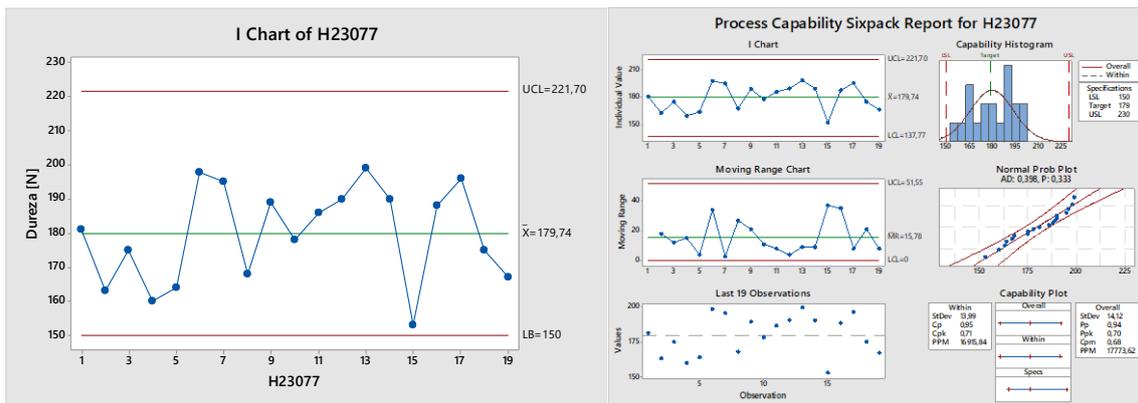


Figura 247. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23077

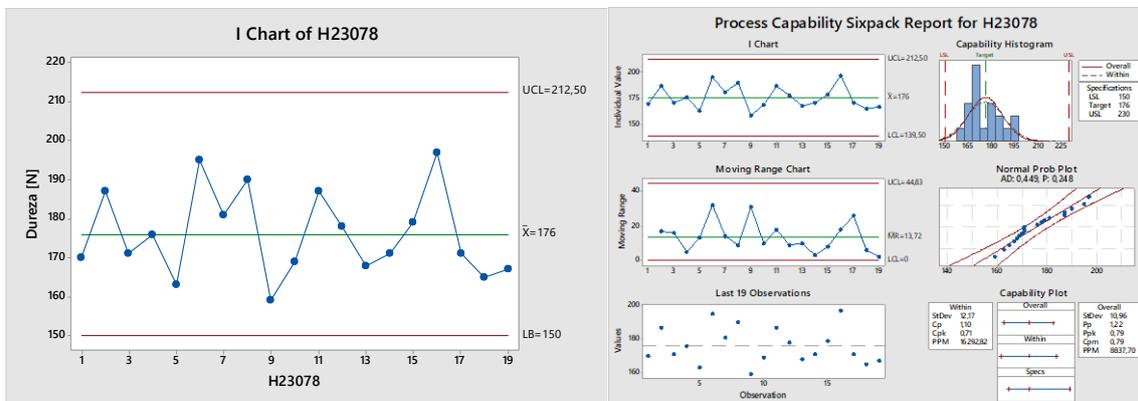


Figura 248. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23078

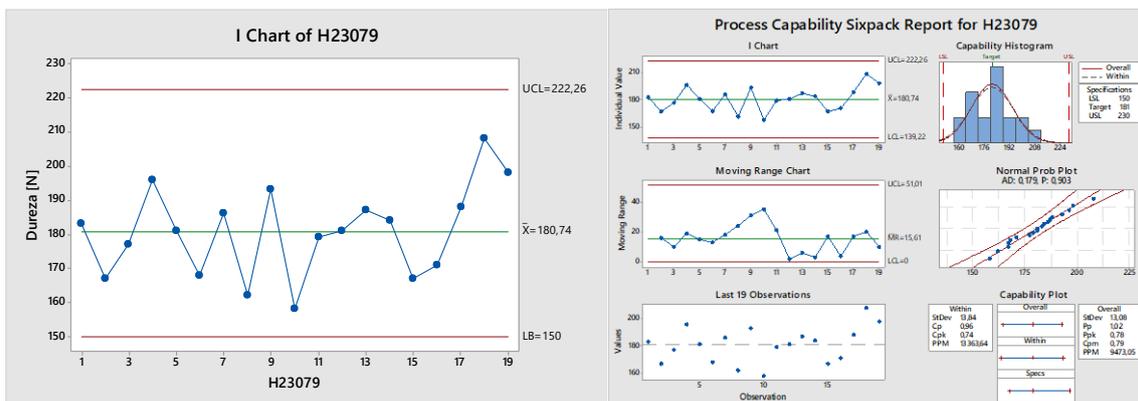


Figura 249. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23079

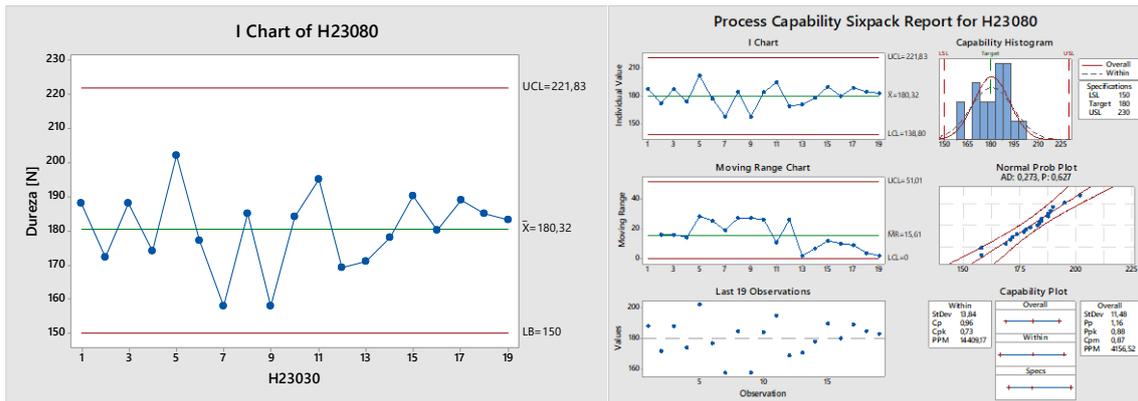


Figura 250. Gráfica de dureza en recubrimiento lote H23080

Gráficas del peso tableta recubierta

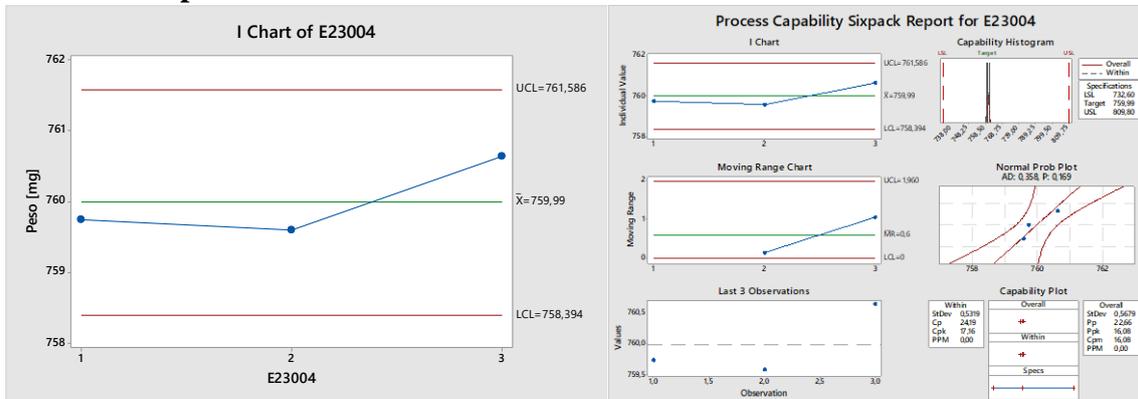


Figura 251. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23004

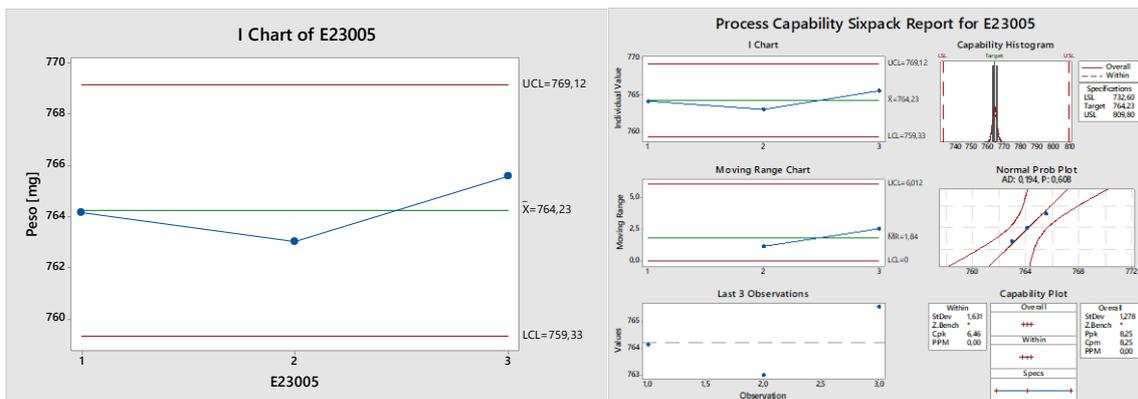


Figura 252. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23005

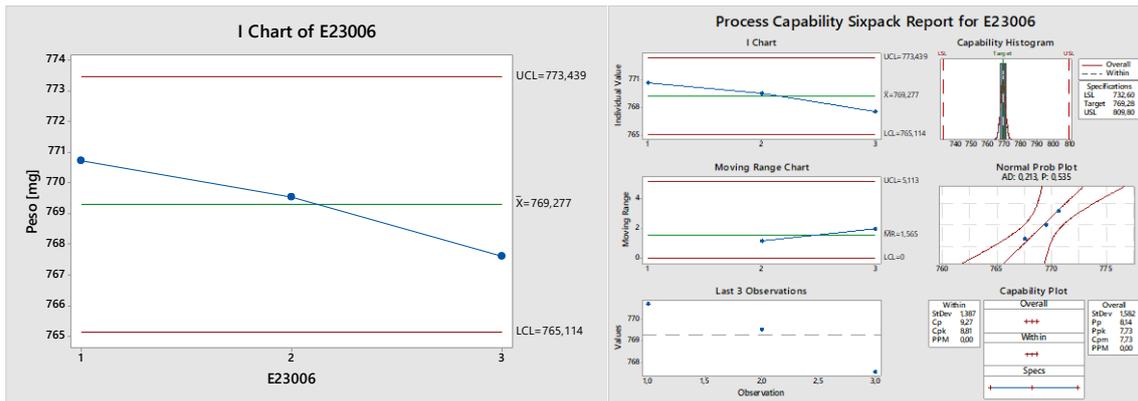


Figura 253. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23006

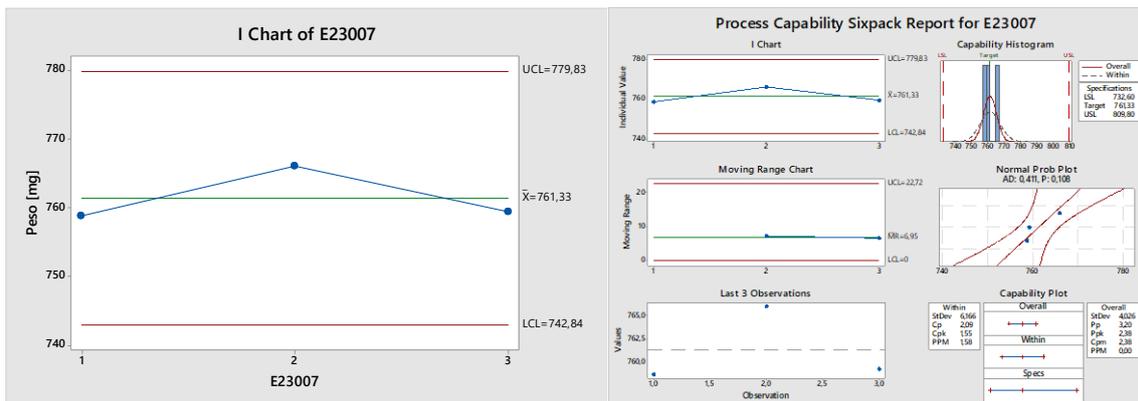


Figura 254. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23007

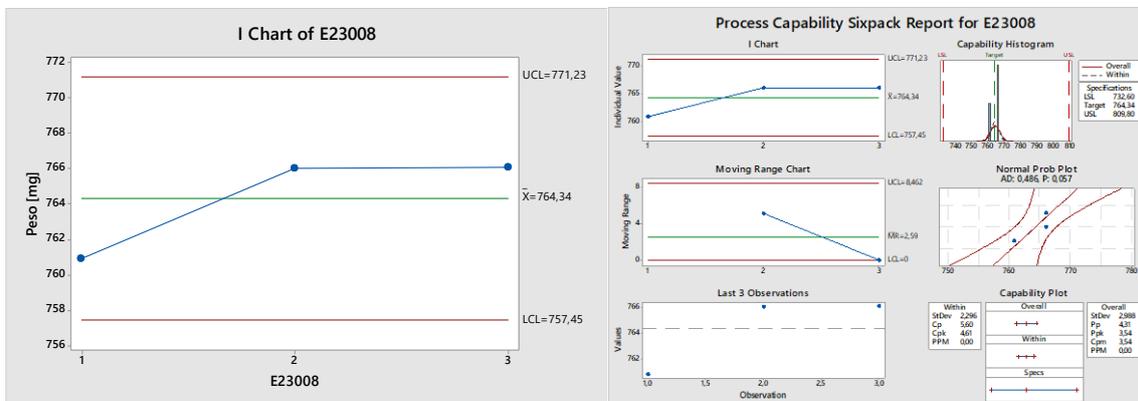


Figura 255. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23008

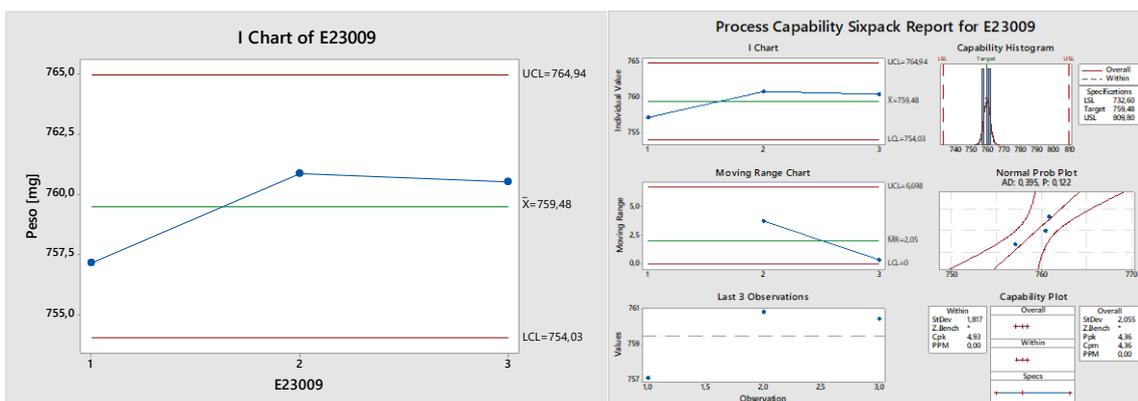


Figura 256. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23009

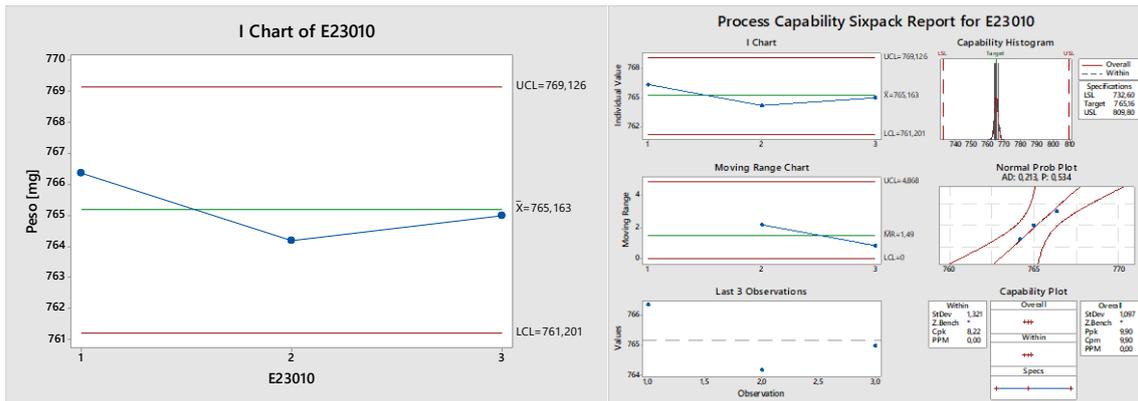


Figura 257. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23010

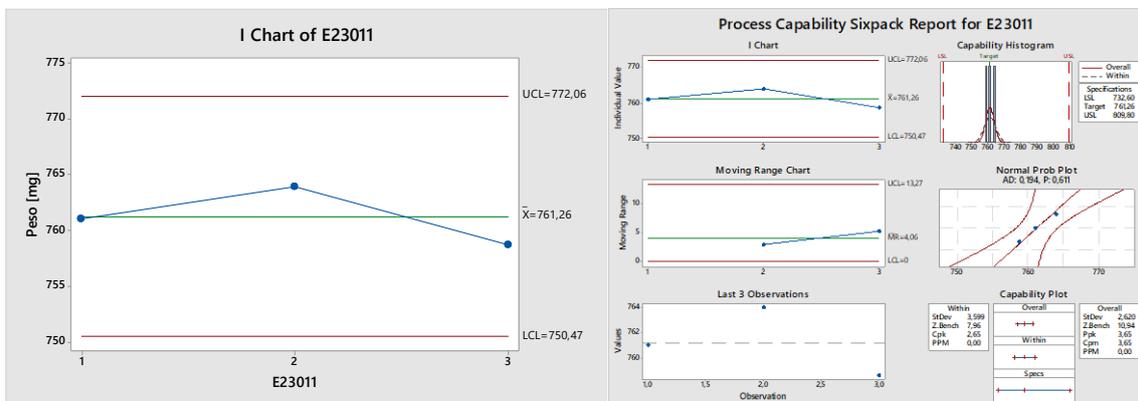


Figura 258. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23011

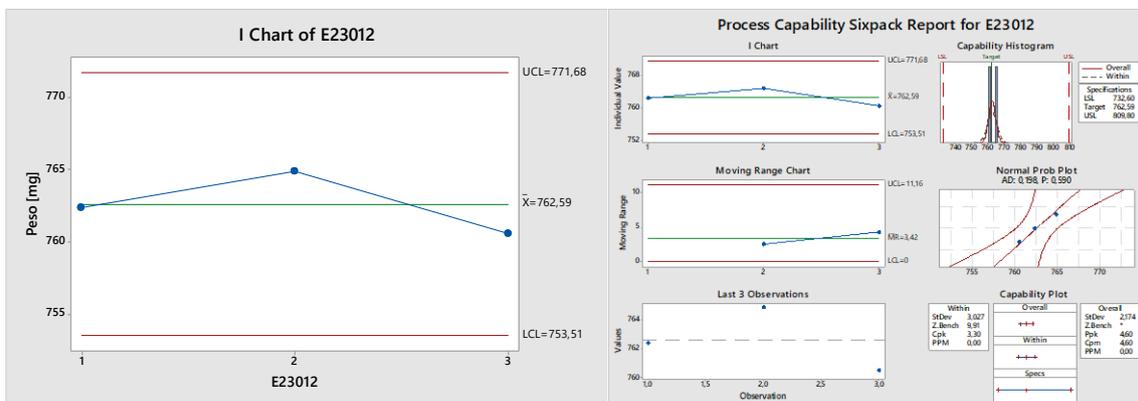


Figura 259. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23012

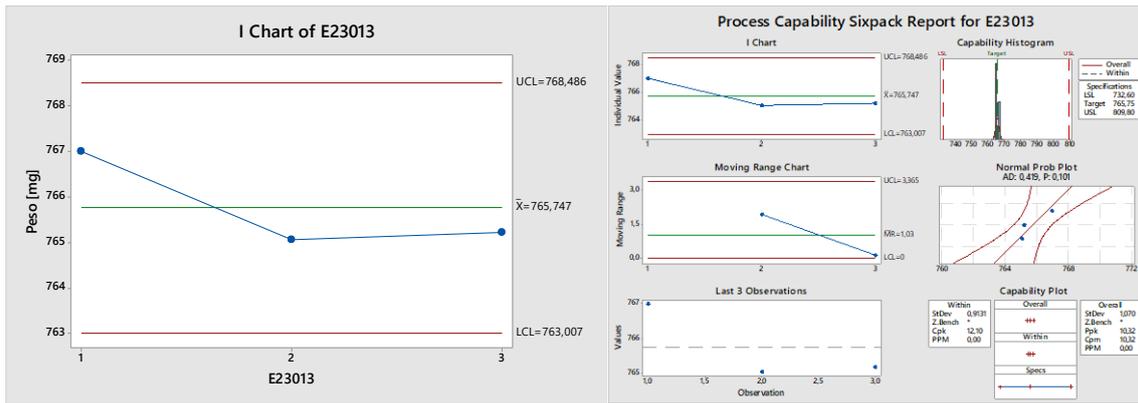


Figura 260. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23013

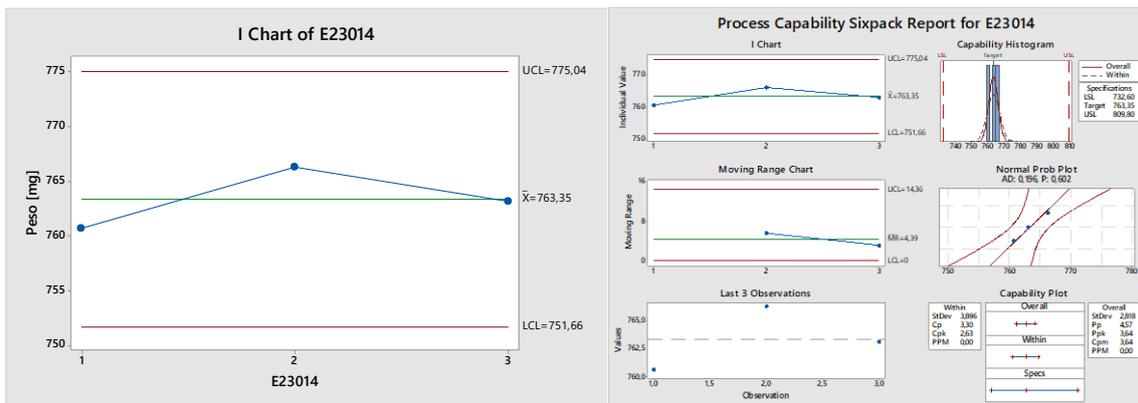


Figura 261. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23014

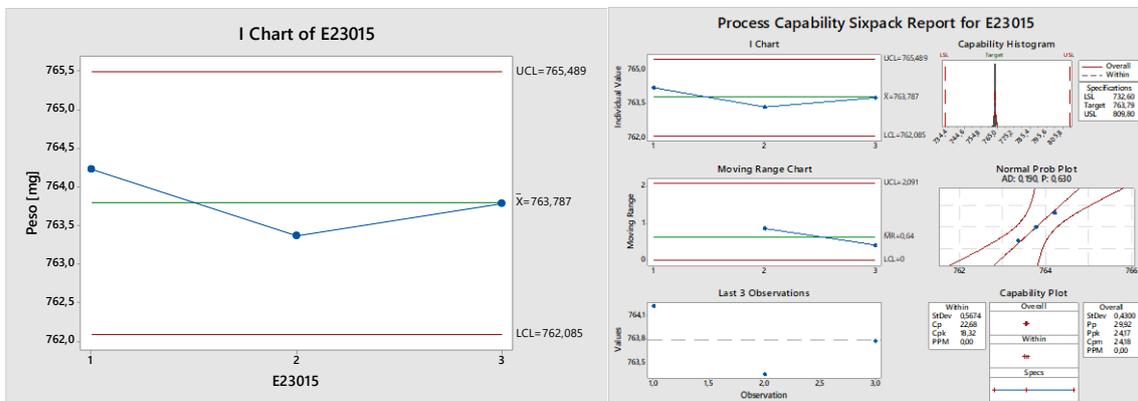


Figura 262. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23015

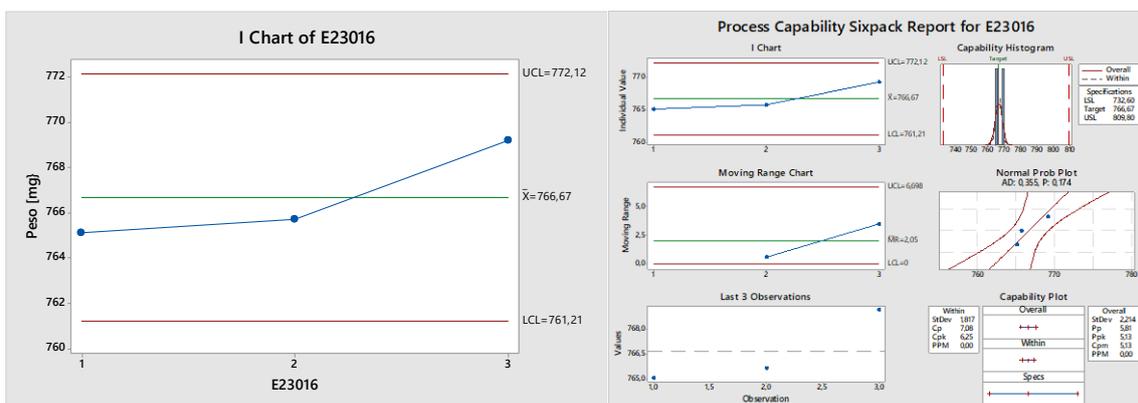


Figura 263. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23016

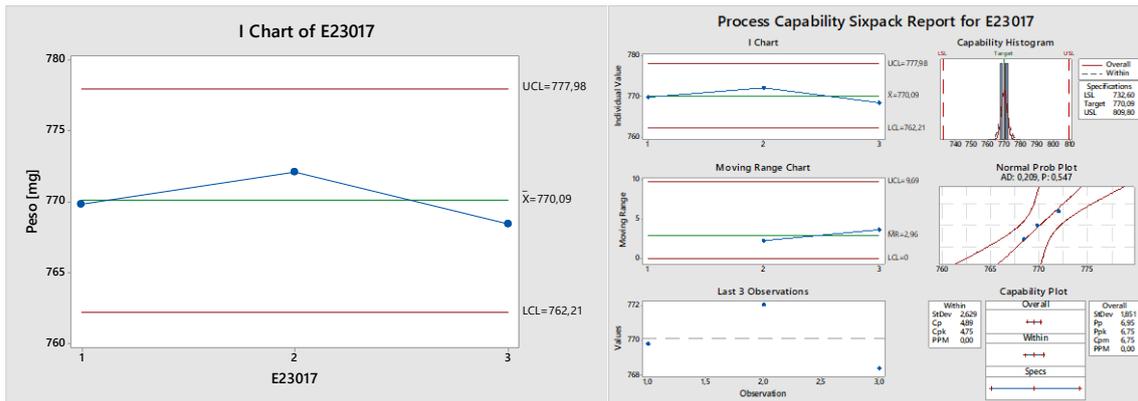


Figura 264. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23017

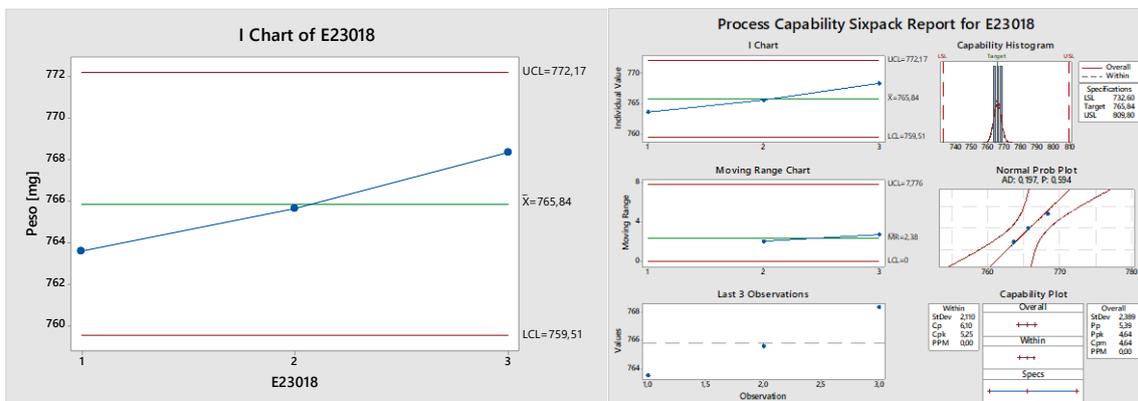


Figura 265. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote E23018

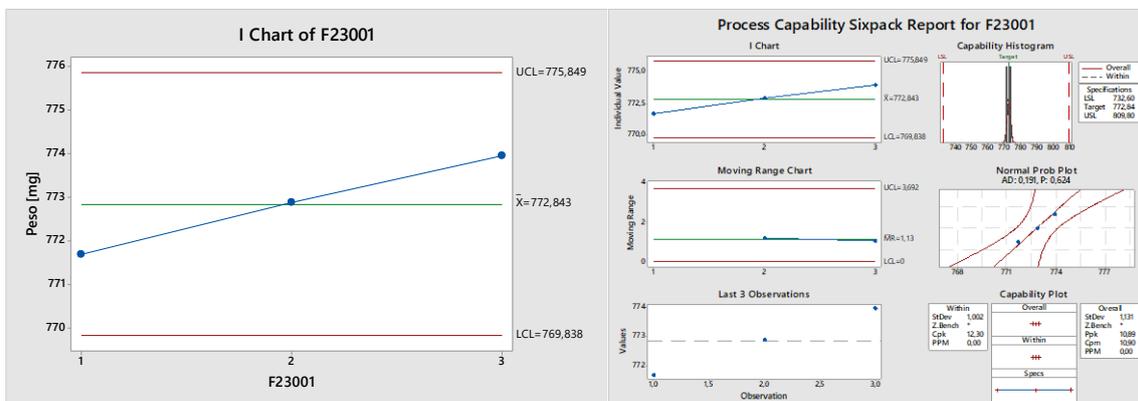


Figura 266. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote F23001

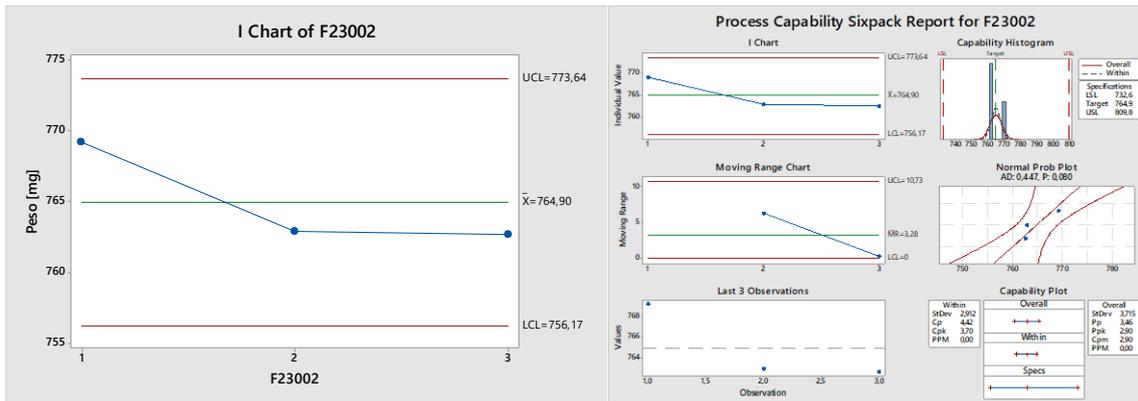


Figura 267. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote F23002

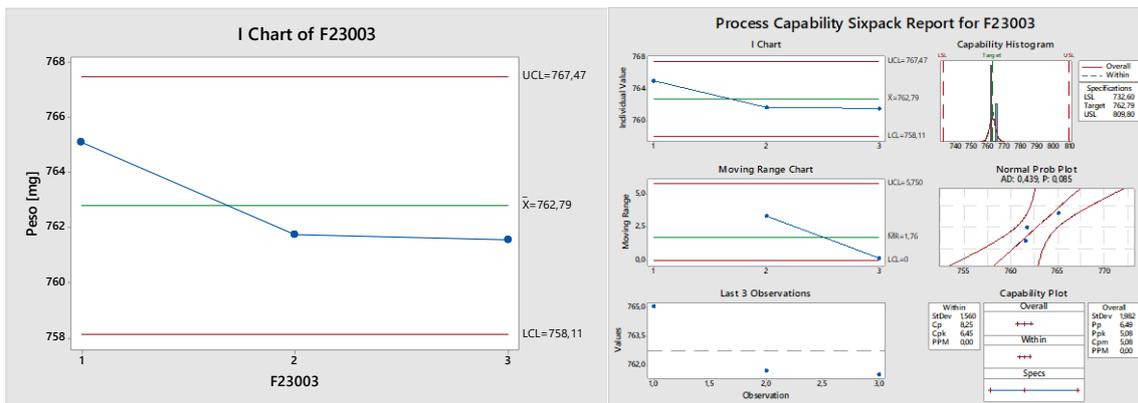


Figura 268. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote F23003

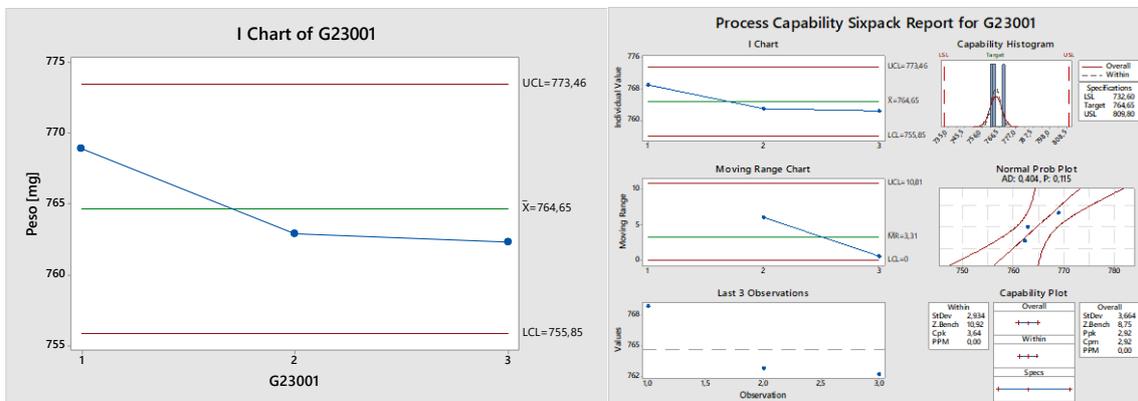


Figura 269. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23001

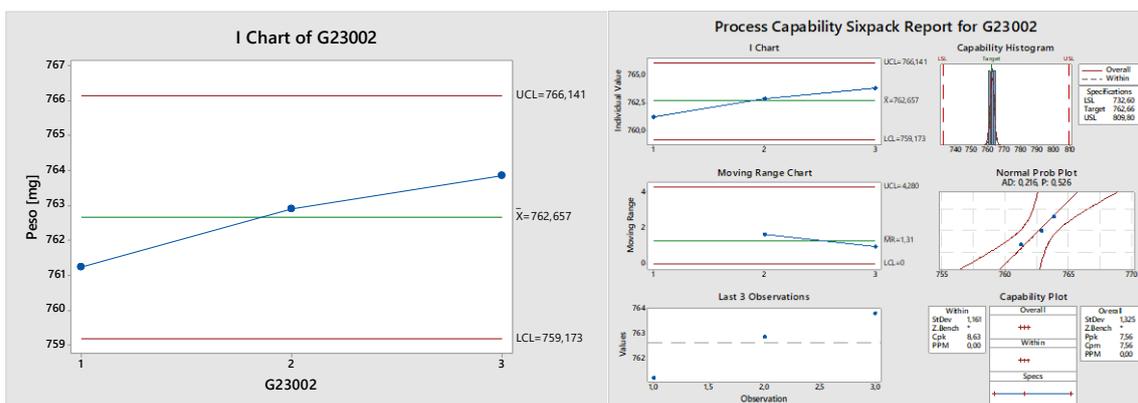


Figura 270. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23002

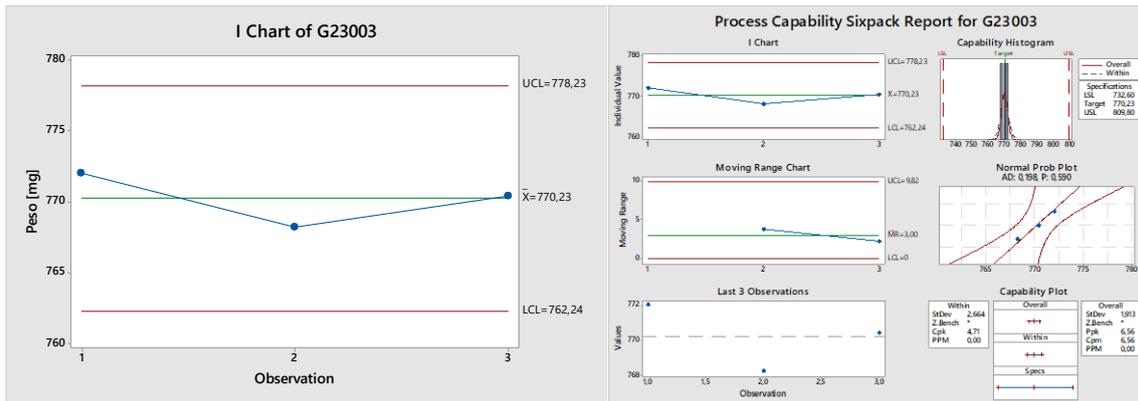


Figura 271. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23003

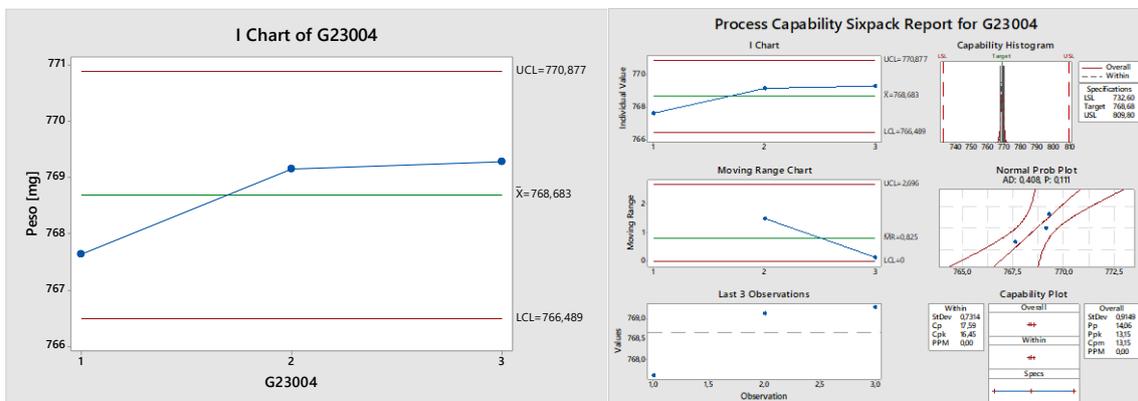


Figura 272. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23004

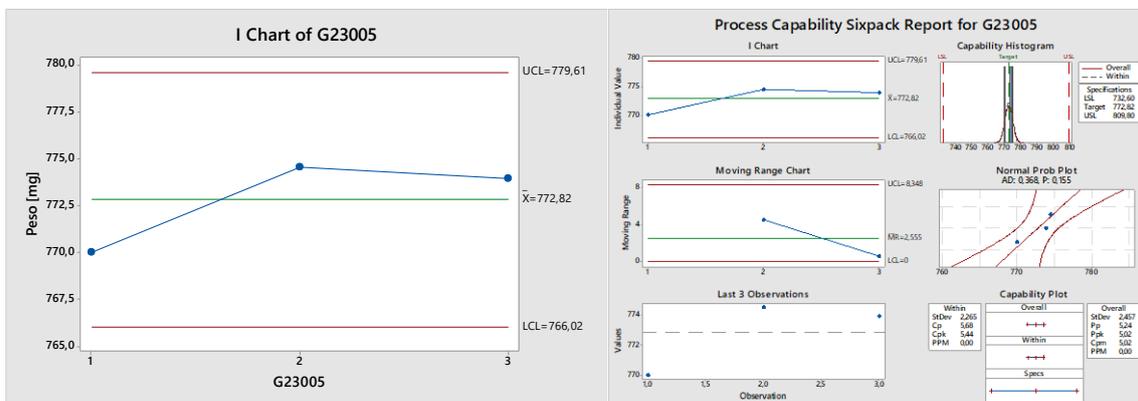


Figura 273. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23005

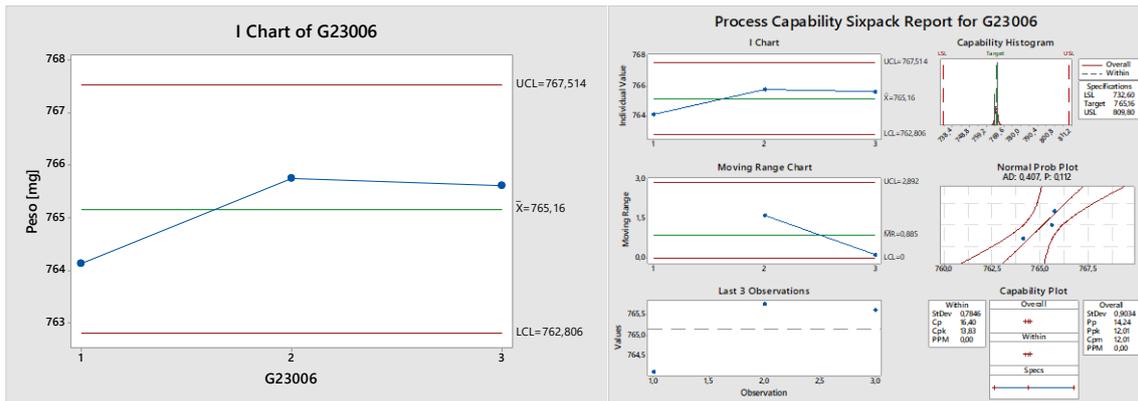


Figura 274. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23006

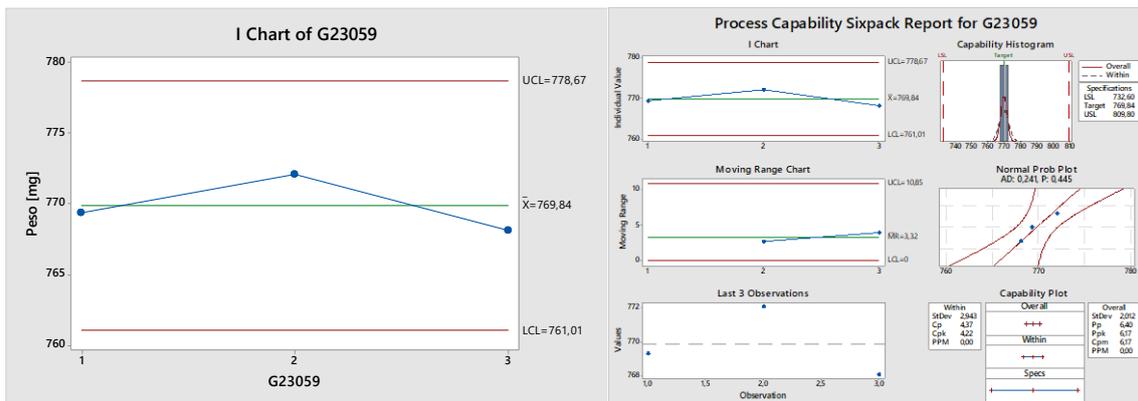


Figura 275. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23059

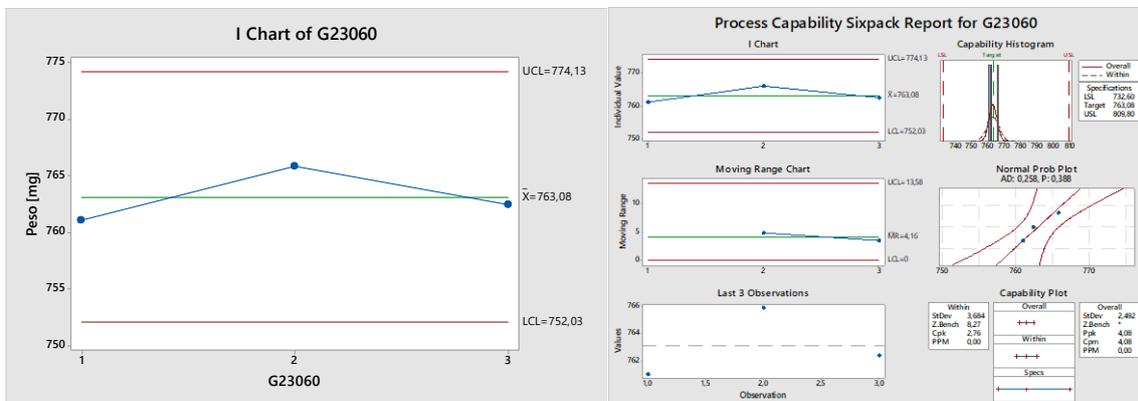


Figura 276. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23060

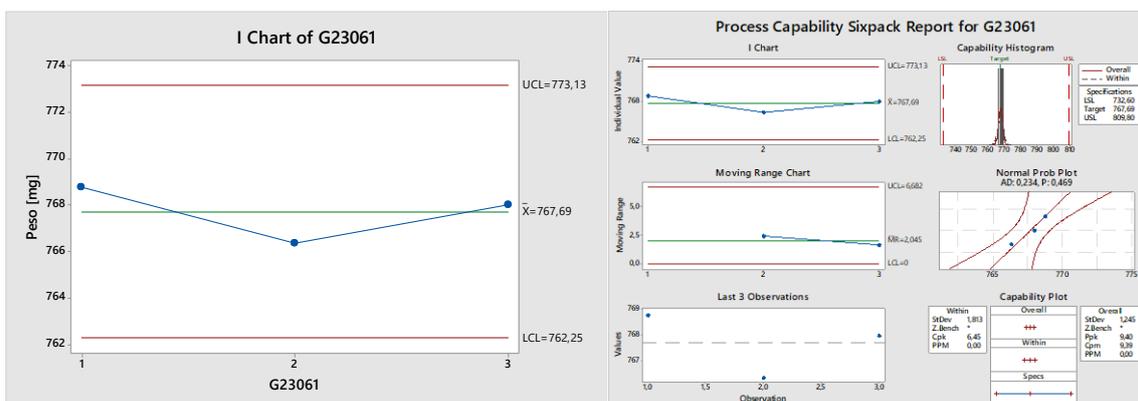


Figura 277. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23061

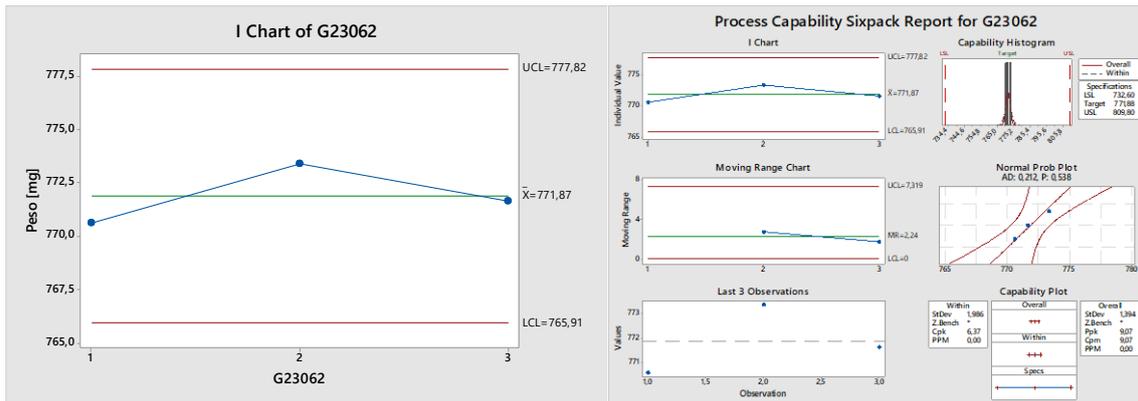


Figura 278. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23062

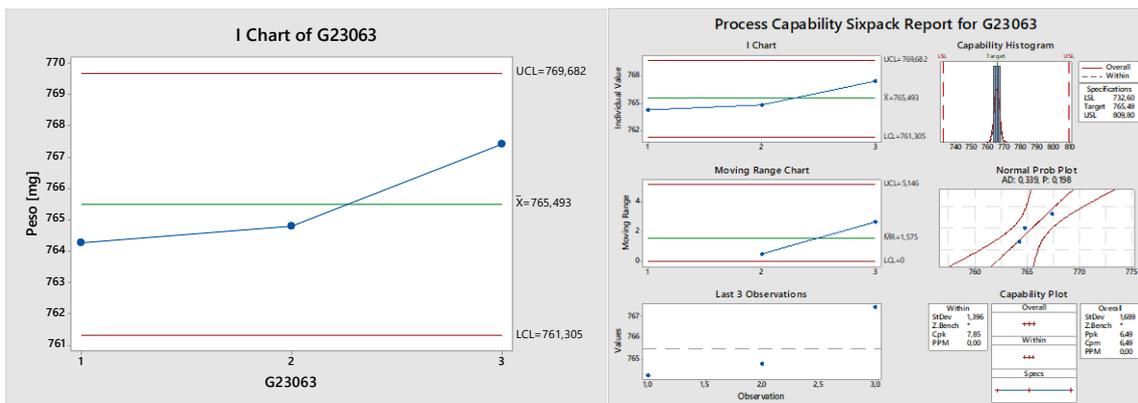


Figura 279. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23063

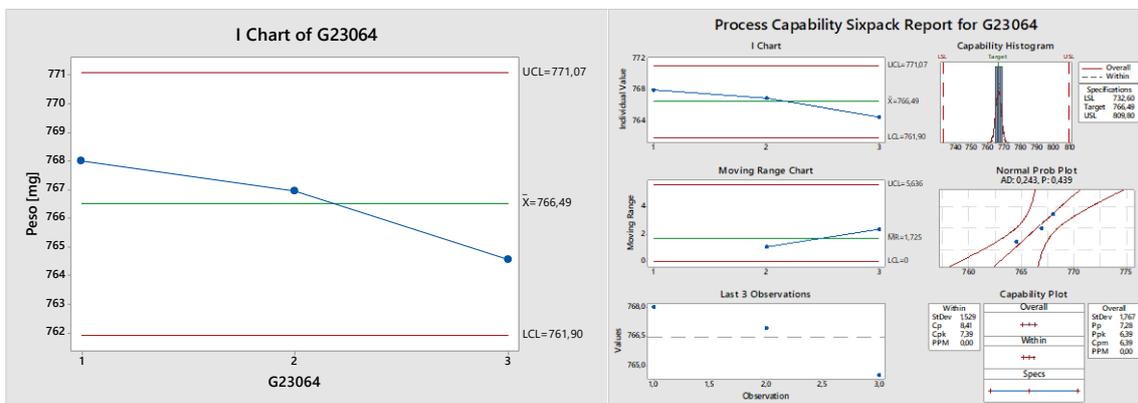


Figura 280. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23064

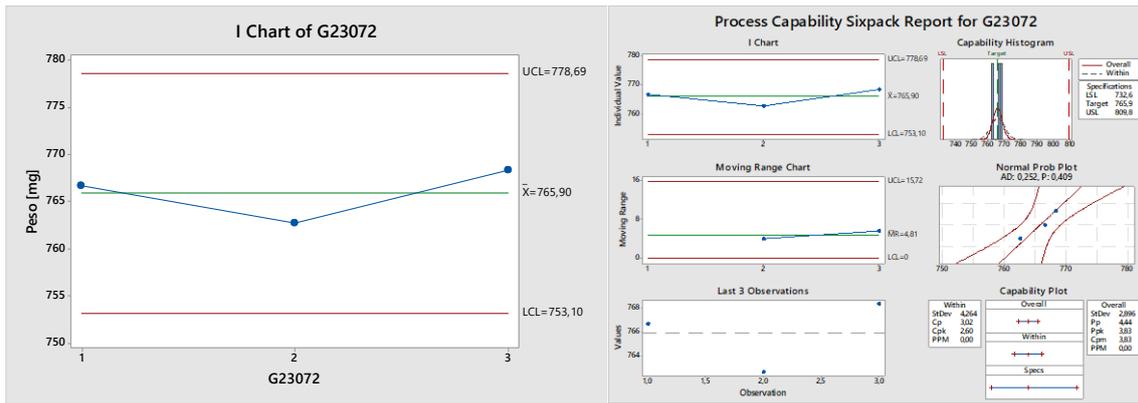


Figura 281. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23072

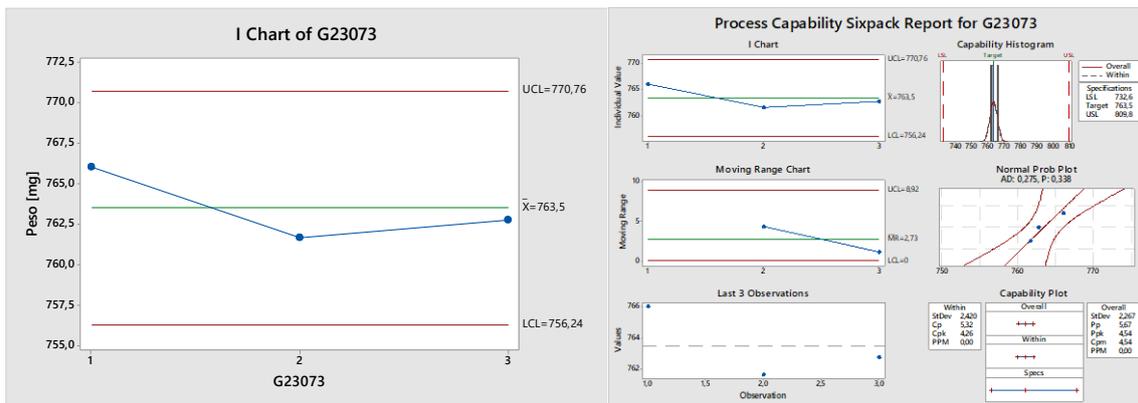


Figura 282. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23073

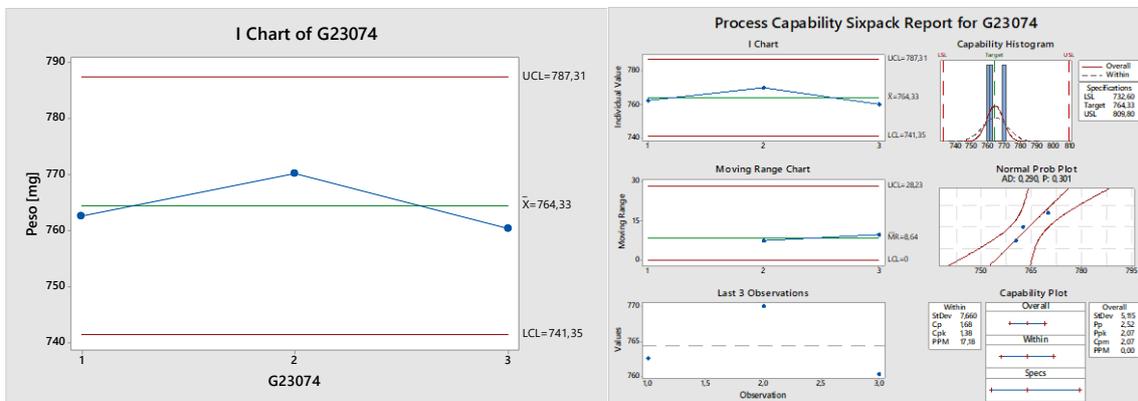


Figura 283. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23074

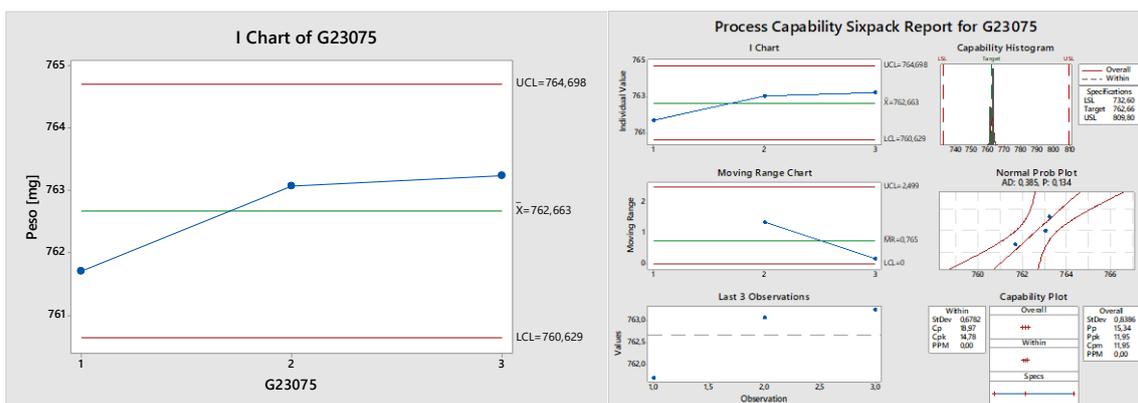


Figura 284. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23075

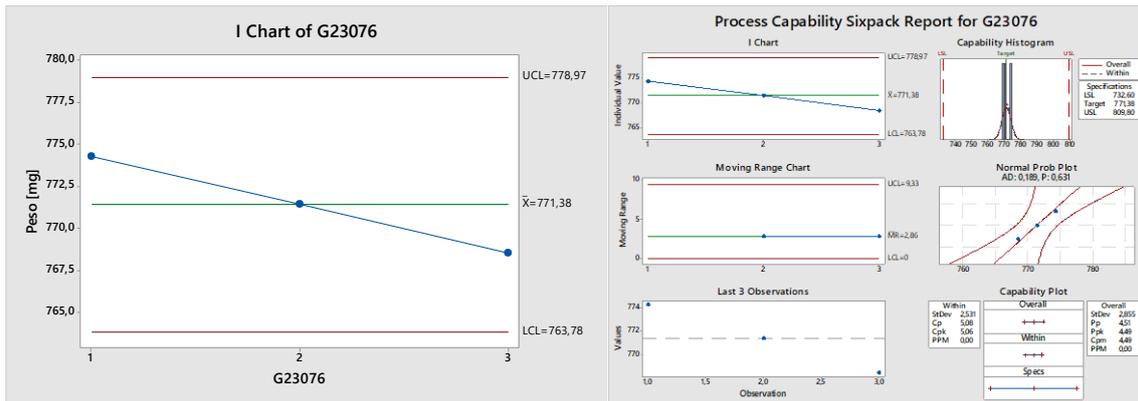


Figura 285. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23076

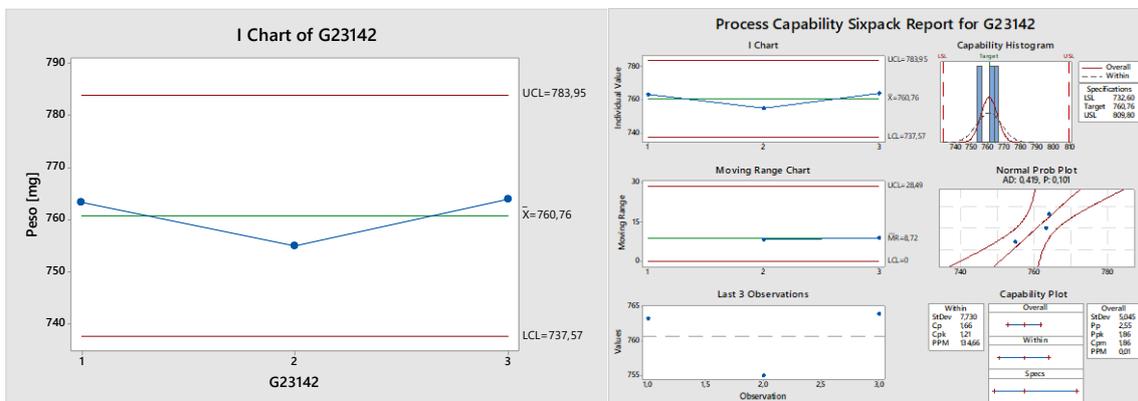


Figura 286. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote G23142

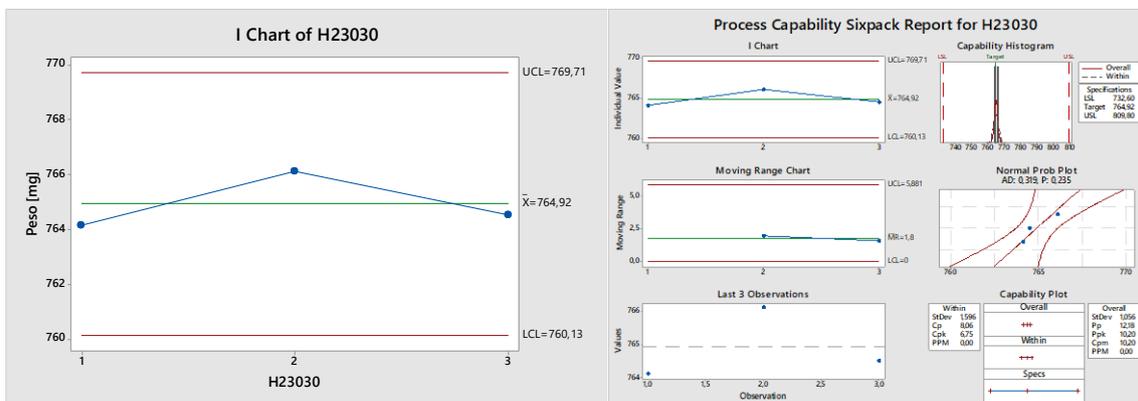


Figura 287. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23030

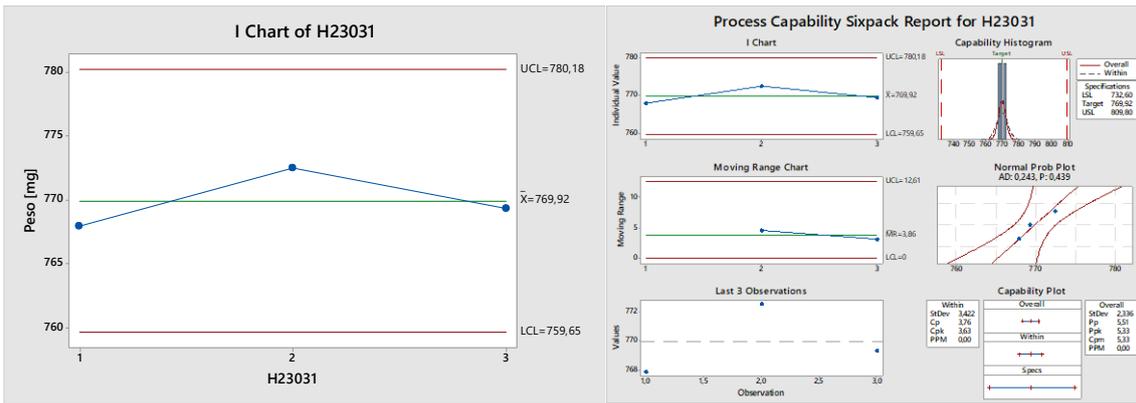


Figura 288. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23031

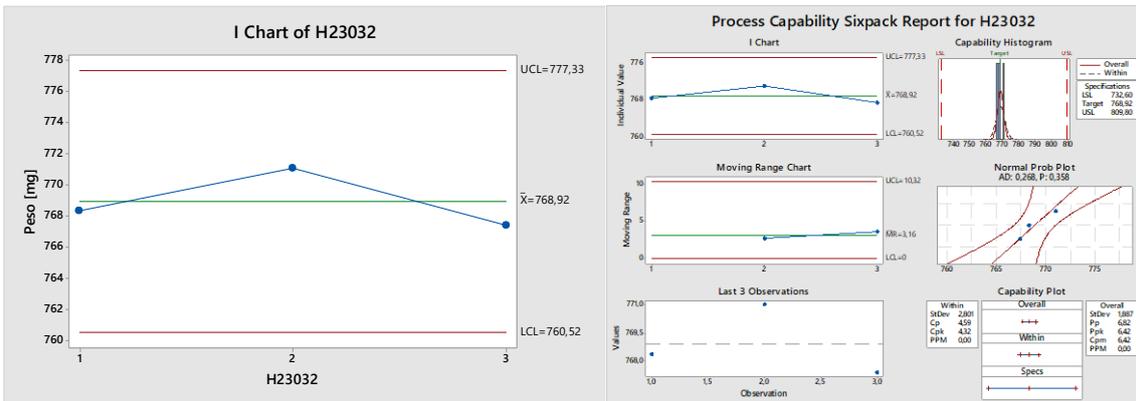


Figura 289. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23032

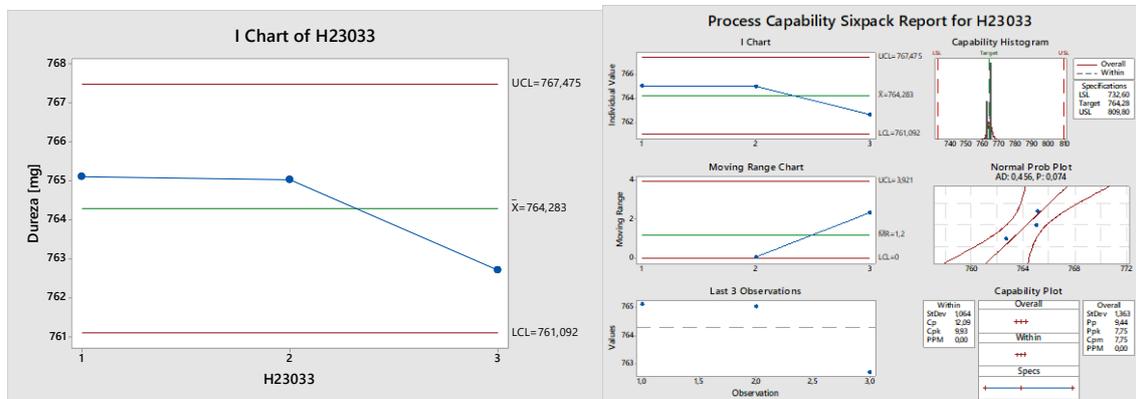


Figura 290. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23033

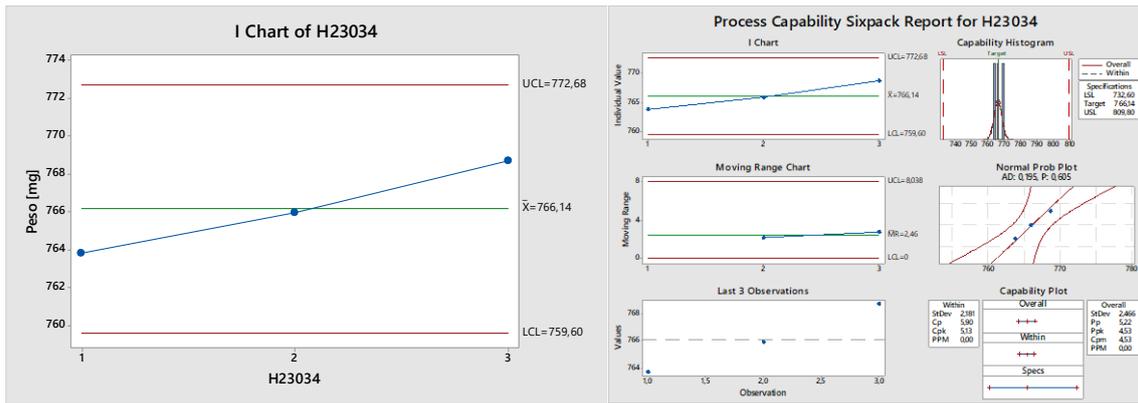


Figura 291. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23034

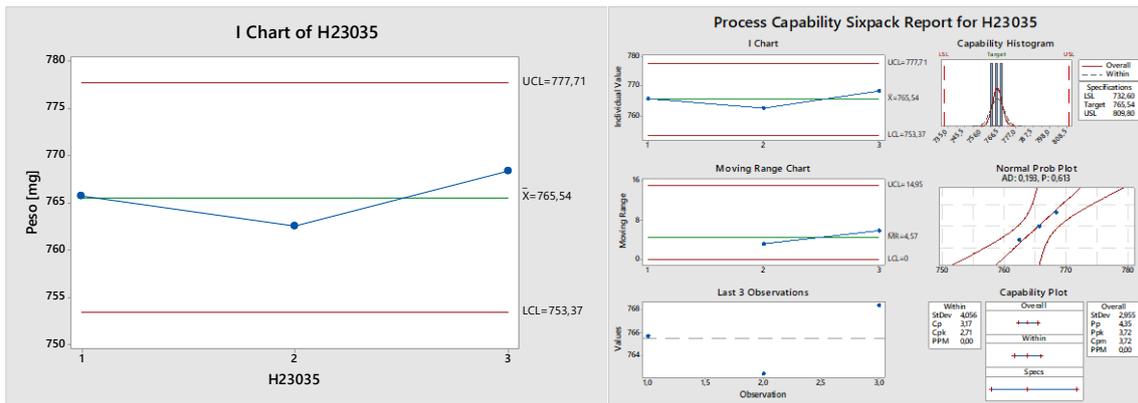


Figura 292. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23035

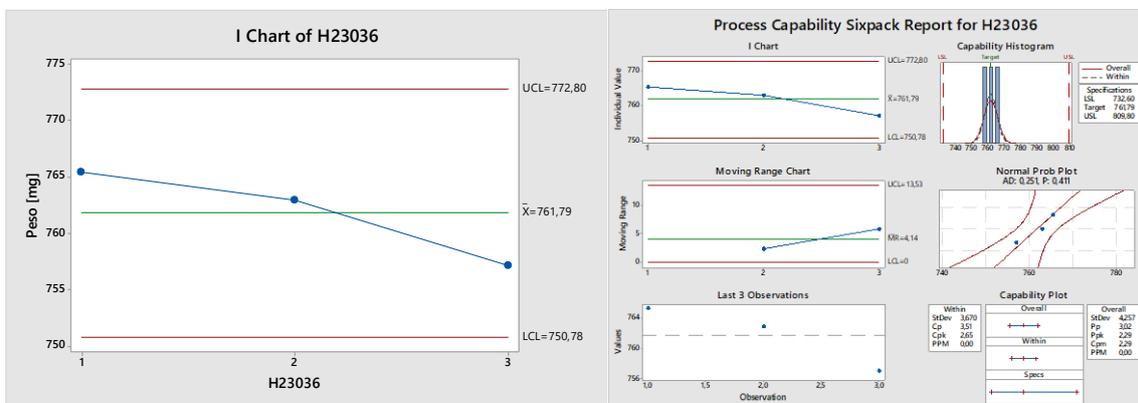


Figura 293. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23036

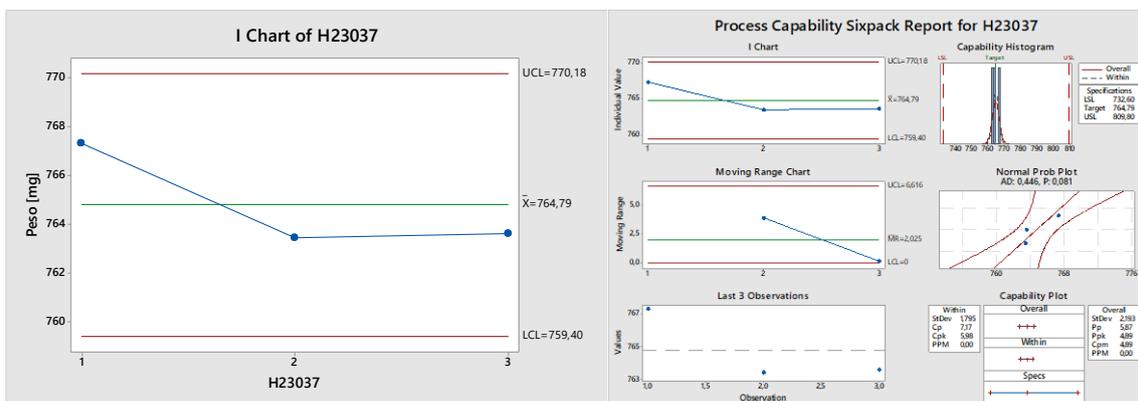


Figura 294. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23037

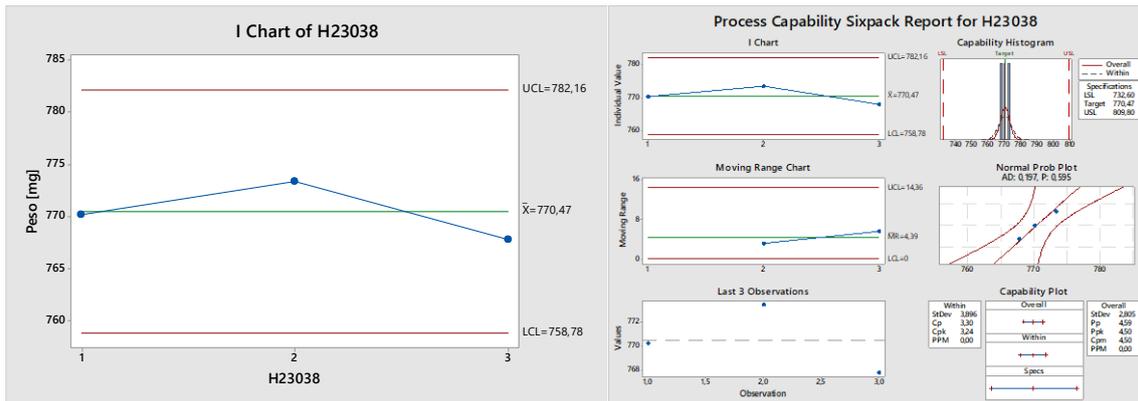


Figura 295. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23038

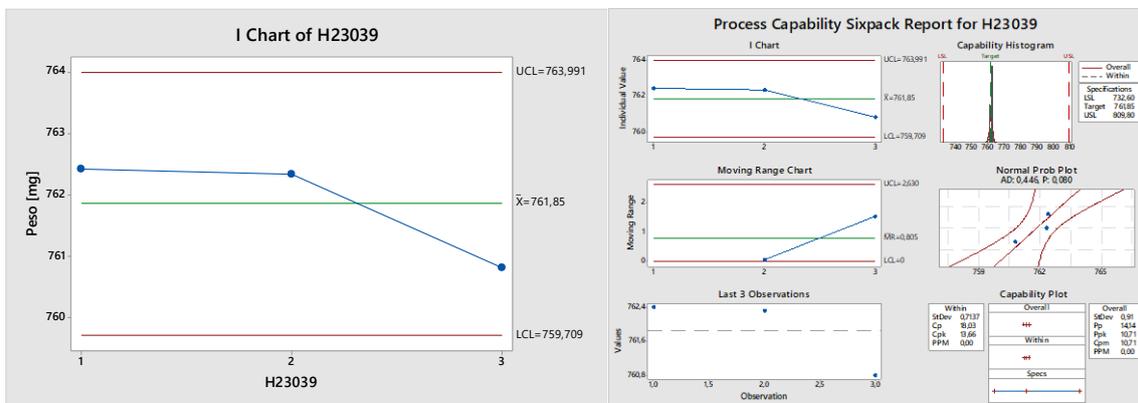


Figura 296. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23039

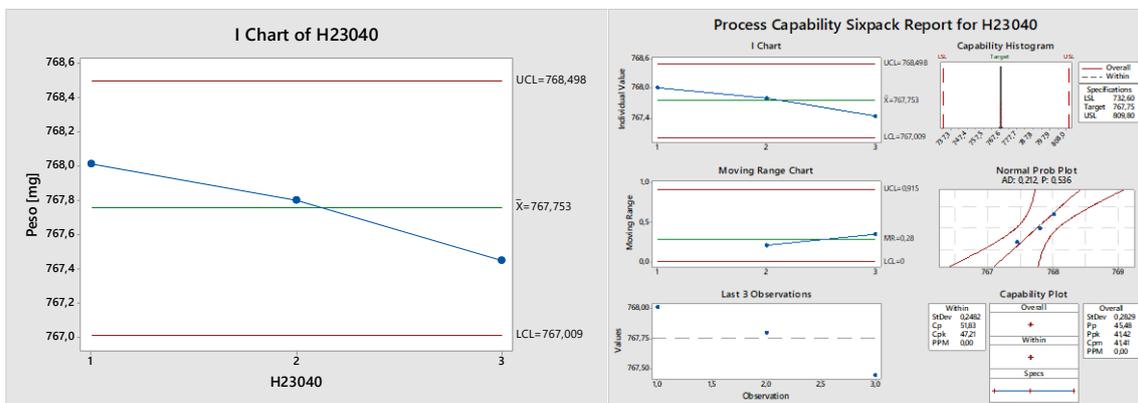


Figura 297. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23040

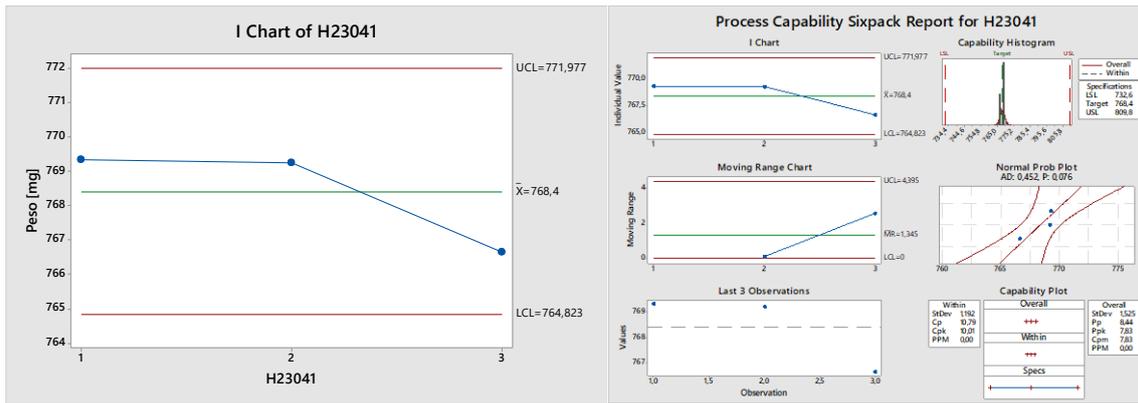


Figura 298. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23041

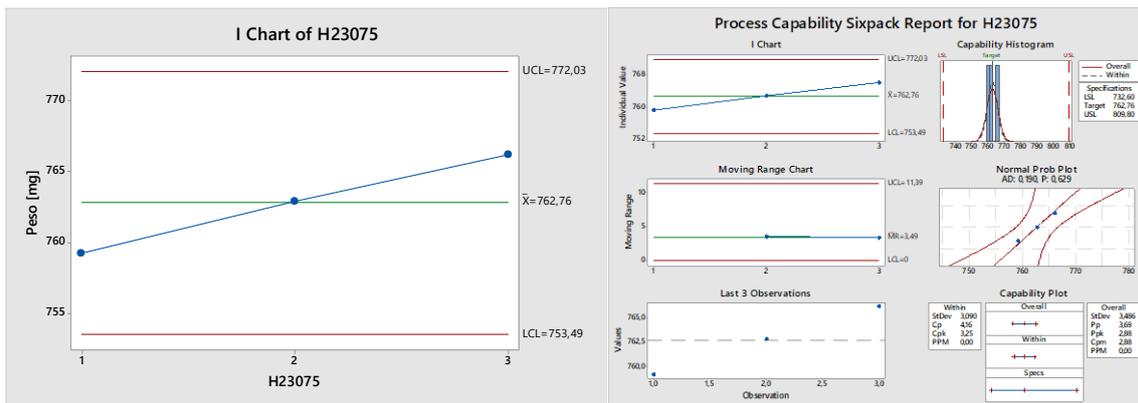


Figura 299. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23075

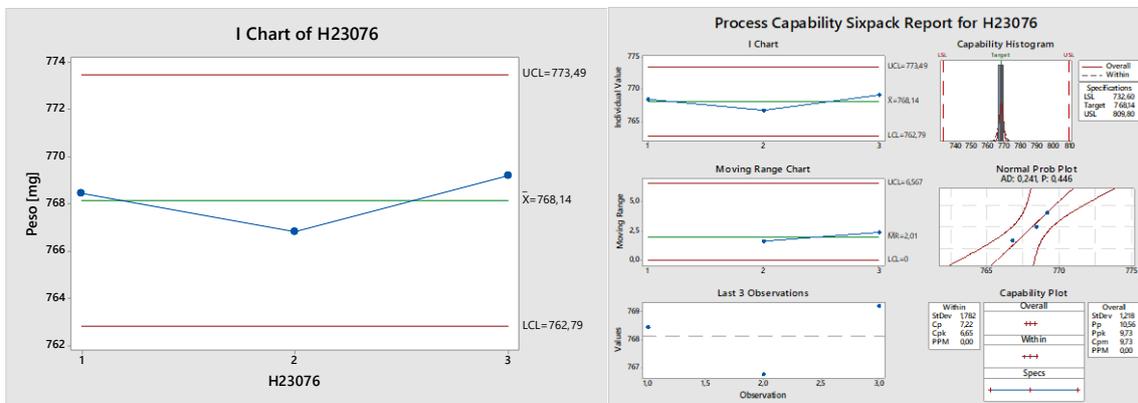


Figura 300. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23076

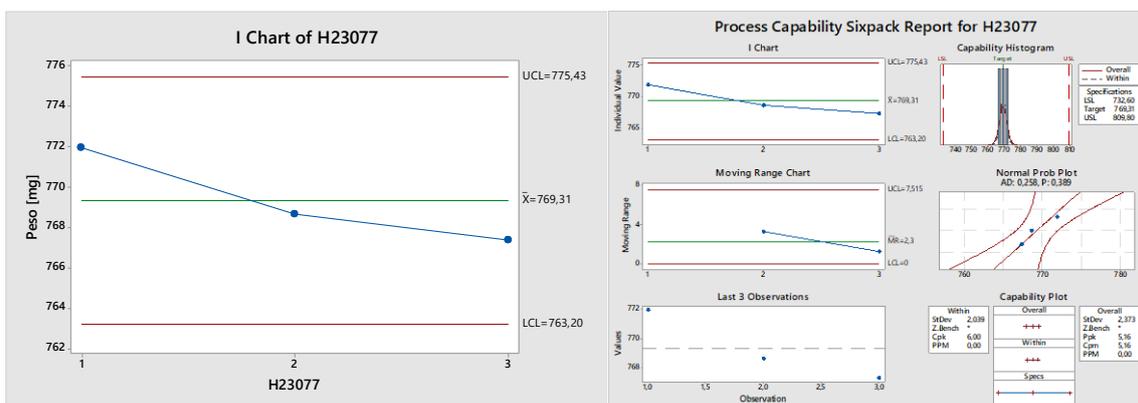


Figura 301. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23078

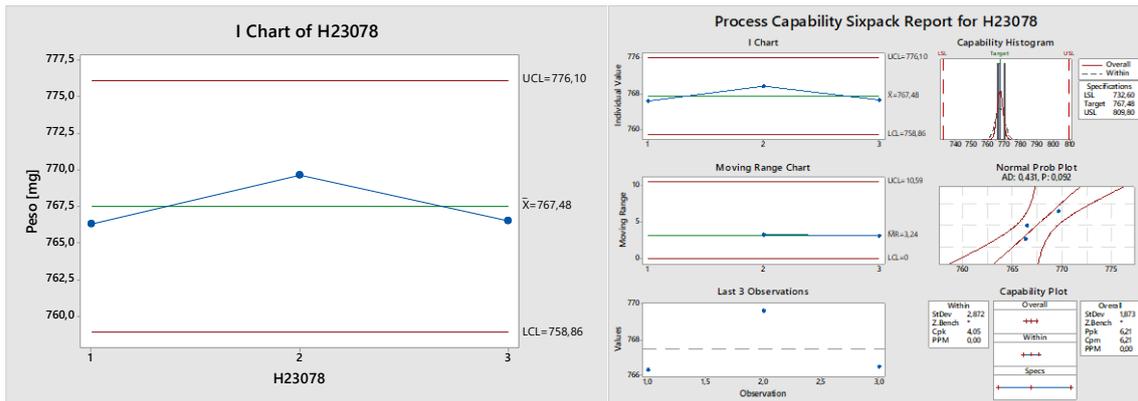


Figura 302. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23078

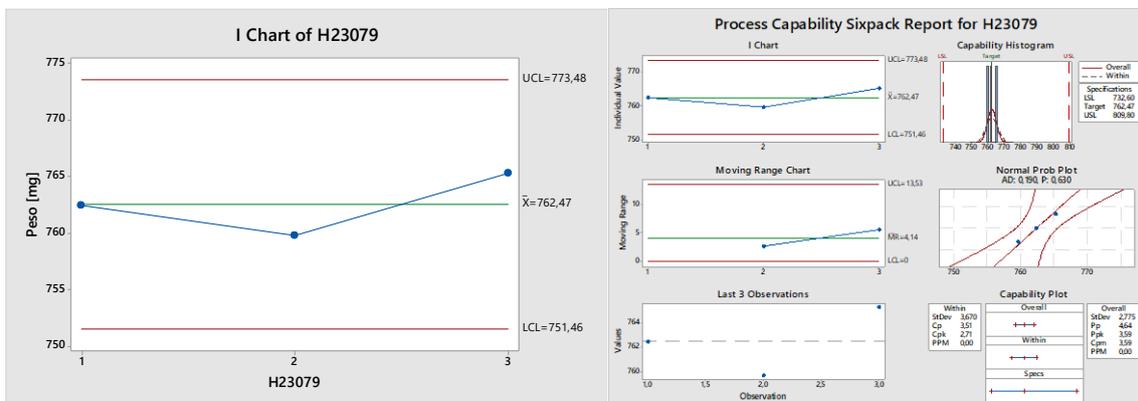


Figura 303. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23079

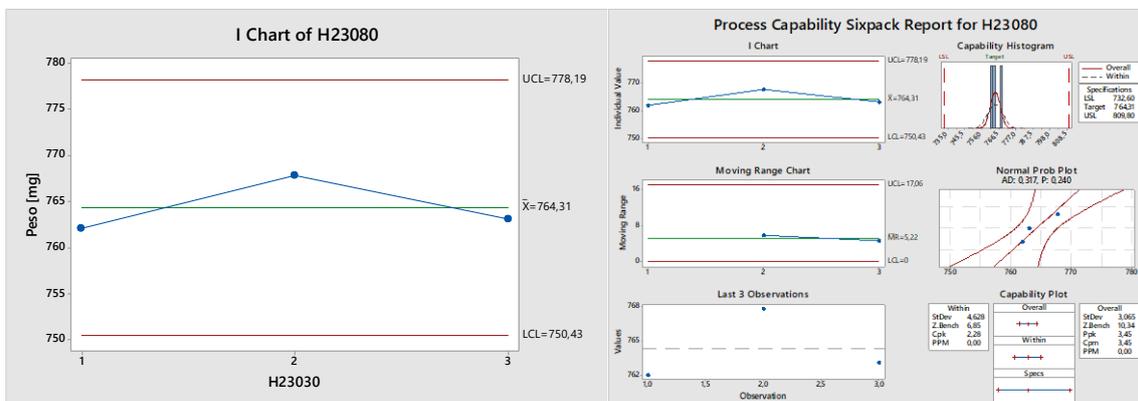


Figura 304. Gráfica de peso tableta en recubrimiento lote H23080

b. Gráfica del Contenido de humedad recubrimiento

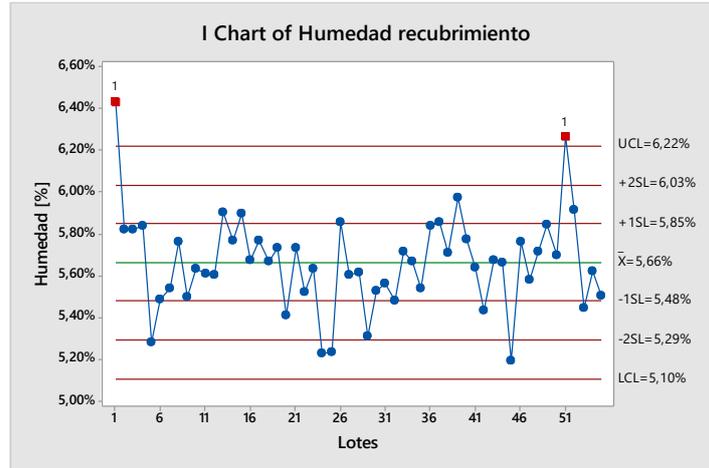


Figura 305. Gráfica de contenido de humedad recubrimiento

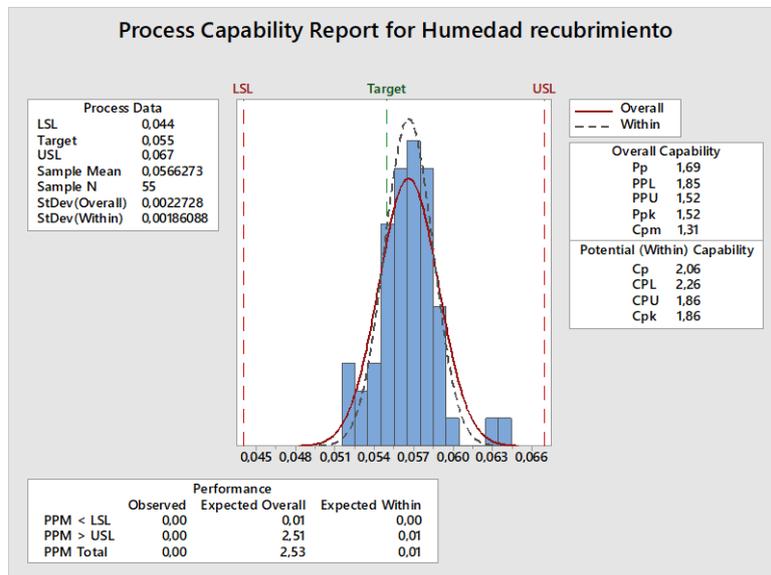


Figura 306. Gráfica de capacidad contenido de humedad recubrimiento

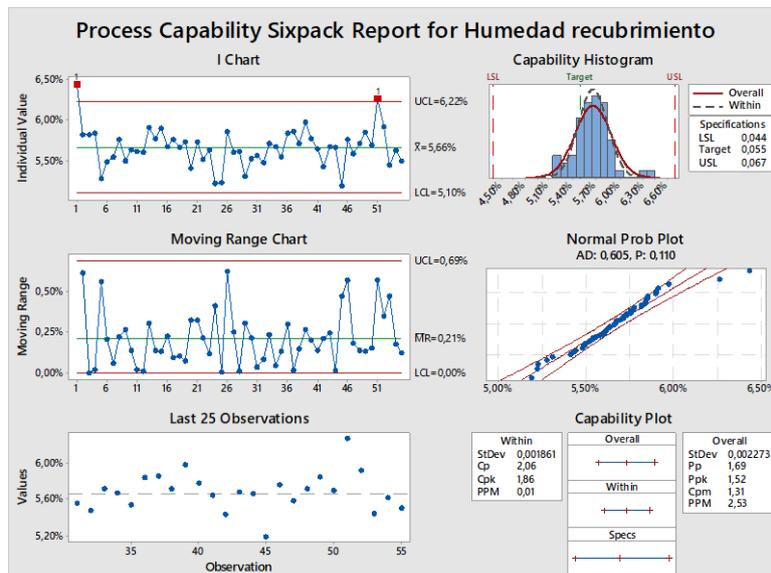


Figura 307. Gráfica Sixpack de contenido de humedad recubrimiento

Gráficas de los atributos críticos de calidad
Gráficas del atributo de valoración.

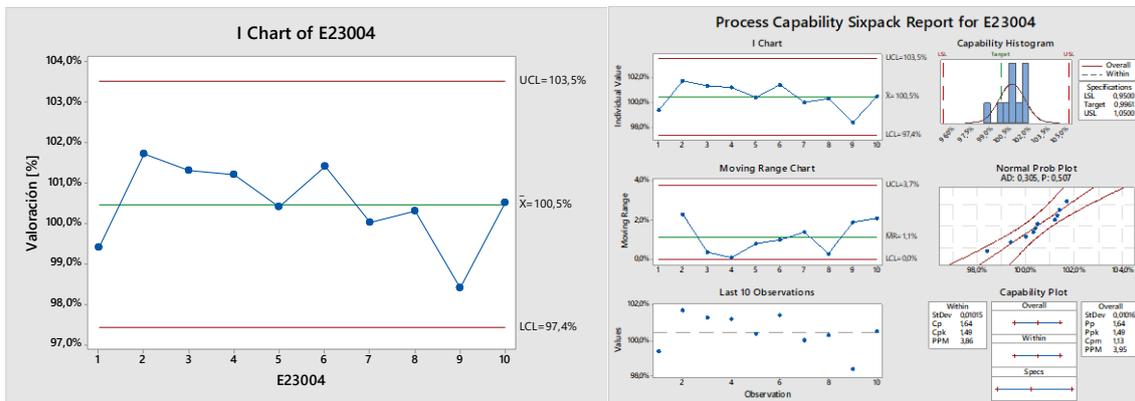


Figura 308. Gráfica de valoración lote E23004

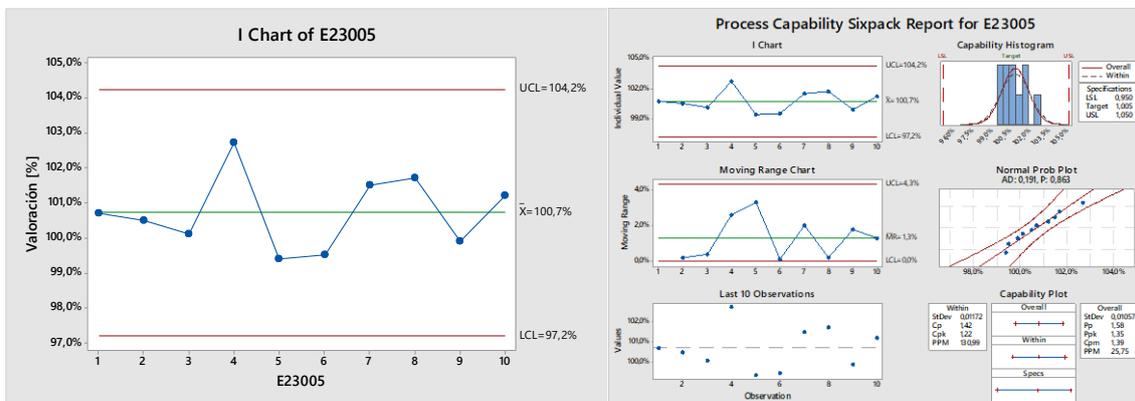


Figura 309. Gráfica de valoración lote E23005

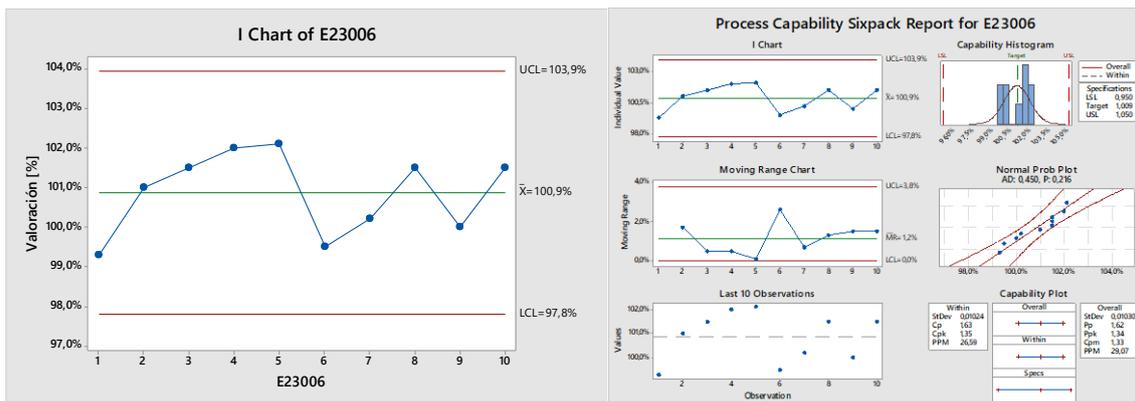


Figura 310. Gráfica de valoración lote E23006

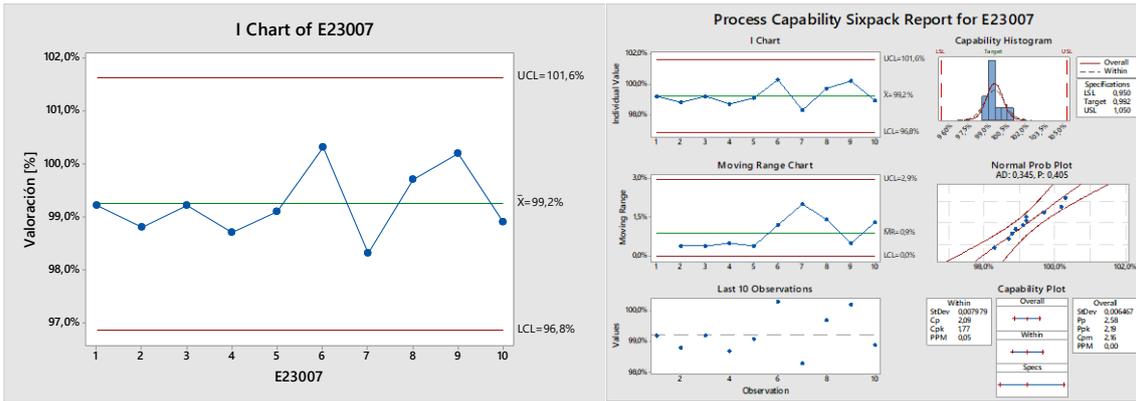


Figura 311. Gráfica de valoración lote E23007

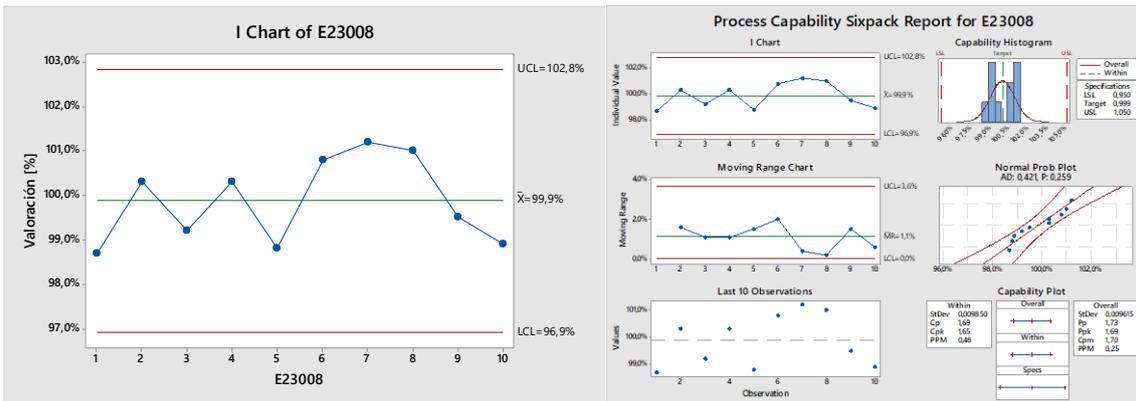


Figura 312. Gráfica de valoración lote E23008

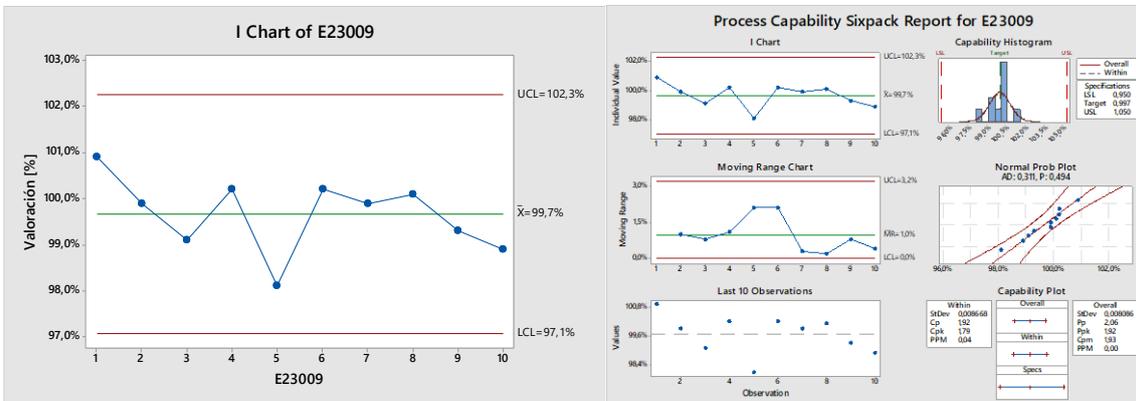


Figura 313. Gráfica de valoración lote E23009

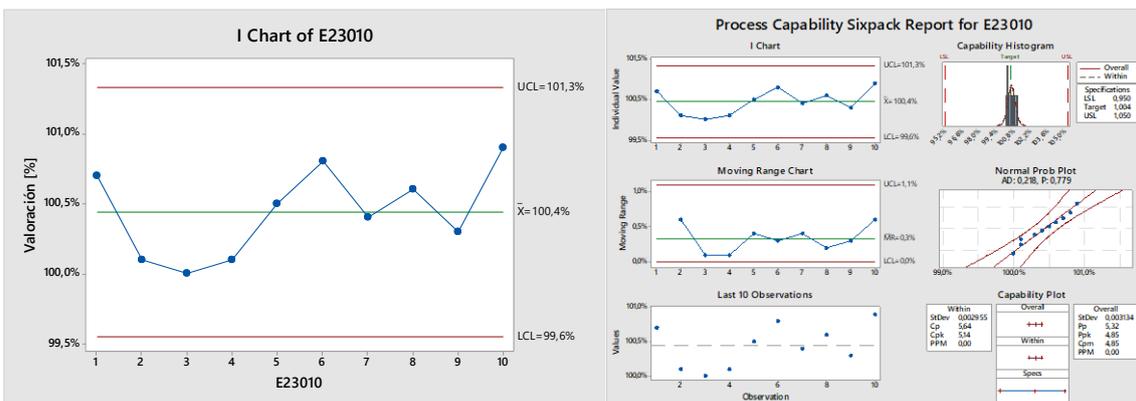


Figura 314. Gráfica de valoración lote E23011

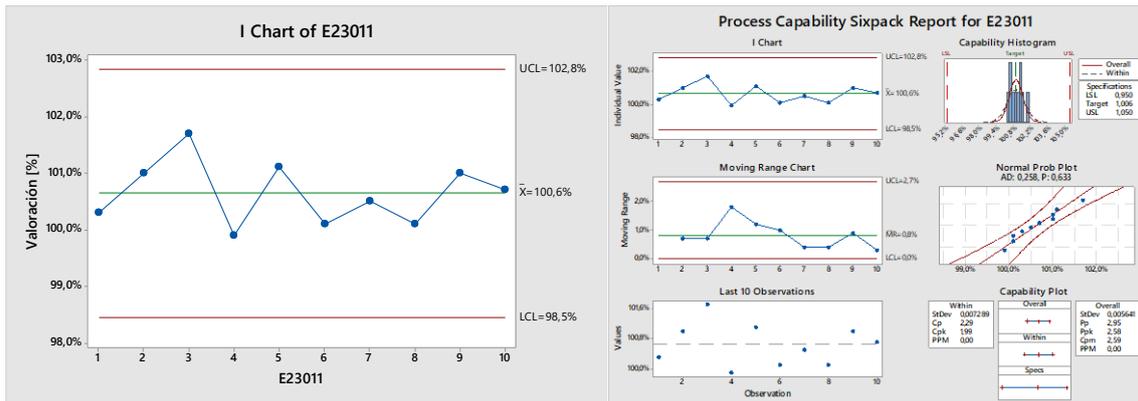


Figura 315. Gráfica de valoración lote E23012

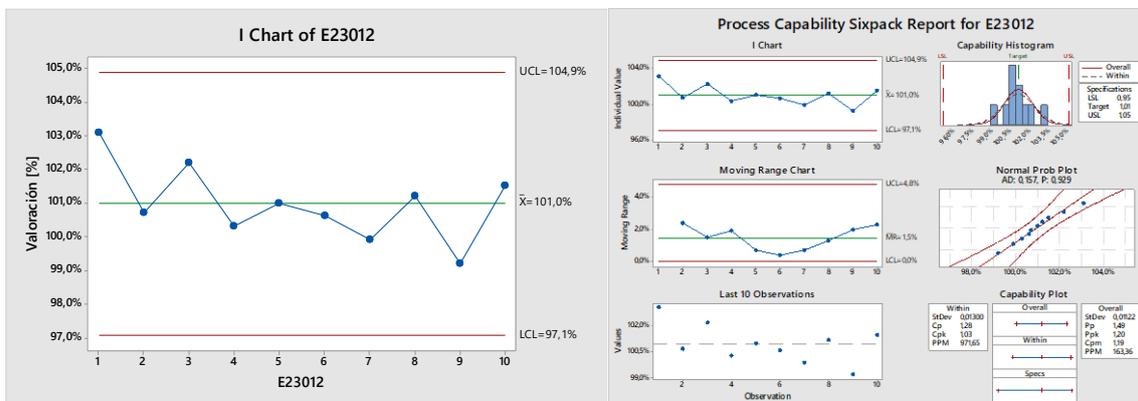


Figura 316. Gráfica de valoración lote E23012

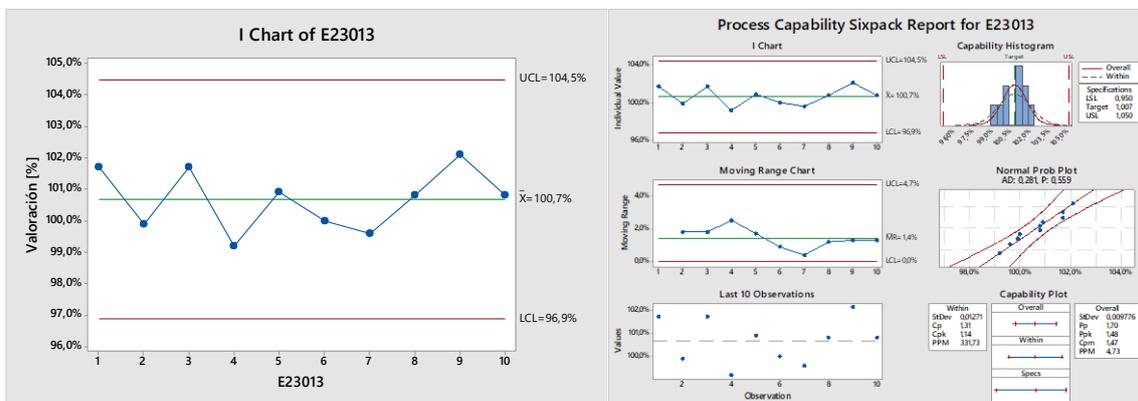


Figura 317. Gráfica de valoración lote E23013

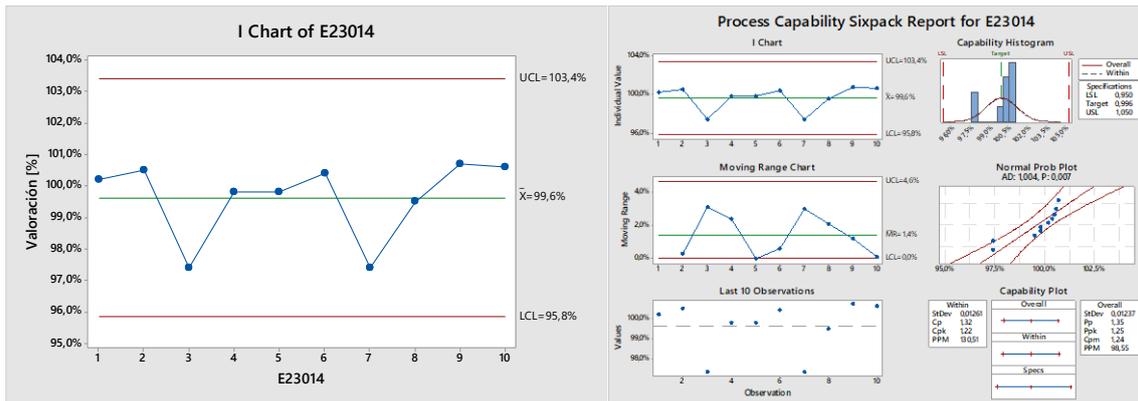


Figura 318. Gráfica de valoración lote E23014

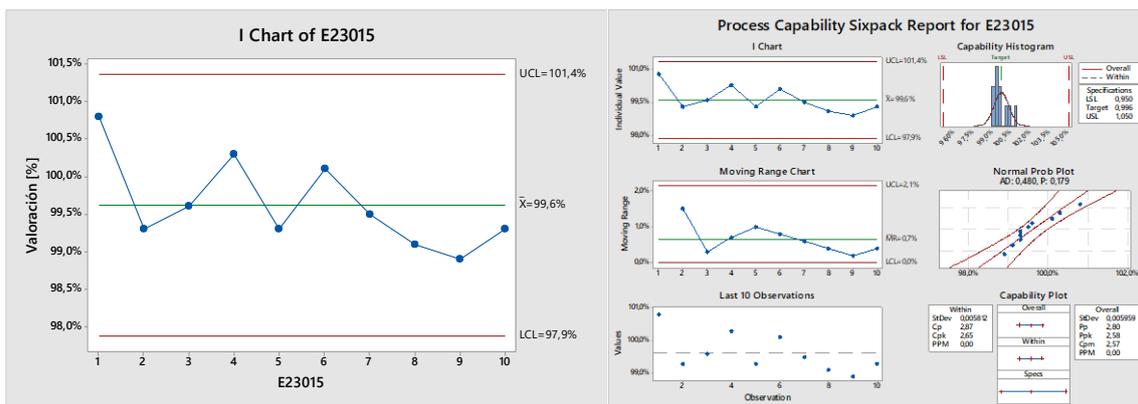


Figura 319. Gráfica de valoración lote E23015

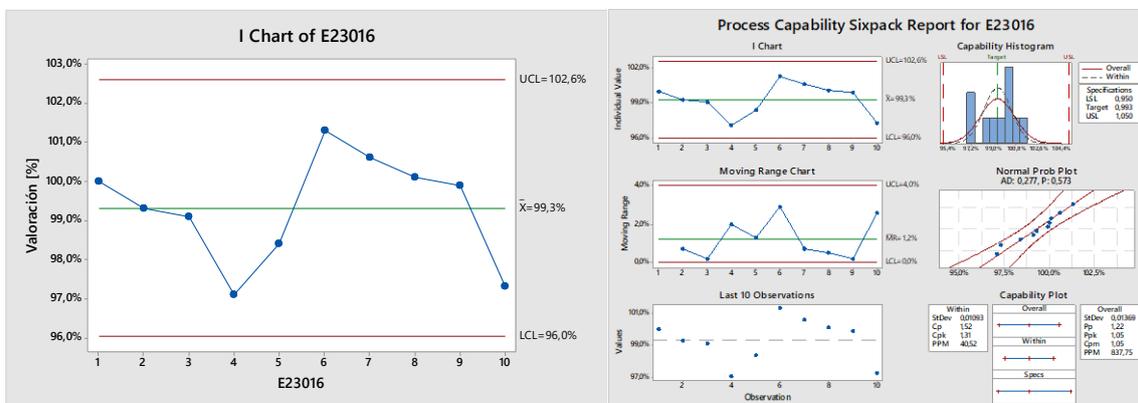


Figura 320. Gráfica de valoración lote E23016

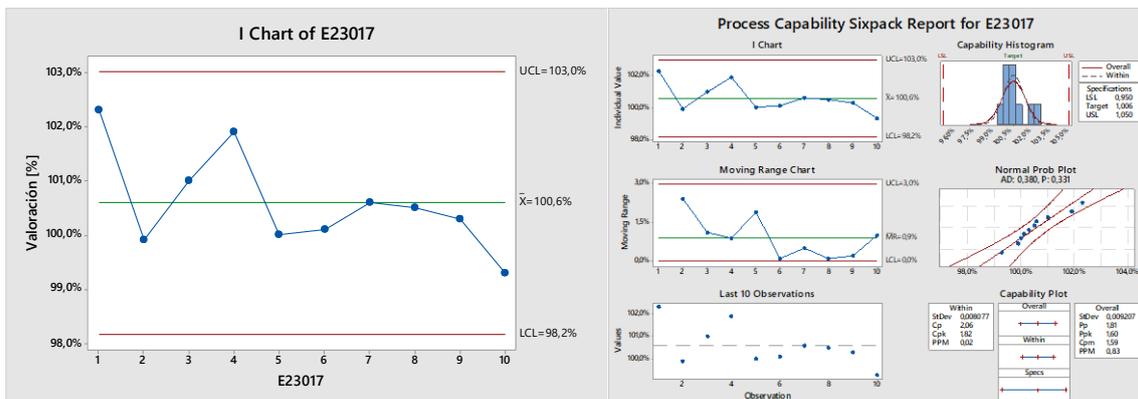


Figura 321. Gráfica de valoración lote E23018

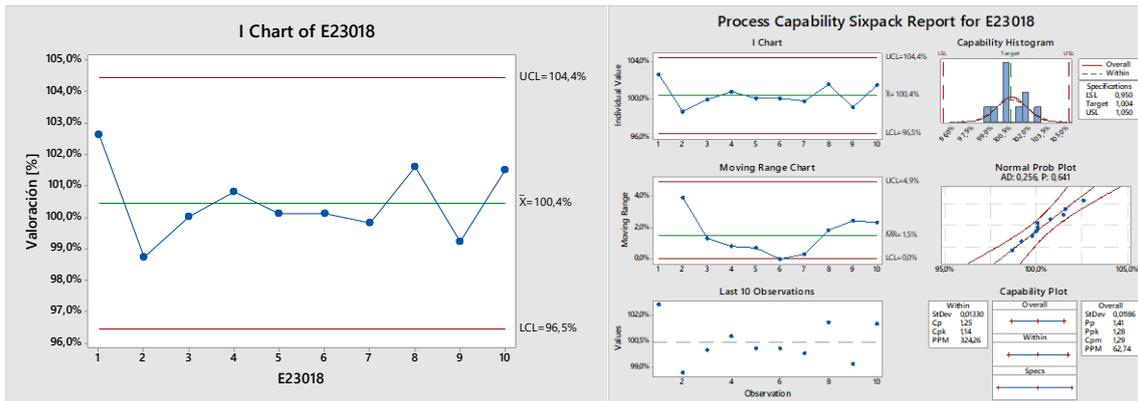


Figura 322. Gráfica de valoración lote E23018

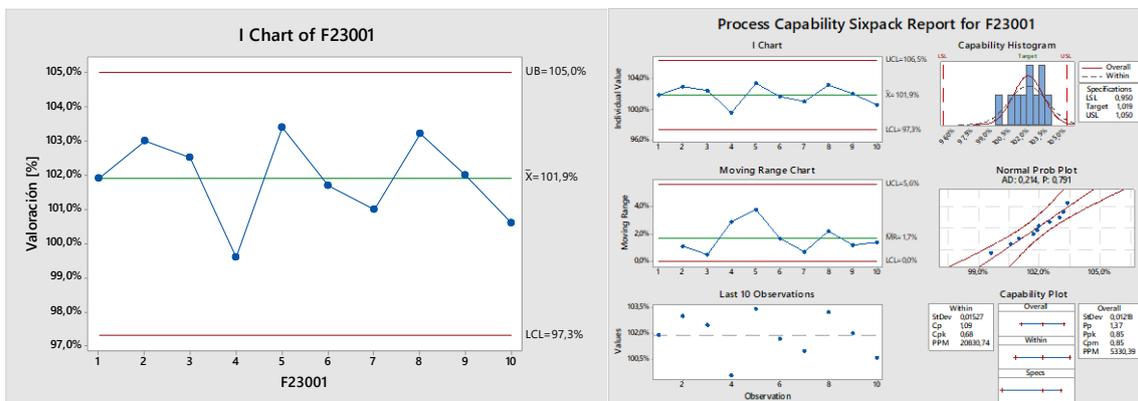


Figura 323. Gráfica de valoración lote F23001

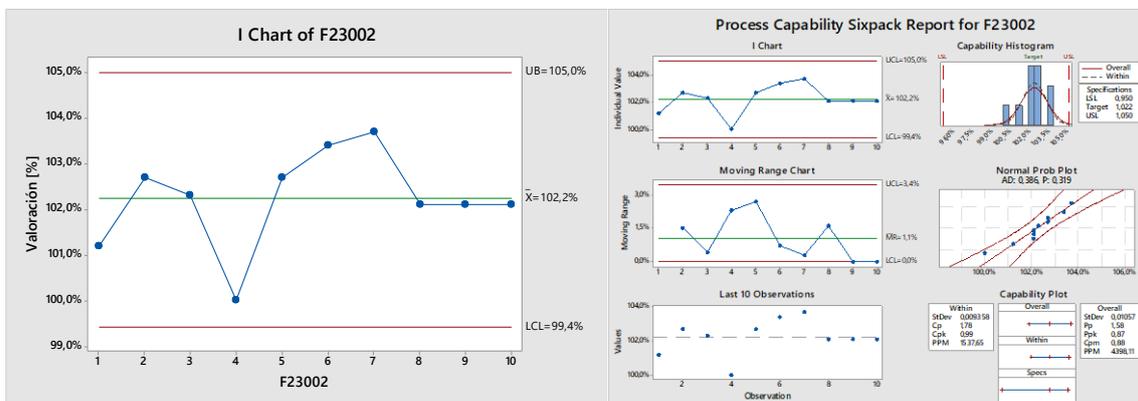


Figura 324. Gráfica de valoración lote F23002

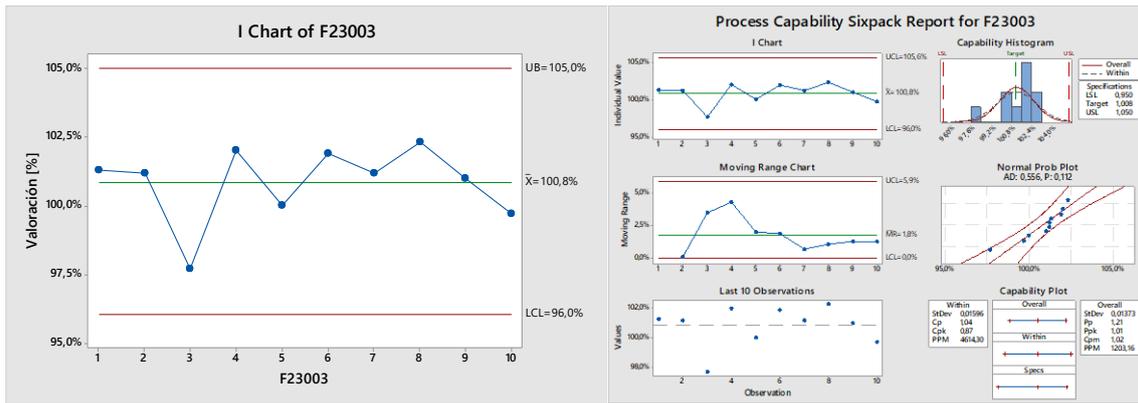


Figura 325. Gráfica de valoración lote F23003

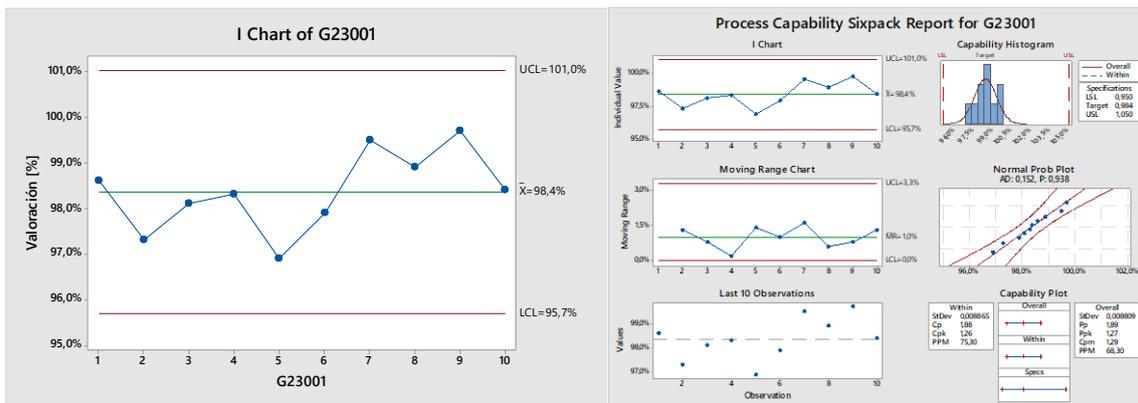


Figura 326. Gráfica de valoración lote G23001

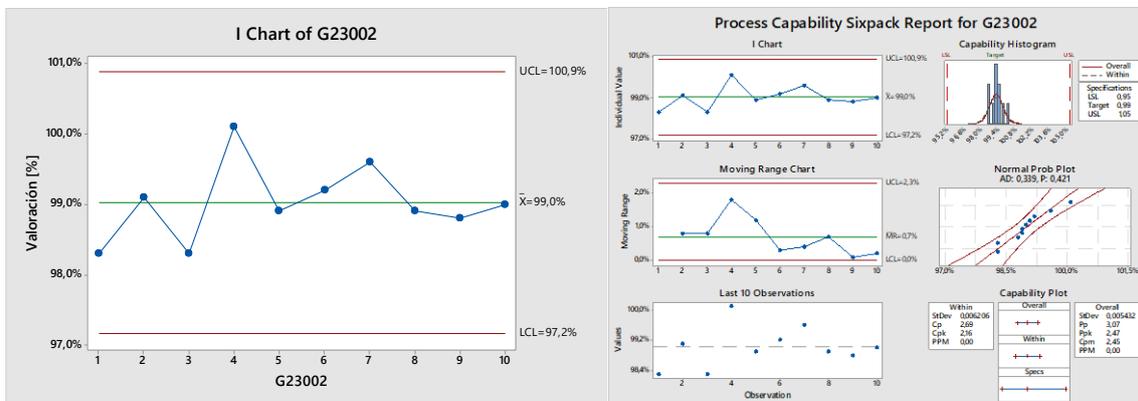


Figura 327. Gráfica de valoración lote G23002

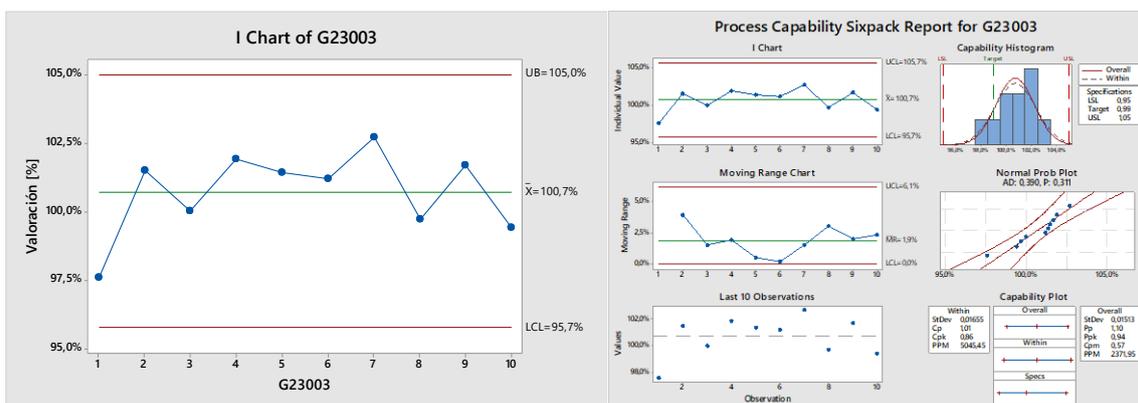


Figura 328. Gráfica de valoración lote G23003

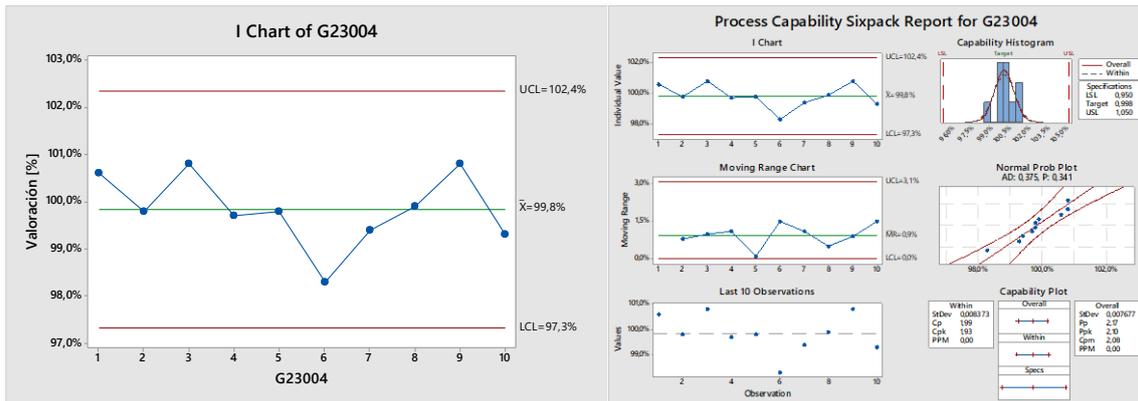


Figura 329. Gráfica de valoración lote G23004

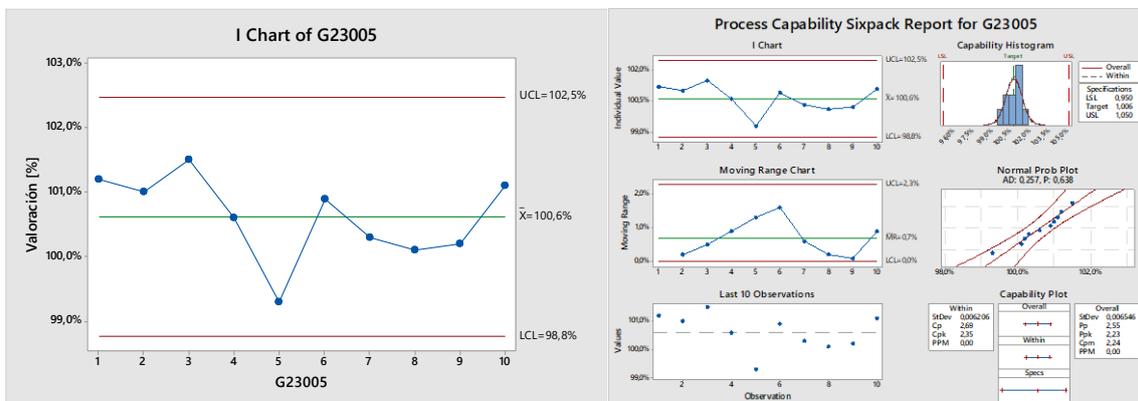


Figura 330. Gráfica de valoración lote G23005

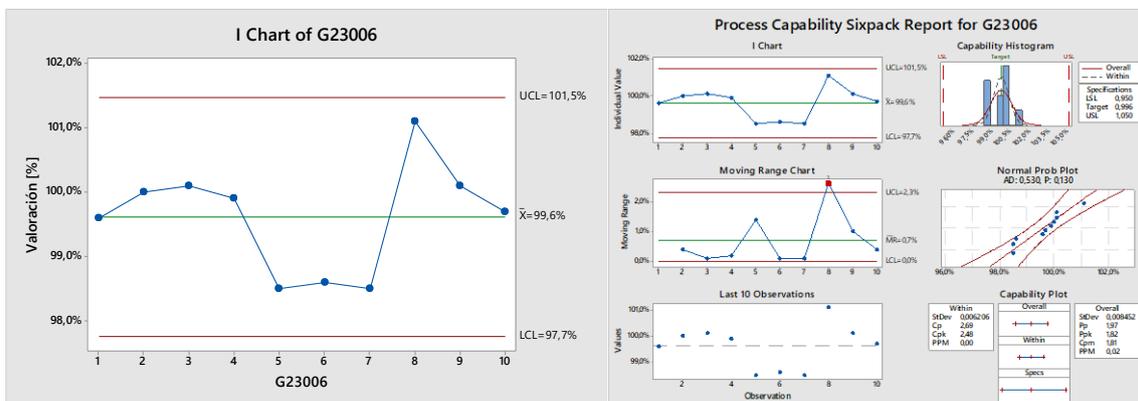


Figura 331. Gráfica de valoración lote G23006

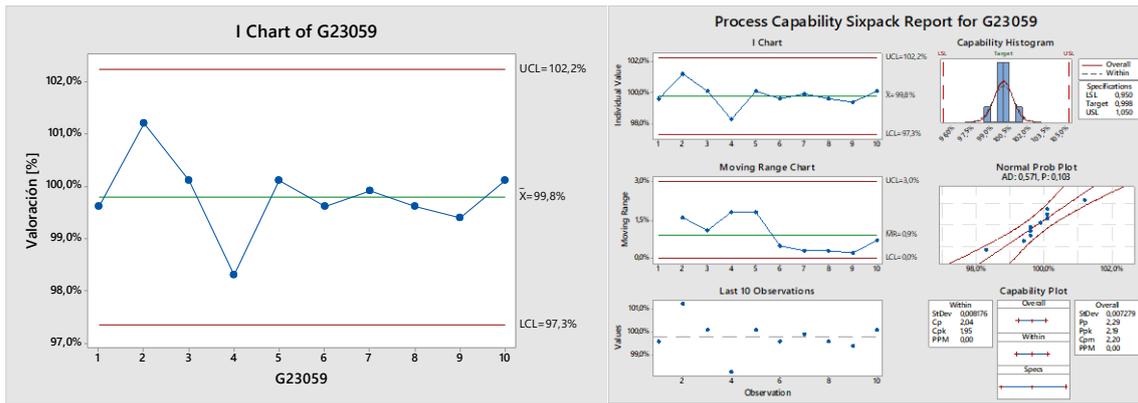


Figura 332. Gráfica de valoración lote G23059

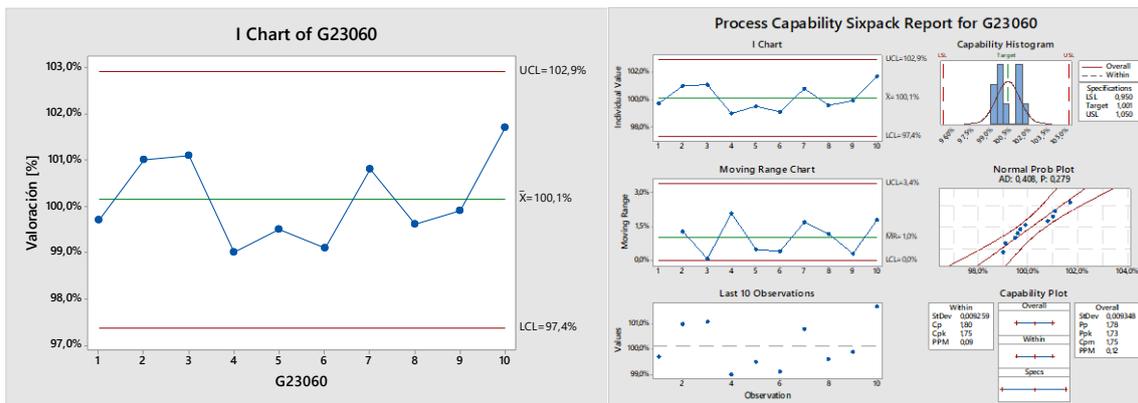


Figura 333. Gráfica de valoración lote G23060

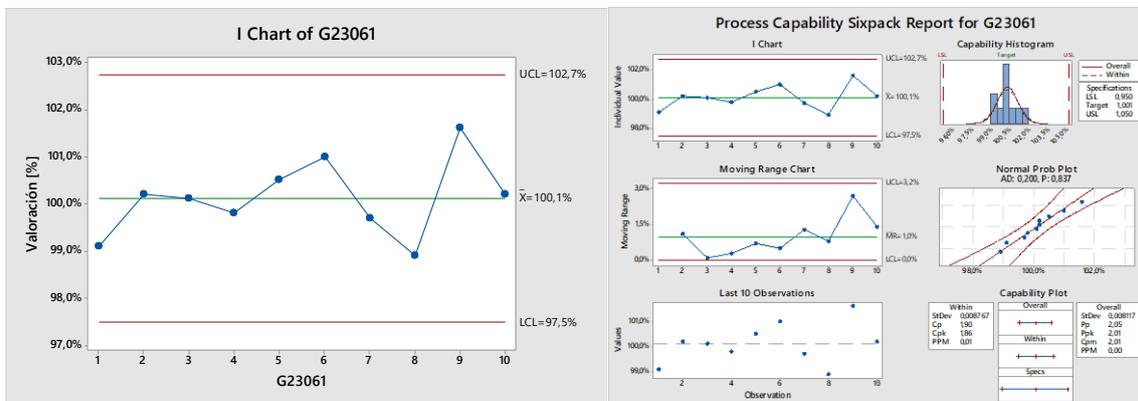


Figura 334. Gráfica de valoración lote G23061

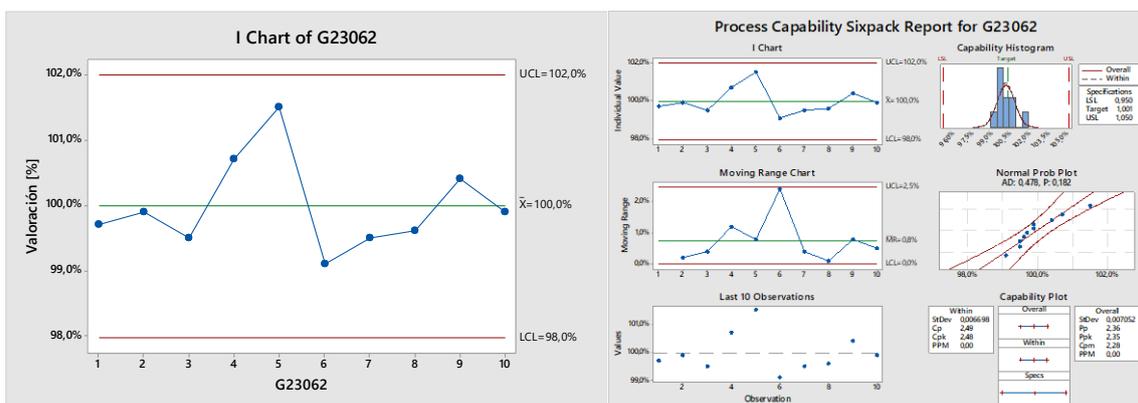


Figura 335. Gráfica de valoración lote G23062

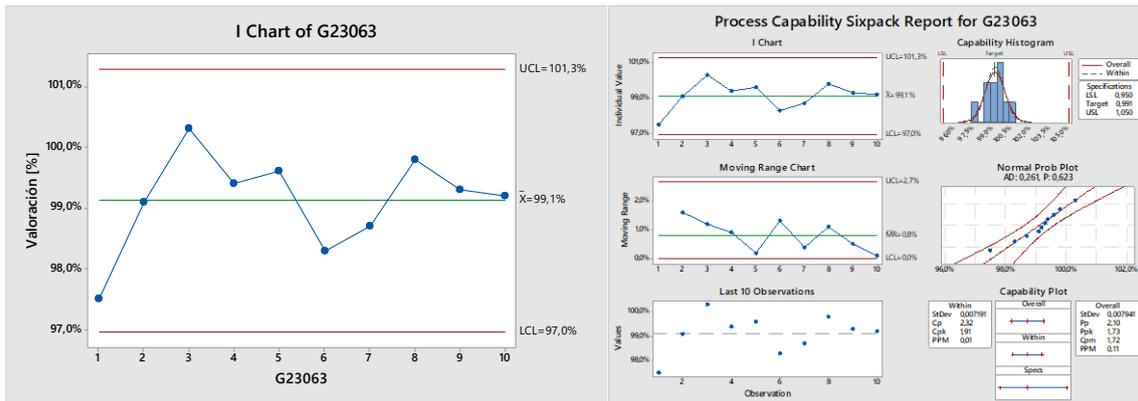


Figura 336. Gráfica de valoración lote G23064

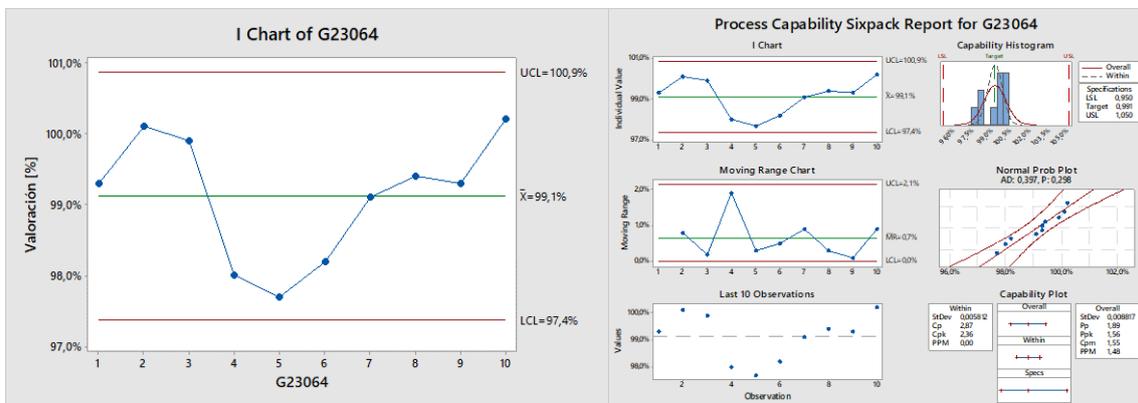


Figura 337. Gráfica de valoración lote G23064

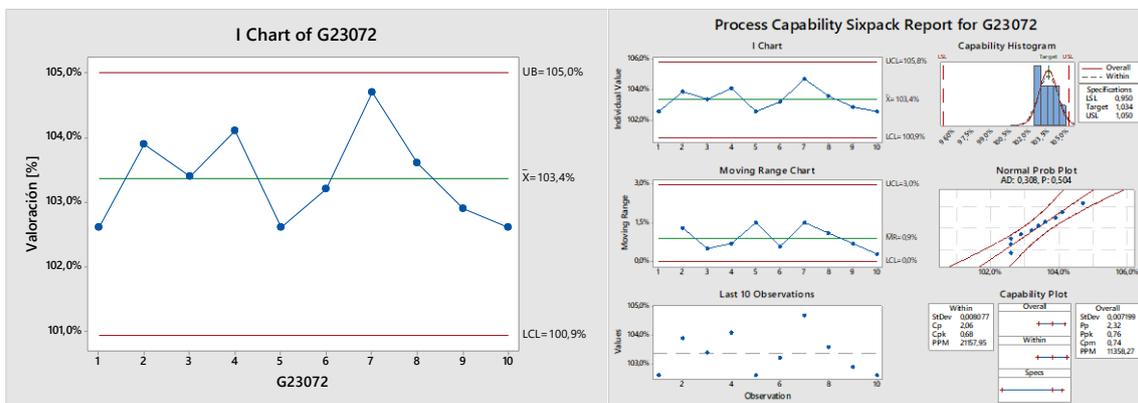


Figura 338. Gráfica de valoración lote G23072

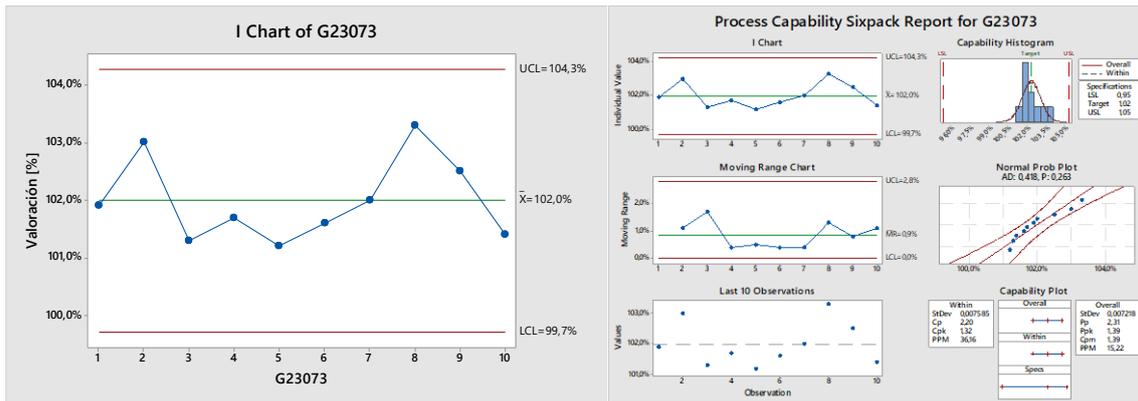


Figura 339. Gráfica de valoración lote G23073

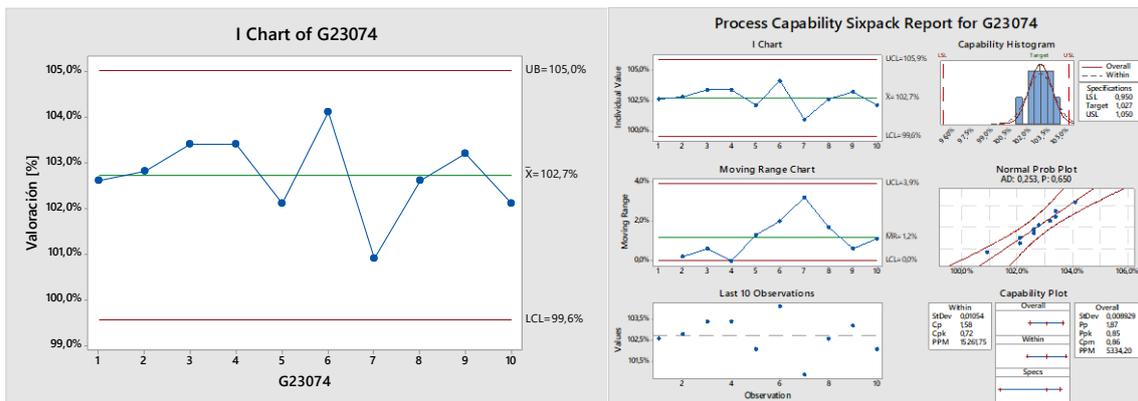


Figura 340. Gráfica de valoración lote G23074

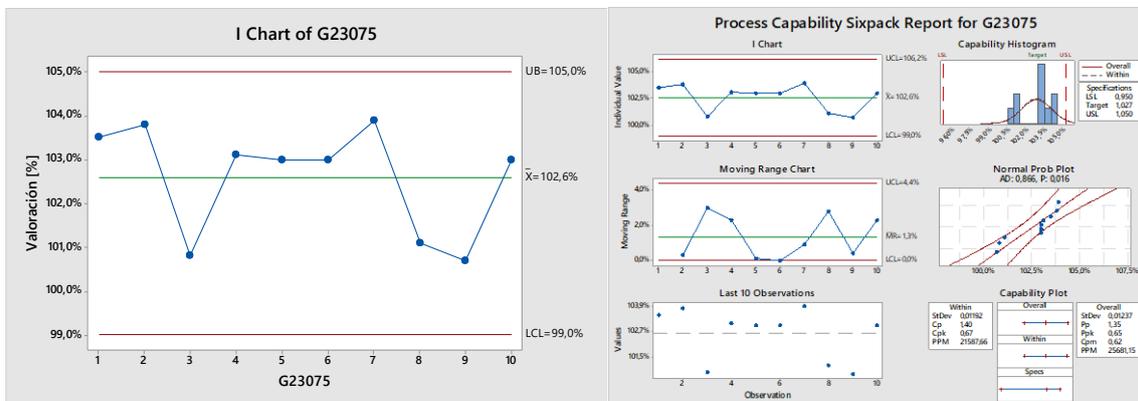


Figura 341. Gráfica de valoración lote G23075

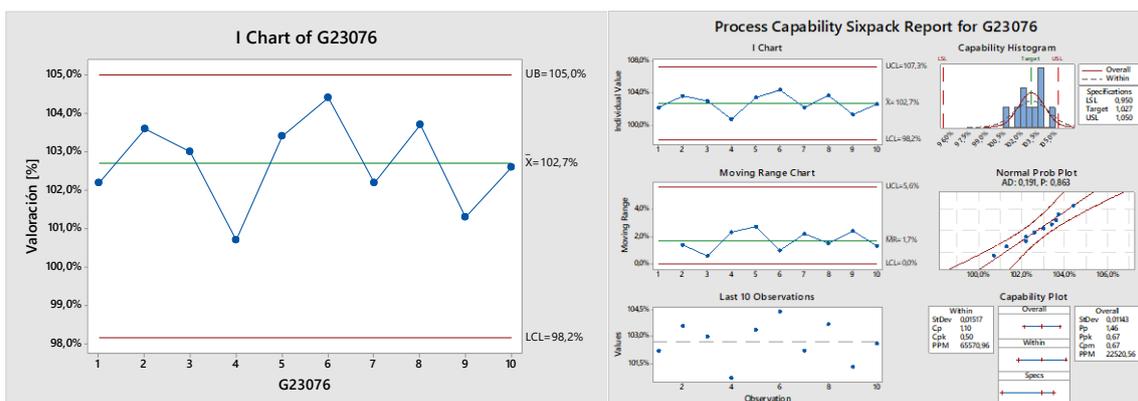


Figura 342. Gráfica de valoración lote G23076

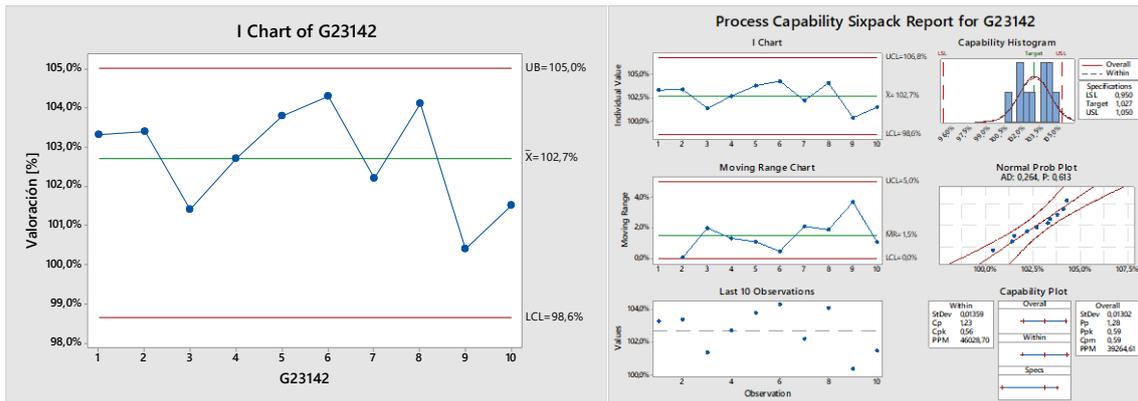


Figura 343. Gráfica de valoración lote G23142

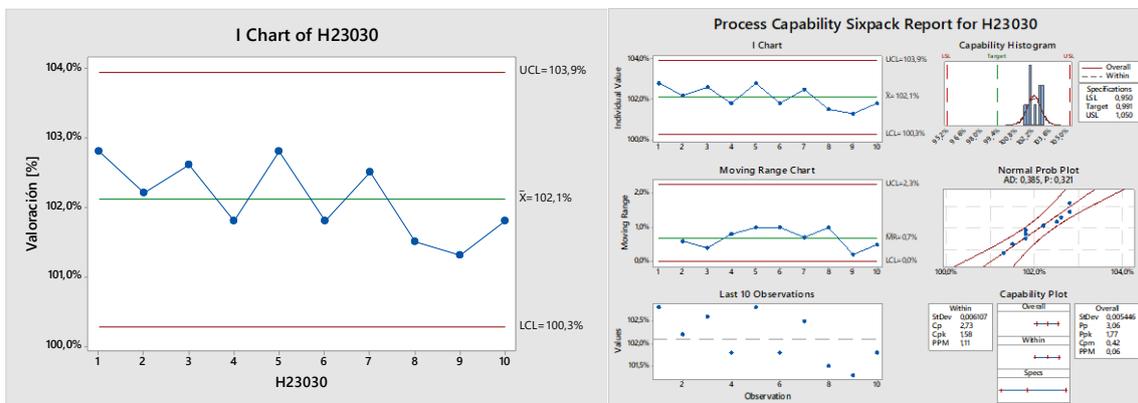


Figura 344. Gráfica de valoración lote H23030

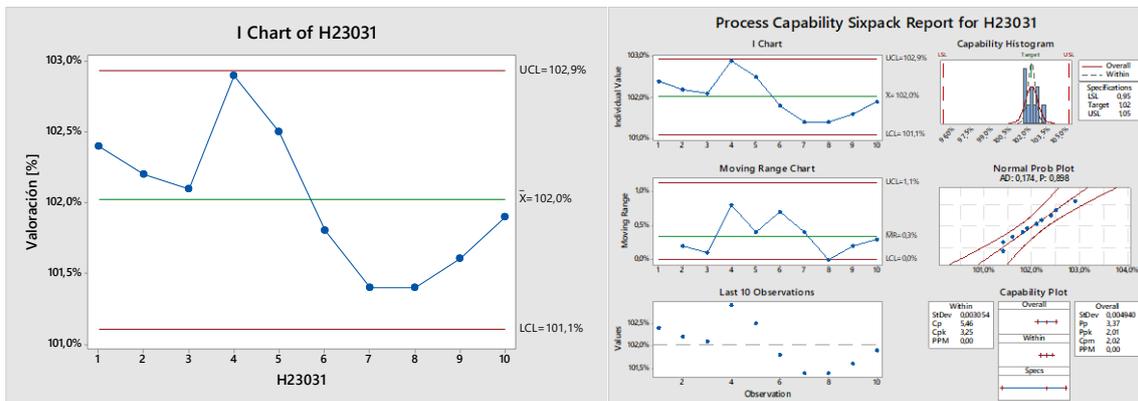


Figura 345. Gráfica de valoración lote H23031

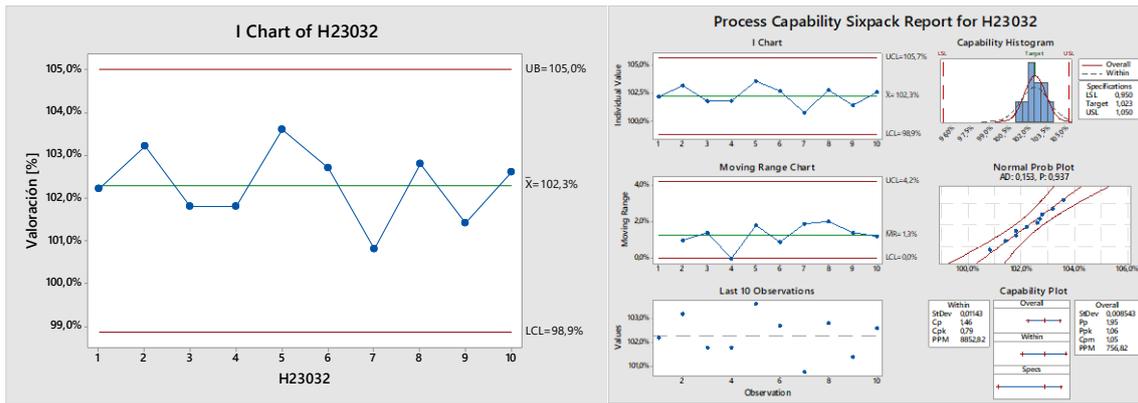


Figura 346. Gráfica de valoración lote H23032

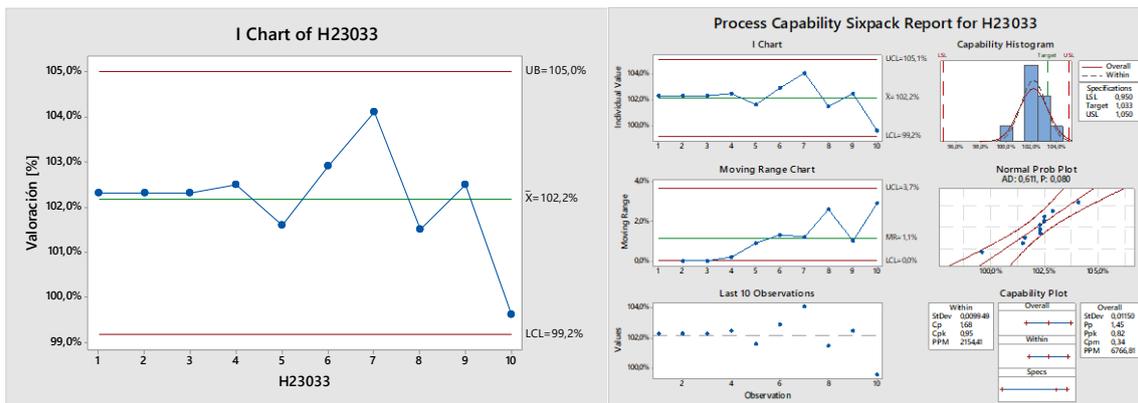


Figura 347. Gráfica de valoración lote H23033

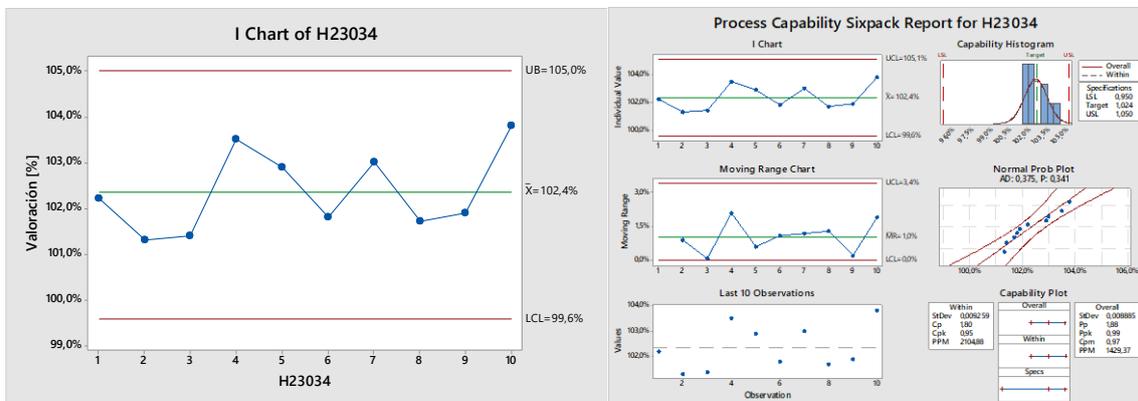


Figura 348. Gráfica de valoración lote H23034

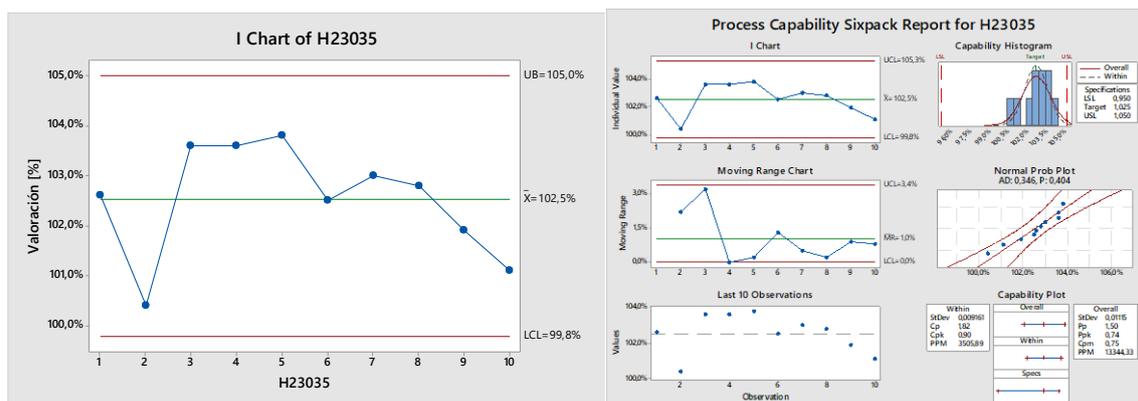


Figura 349. Gráfica de valoración lote H23035

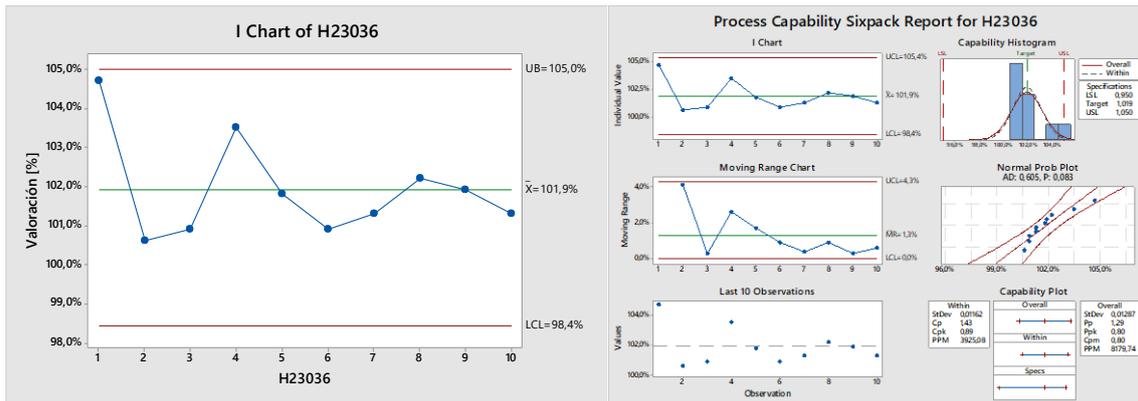


Figura 350. Gráfica de valoración lote H23036

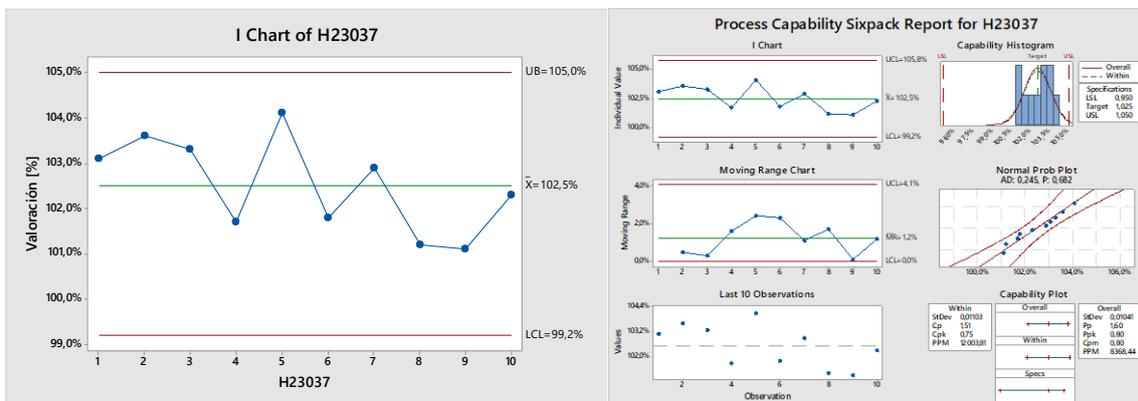


Figura 351. Gráfica de valoración lote H23037

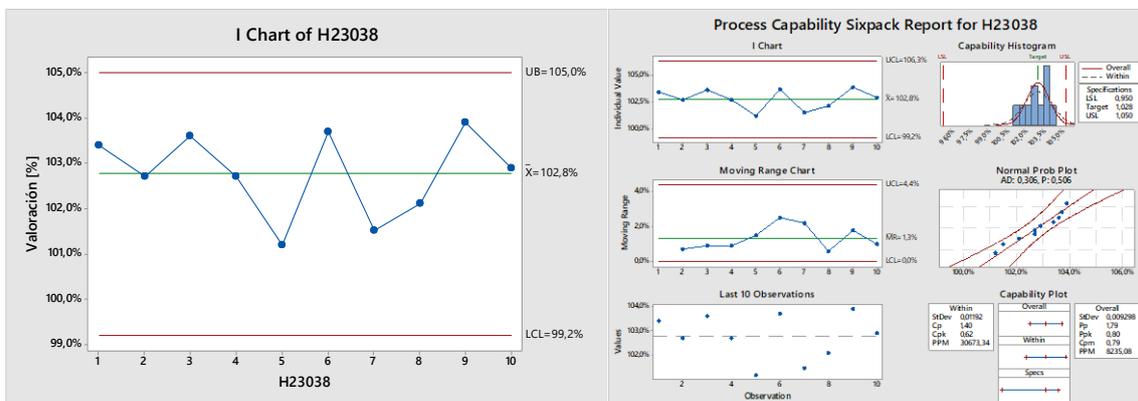


Figura 352. Gráfica de valoración lote H23038

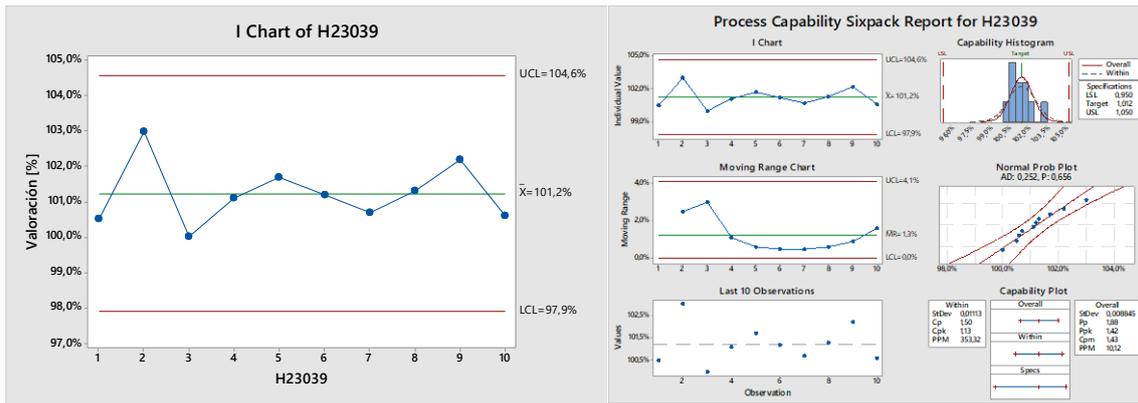


Figura 353. Gráfica de valoración lote H23039

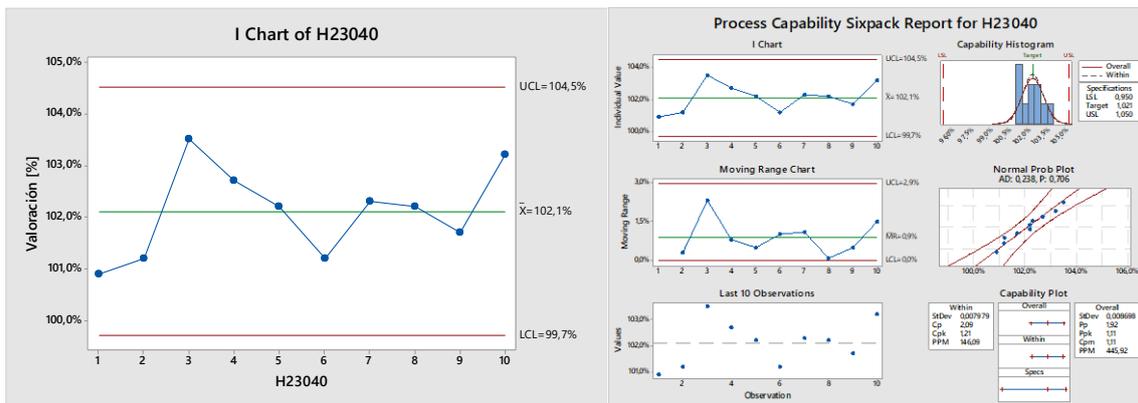


Figura 354. Gráfica de valoración lote H23040

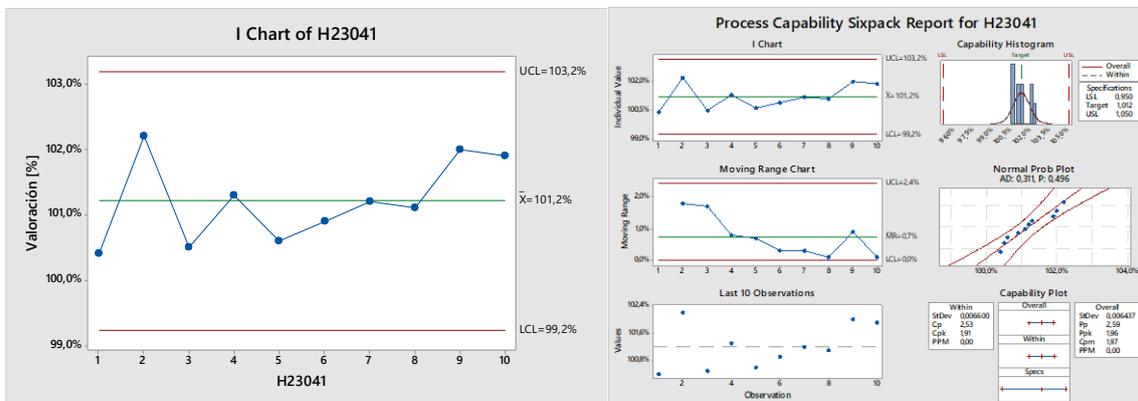


Figura 355. Gráfica de valoración lote H23041

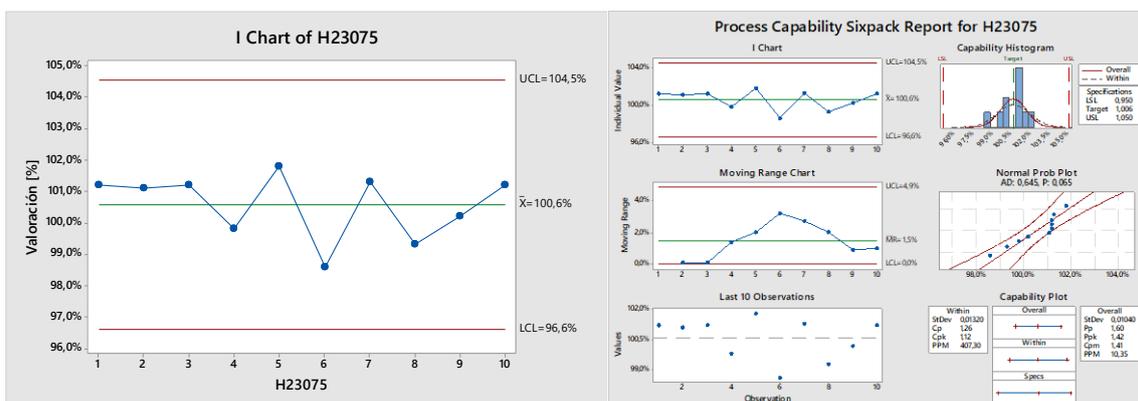


Figura 356. Gráfica de valoración lote H23076

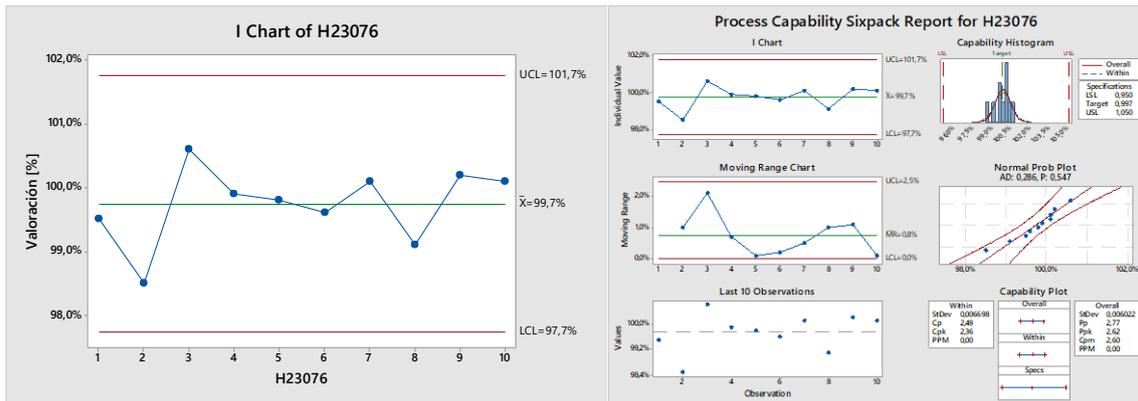


Figura 357. Gráfica de valoración lote H23077

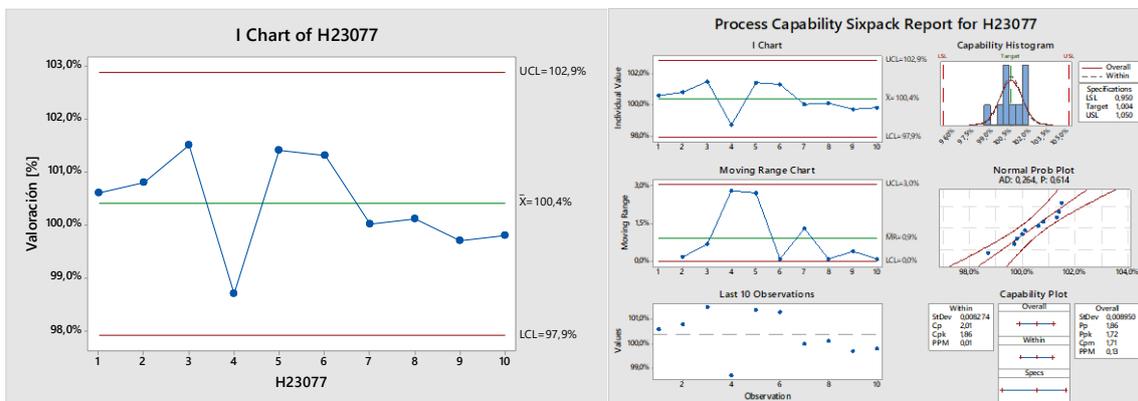


Figura 358. Gráfica de valoración lote H23077

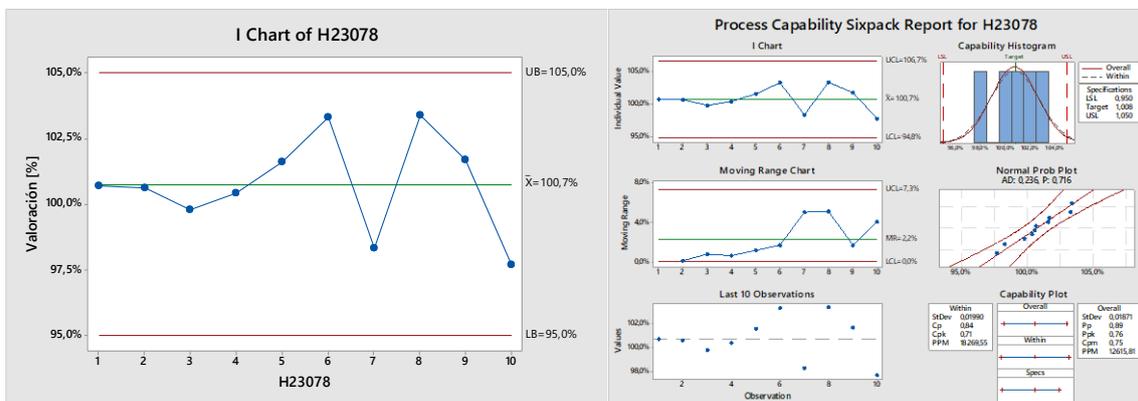


Figura 359. Gráfica de valoración lote H23078

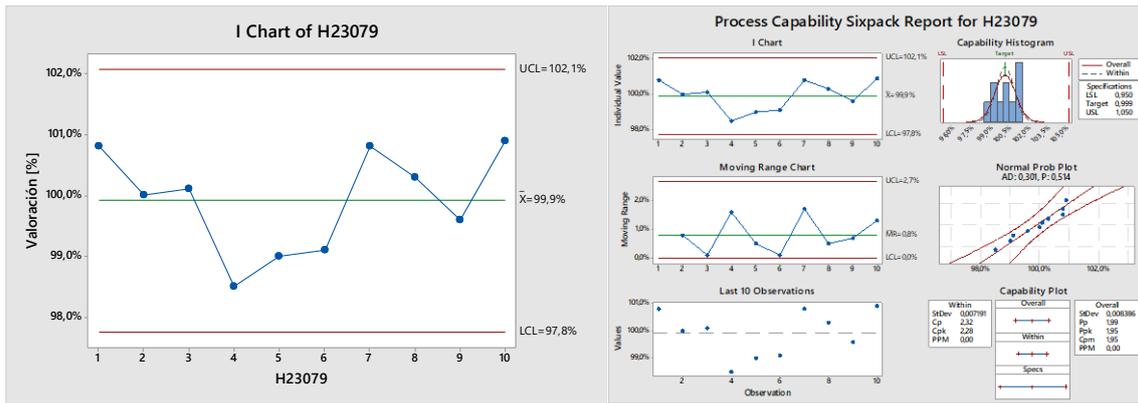


Figura 360. Gráfica de valoración lote H23079

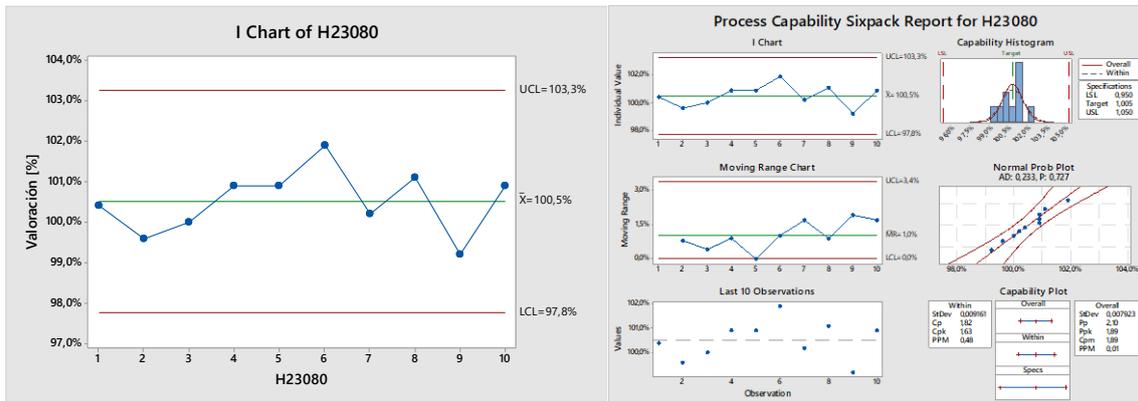


Figura 361. Gráfica de disolución lote H23080

Gráfica del atributo de disolución

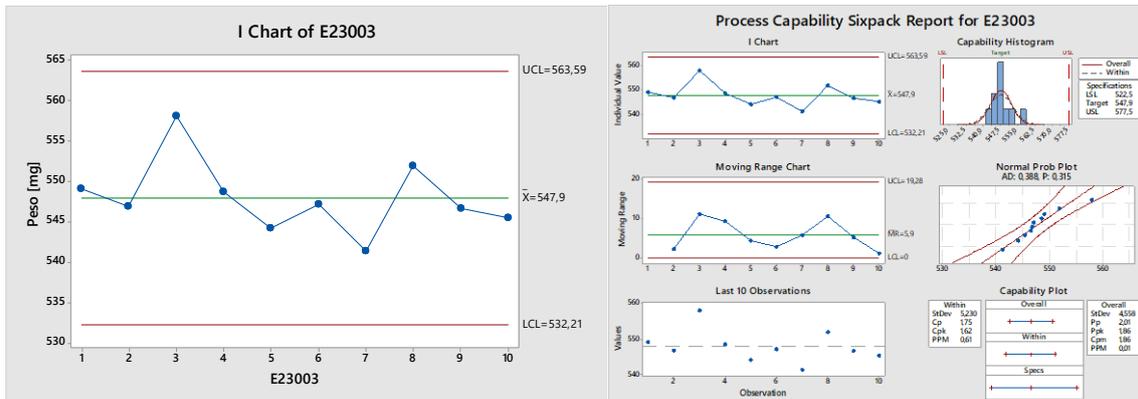


Figura 362. Gráfica de disolución lote E23003

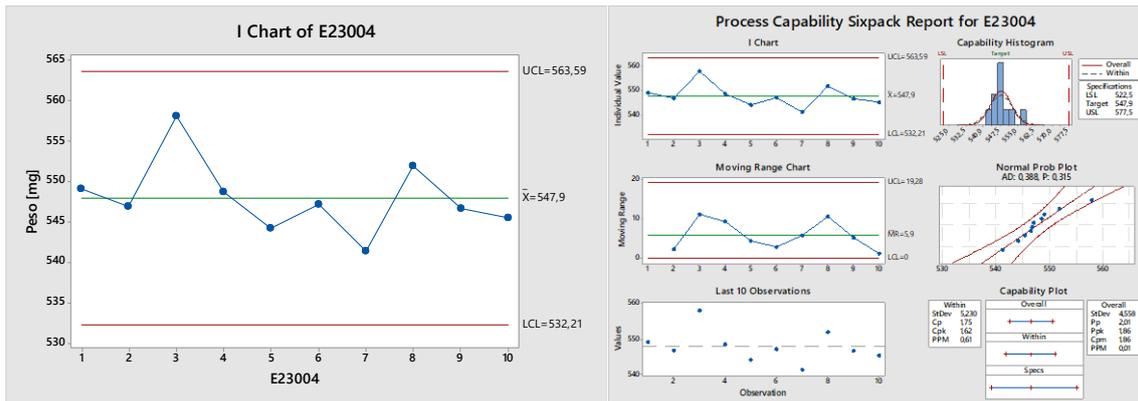


Figura 363. Gráfica de disolución lote E23004

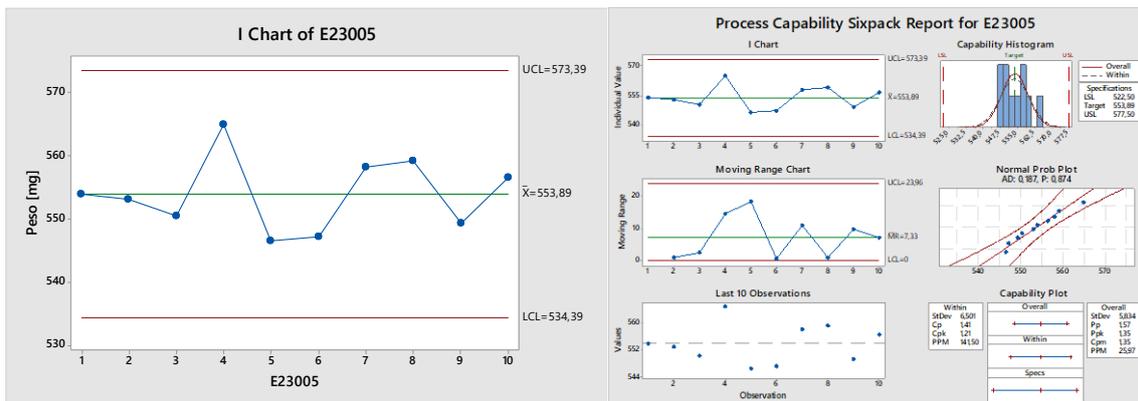


Figura 364. Gráfica de disolución lote E23005

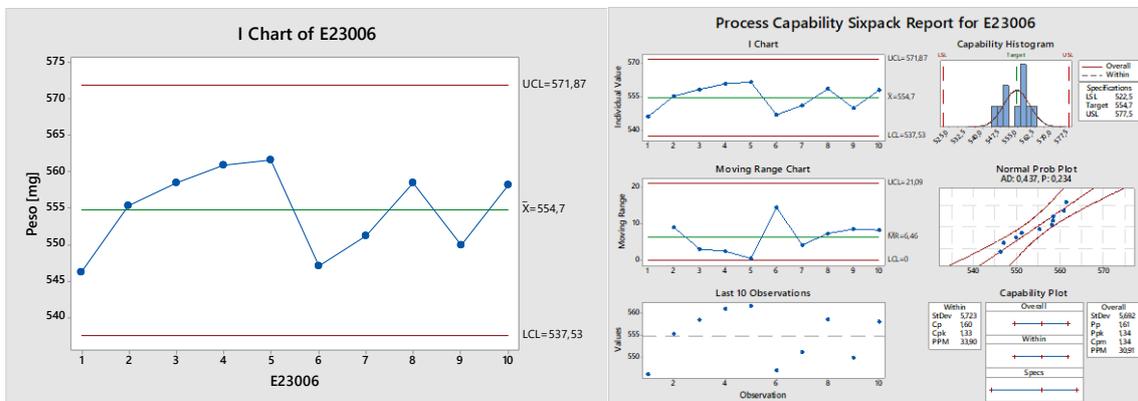


Figura 365. Gráfica de disolución lote E23006

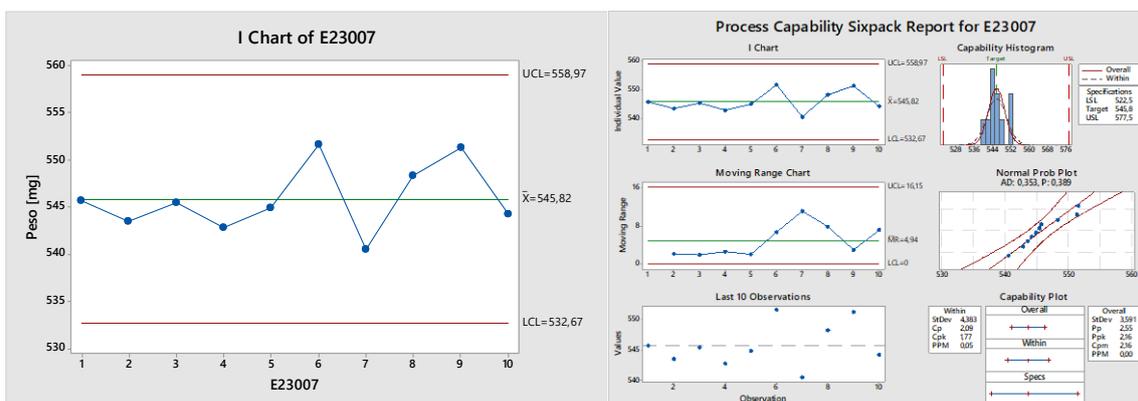


Figura 366. Gráfica de disolución lote E23007

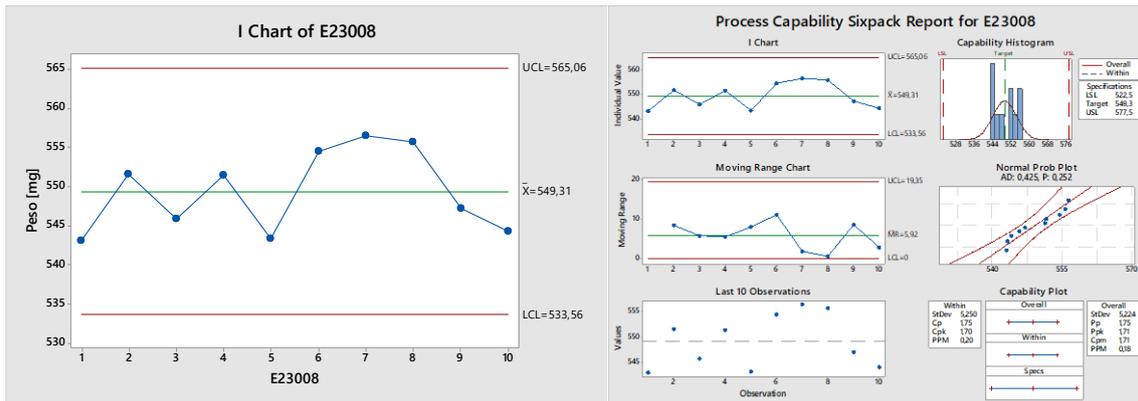


Figura 367. Gráfica de disolución lote E23008

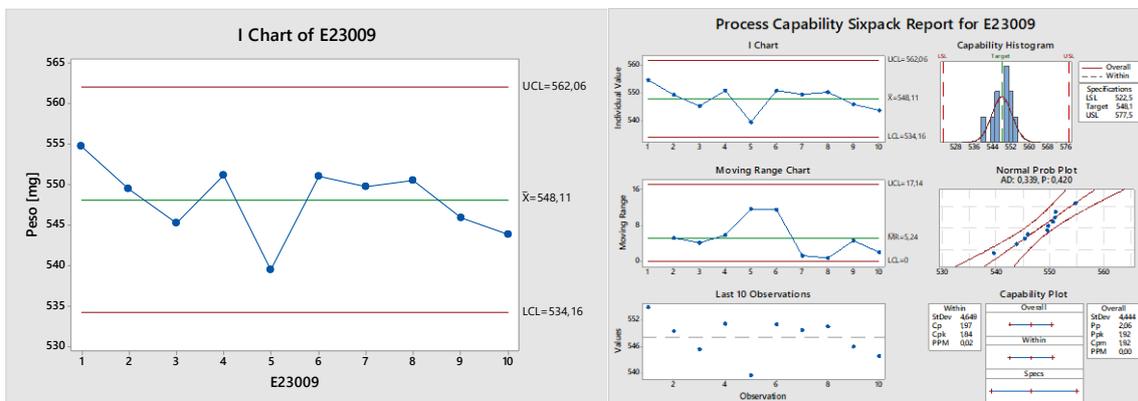


Figura 368. Gráfica de disolución lote E23009

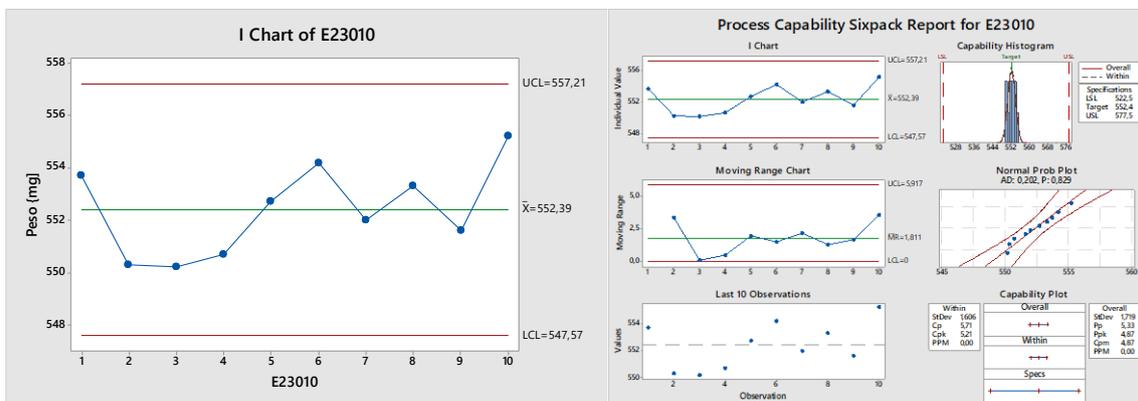


Figura 369. Gráfica de disolución lote E23010

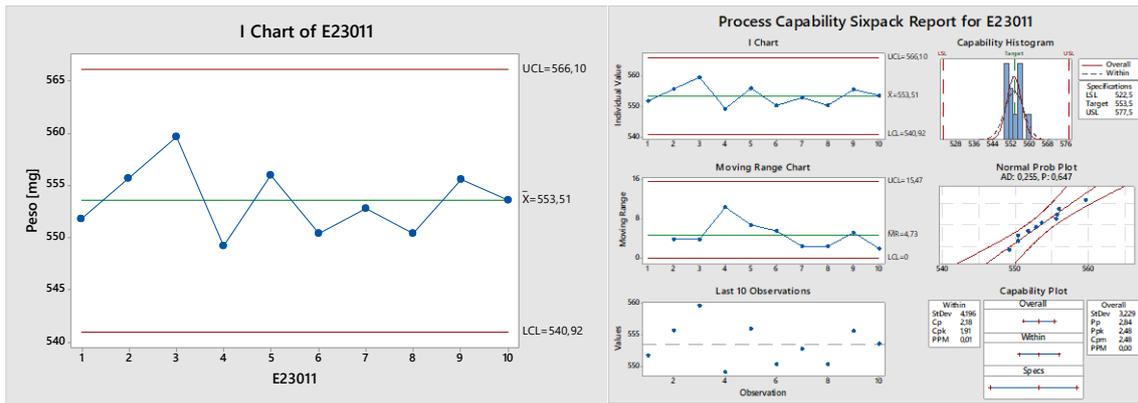


Figura 370. Gráfica de disolución lote E23011

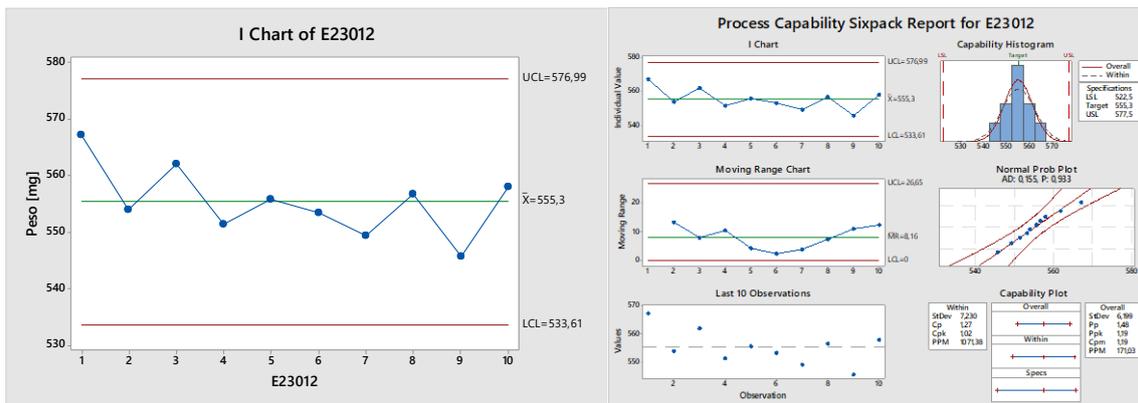


Figura 371. Gráfica de disolución lote E23012

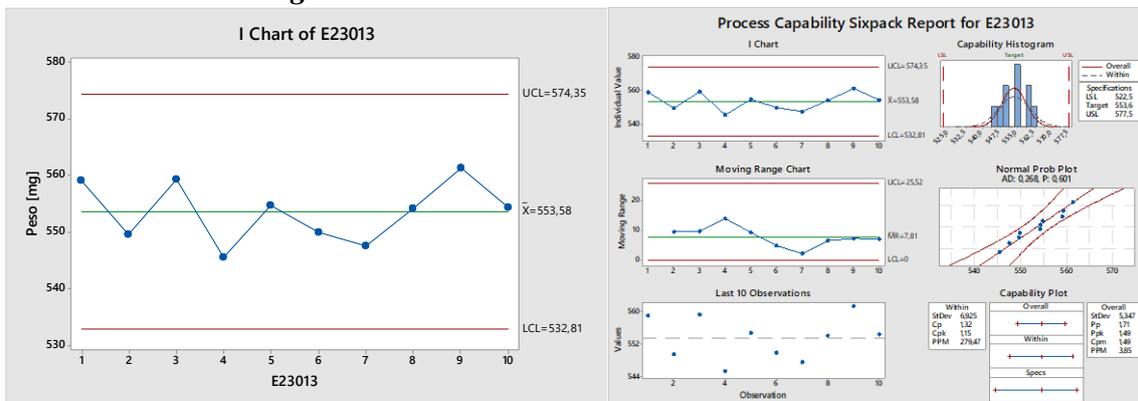


Figura 372. Gráfica de disolución lote E23013

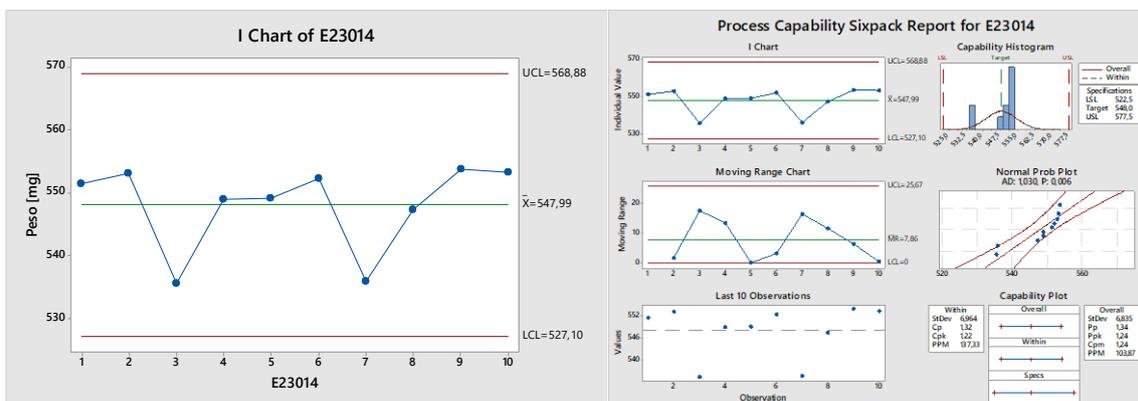


Figura 373. Gráfica de disolución lote E23014

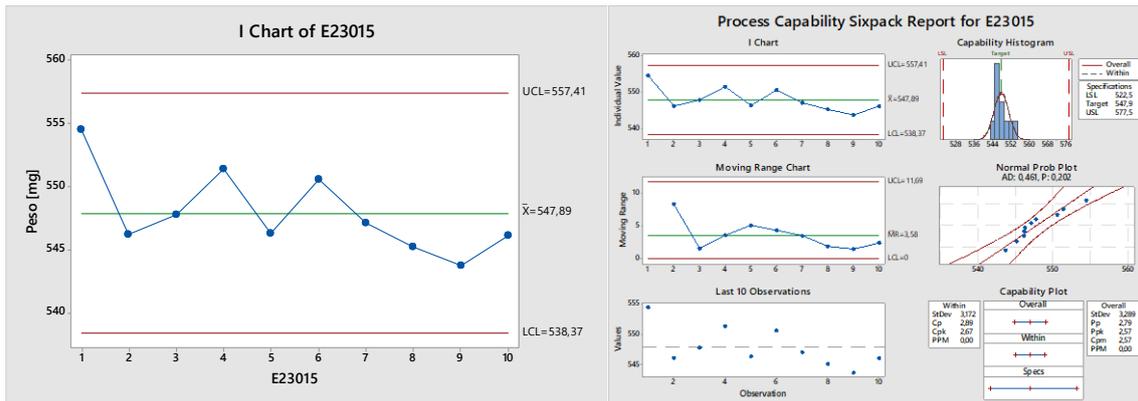


Figura 374. Gráfica de disolución lote E23015

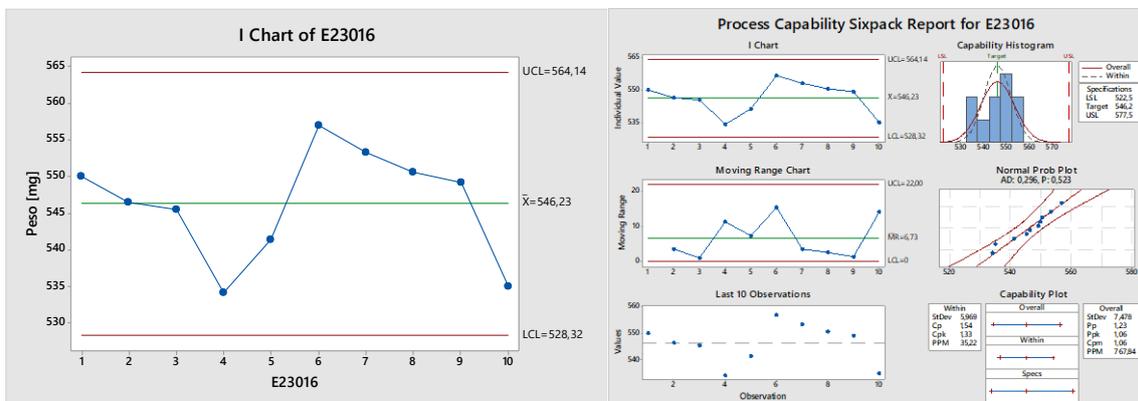


Figura 375. Gráfica de disolución lote E23016

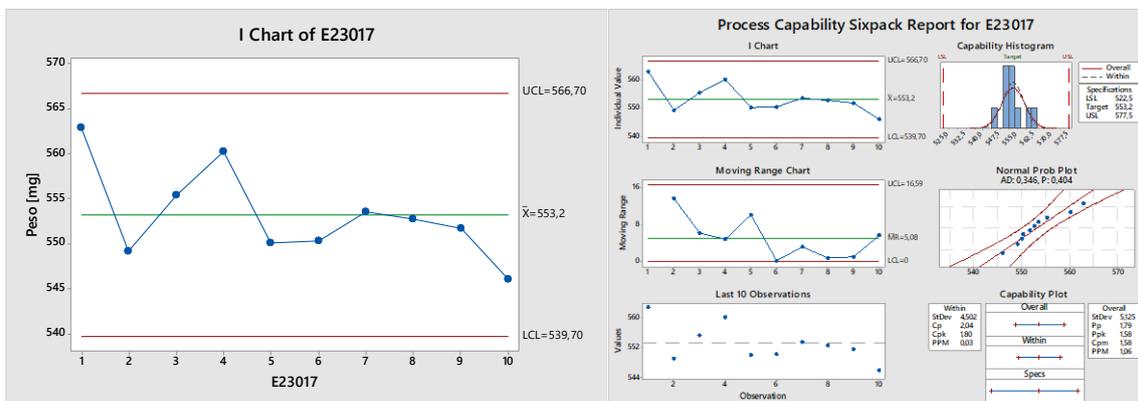


Figura 376. Gráfica de disolución lote E23017

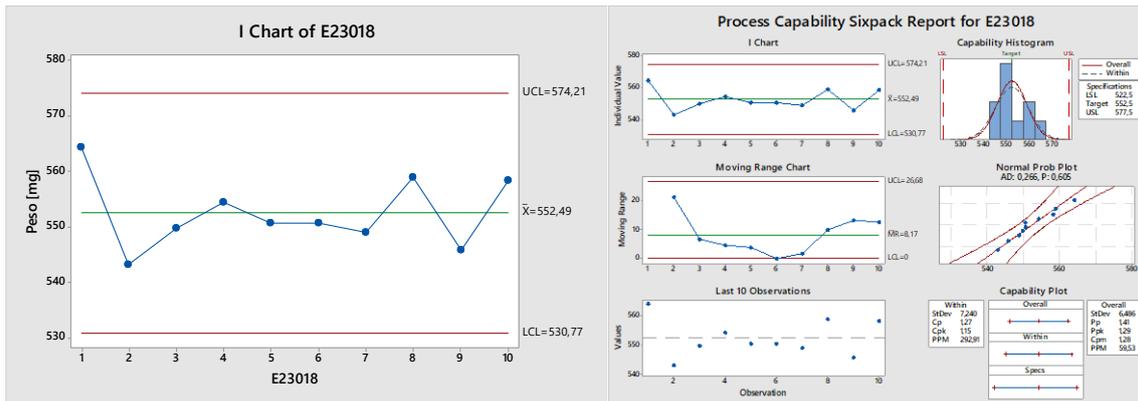


Figura 377. Gráfica de disolución lote E23018

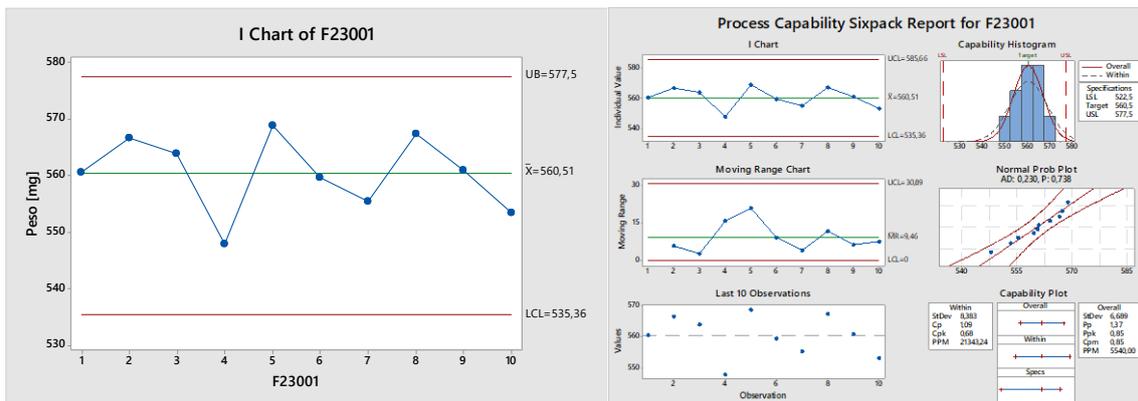


Figura 378. Gráfica de disolución lote F23001

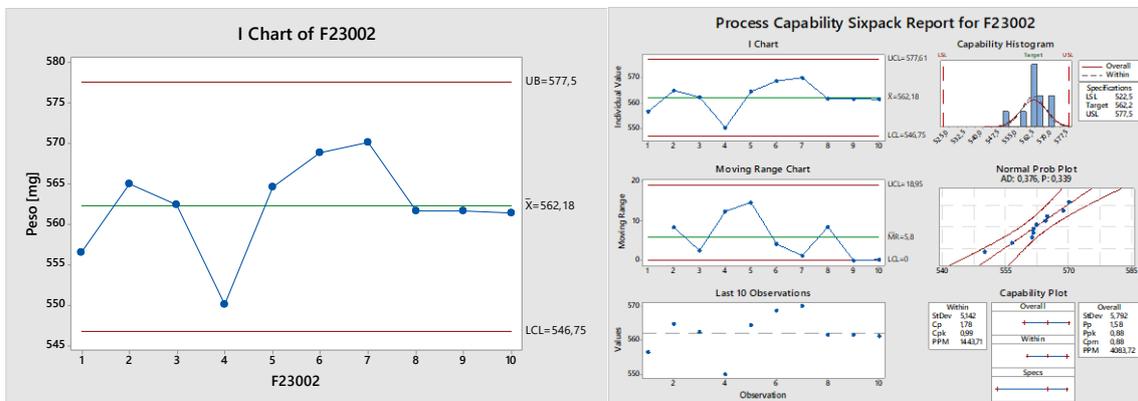


Figura 379. Gráfica de disolución lote F23002

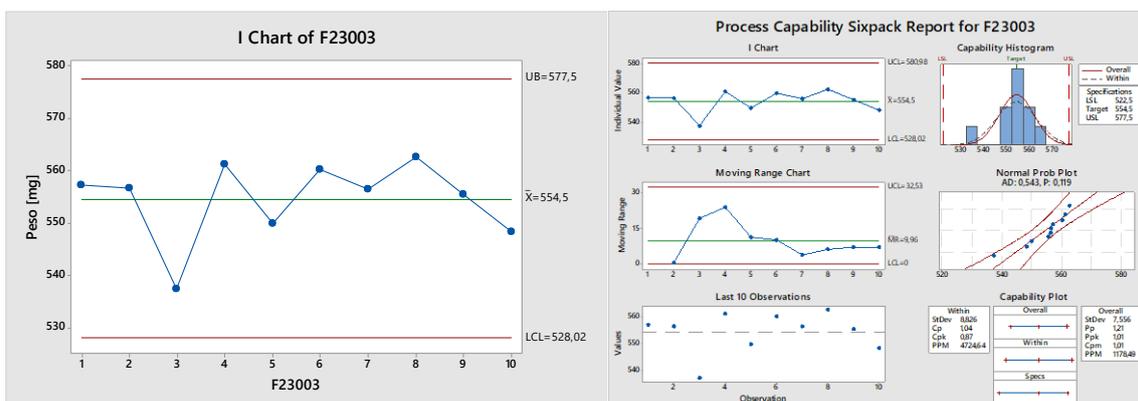


Figura 380. Gráfica de disolución lote F23003

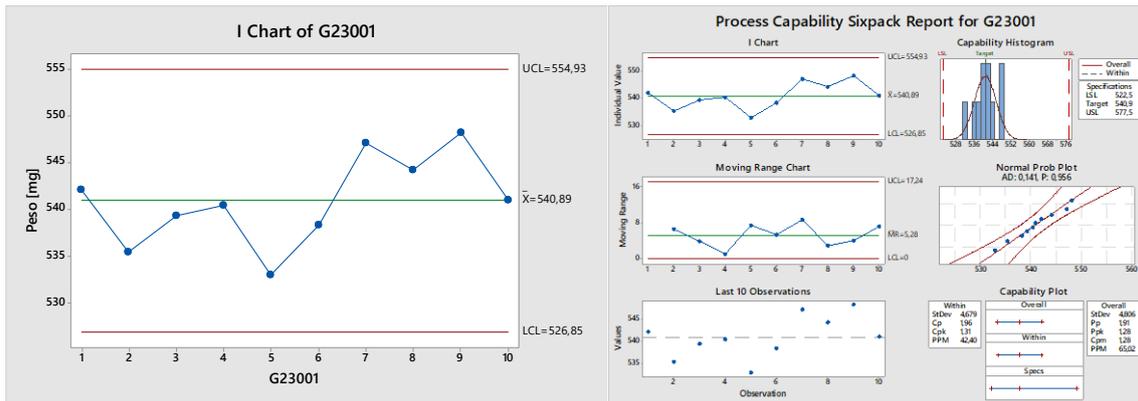


Figura 381. Gráfica de disolución lote G23001

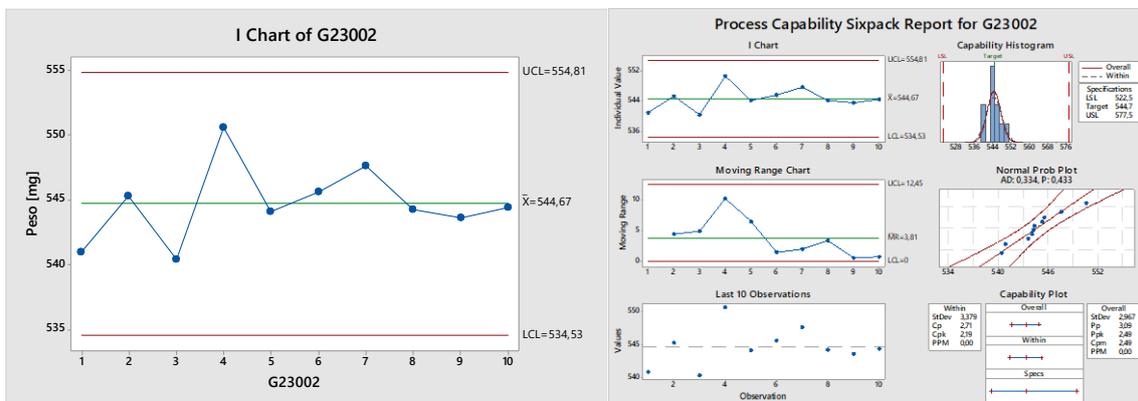


Figura 382. Gráfica de disolución lote G23002

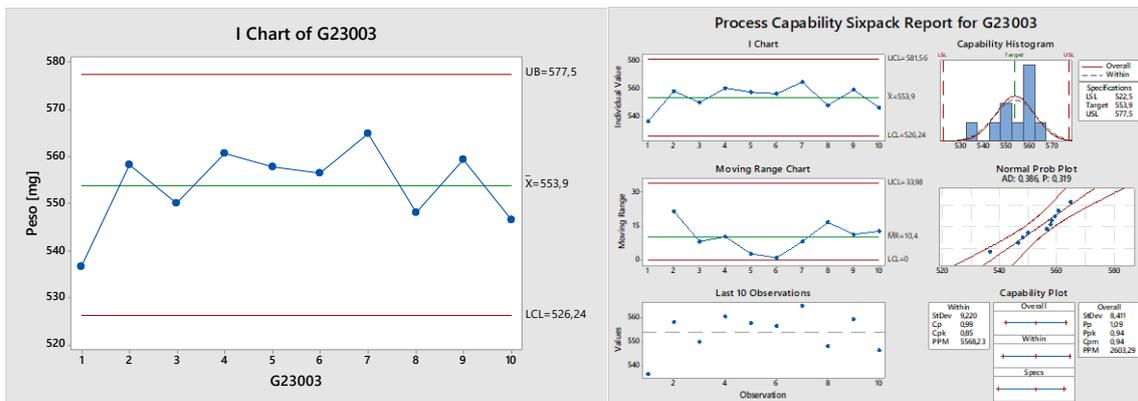


Figura 383. Gráfica de disolución lote G23003

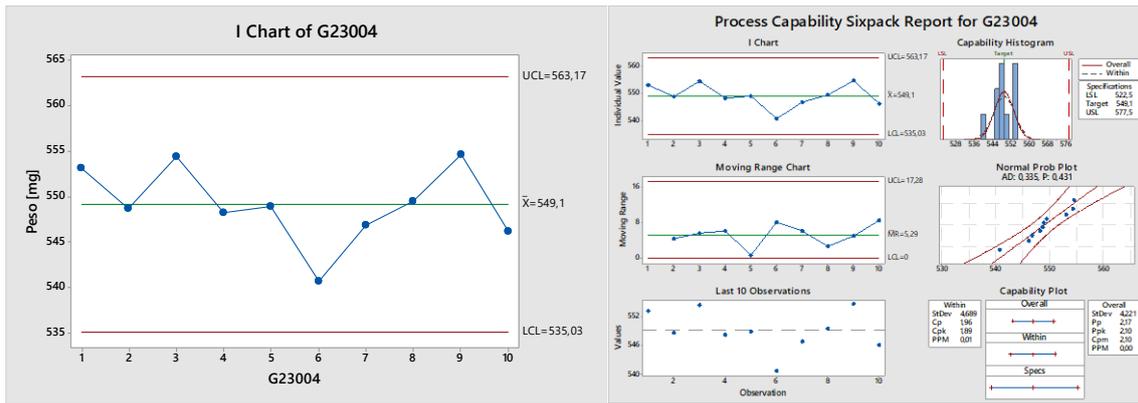


Figura 384. Gráfica de disolución lote G23004

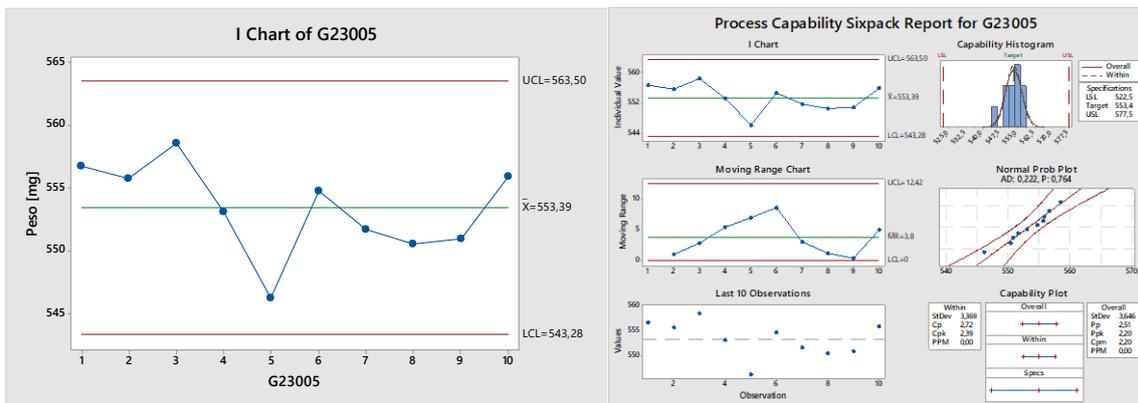


Figura 385. Gráfica de disolución lote G23005

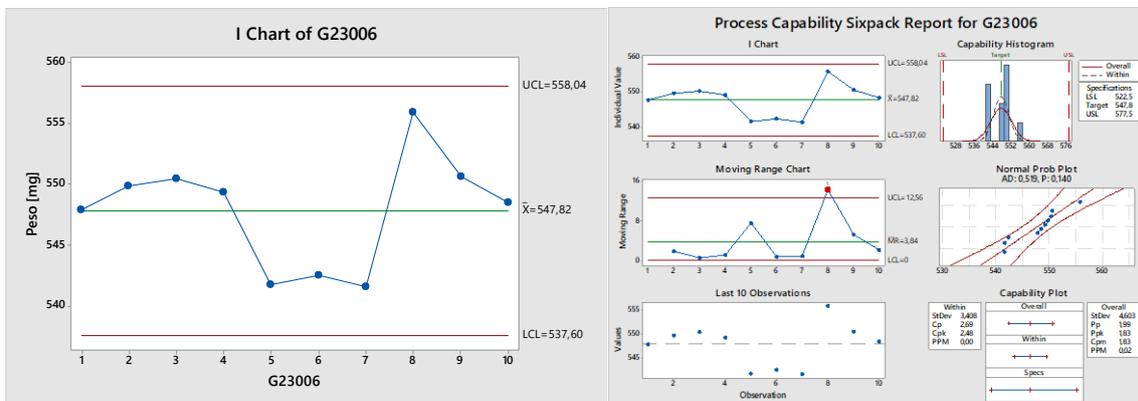


Figura 386. Gráfica de disolución lote G23006

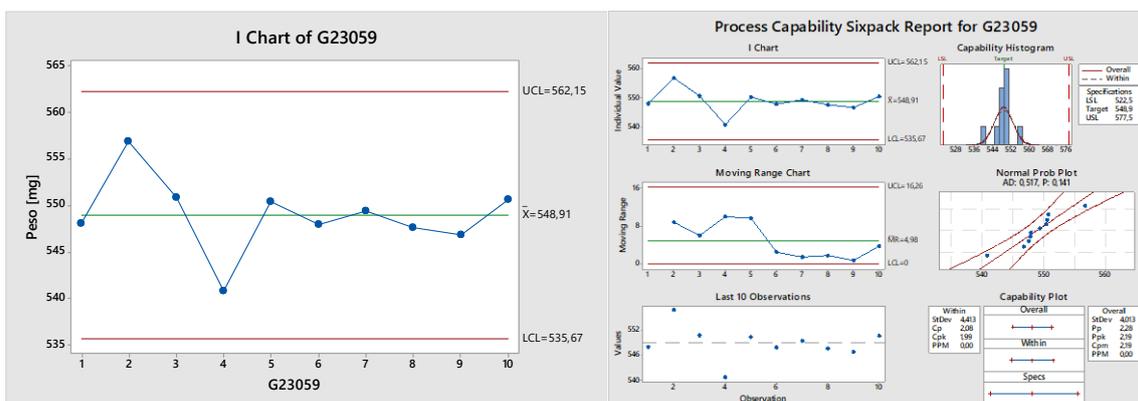


Figura 387. Gráfica de disolución lote G23059

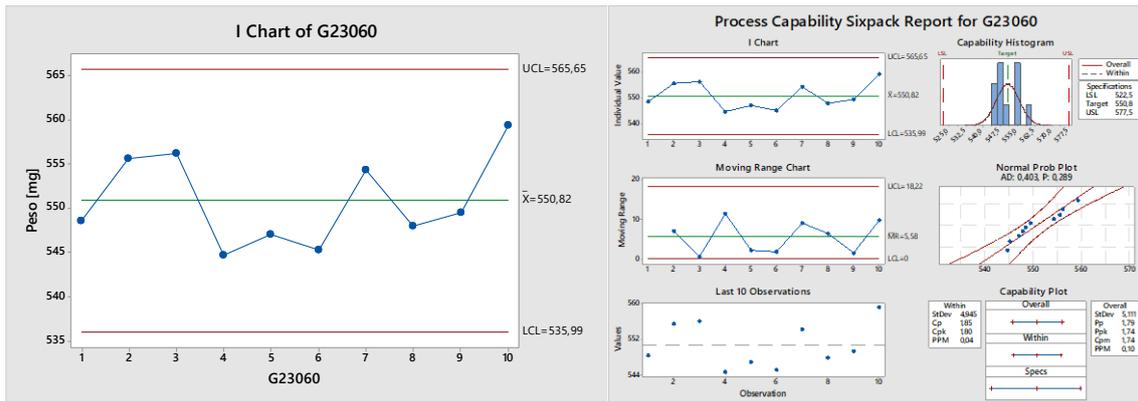


Figura 388. Gráfica de disolución lote G23060

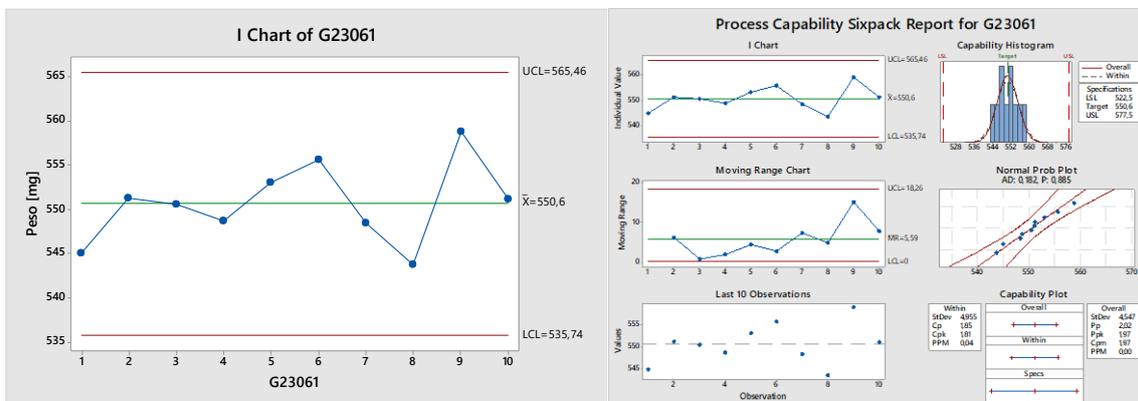


Figura 389. Gráfica de disolución lote G23061

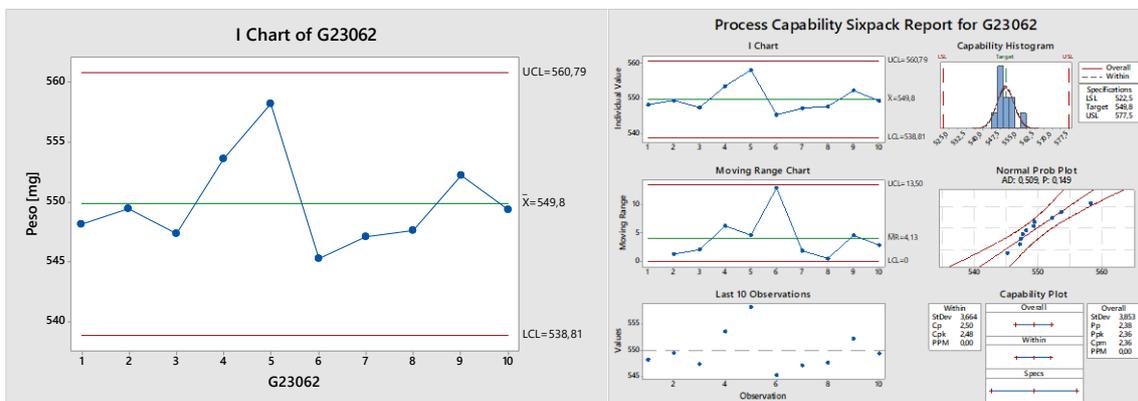


Figura 390. Gráfica de disolución lote G23062

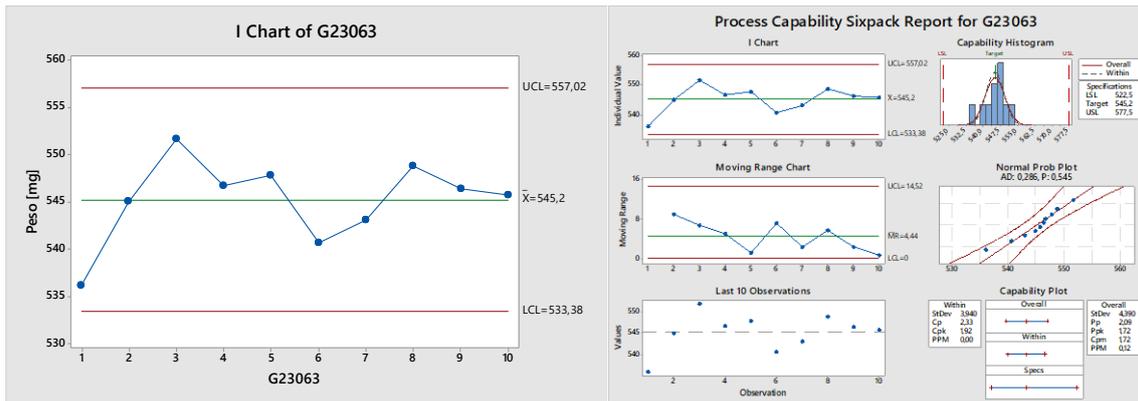


Figura 391. Gráfica de disolución lote G23063

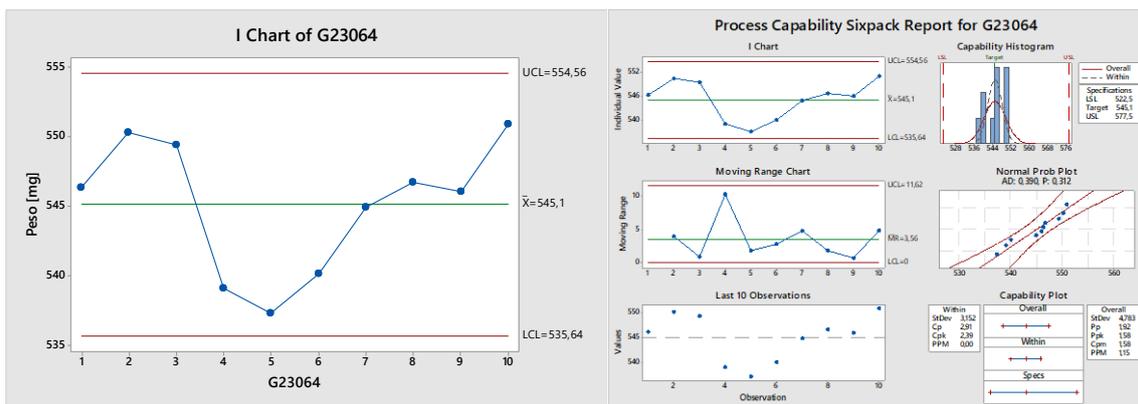


Figura 392. Gráfica de disolución lote G23064

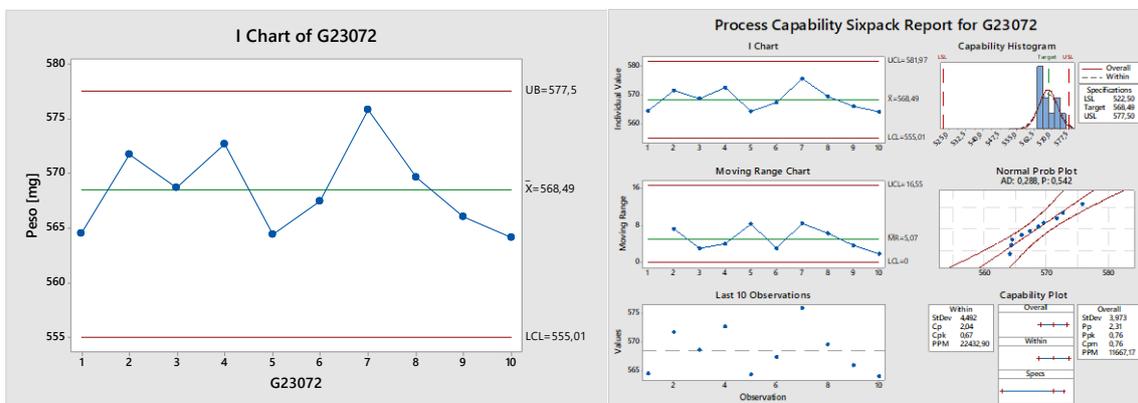


Figura 393. Gráfica de disolución lote G23072

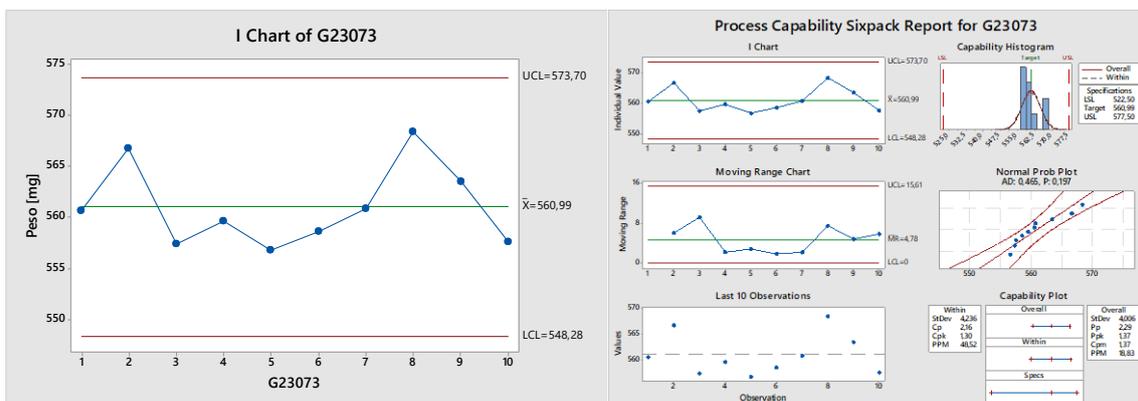


Figura 394. Gráfica de disolución lote G23073

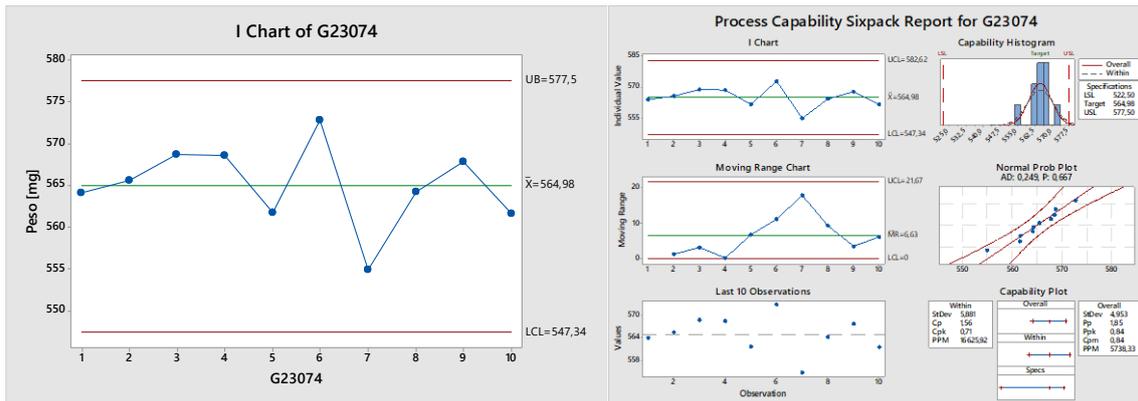


Figura 395. Gráfica de disolución lote G23074

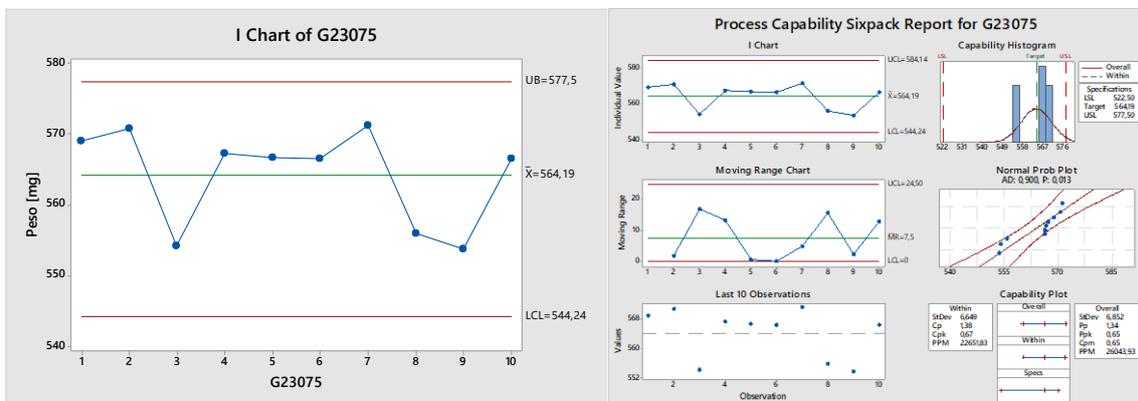


Figura 396. Gráfica de disolución lote G23075

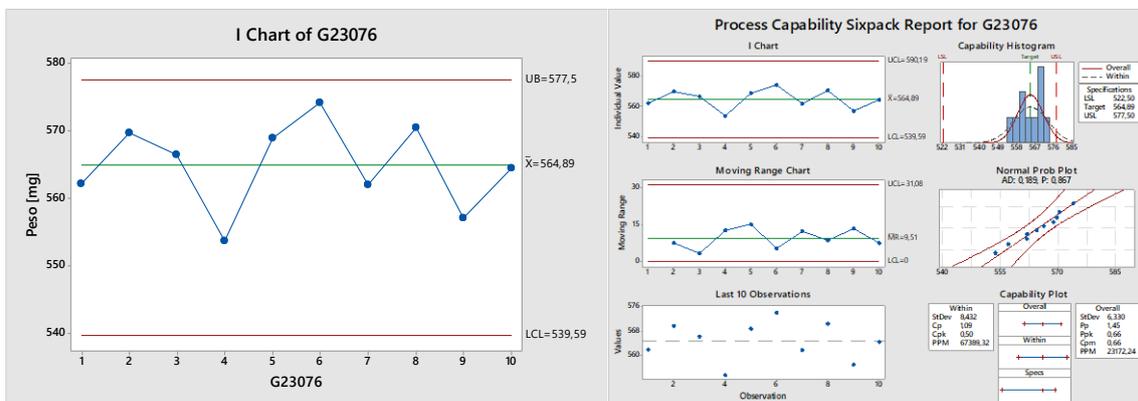


Figura 397. Gráfica de disolución lote G23076

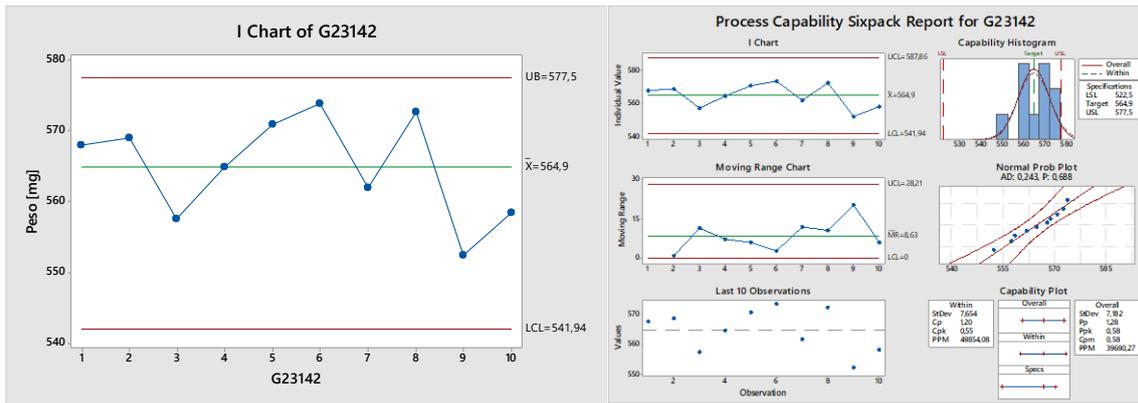


Figura 398. Gráfica de disolución lote G23142

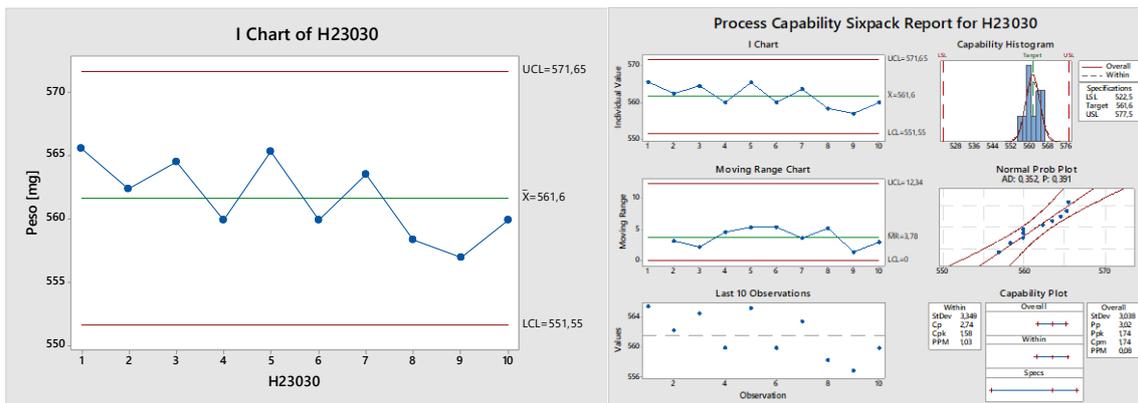


Figura 399. Gráfica de disolución lote H23030

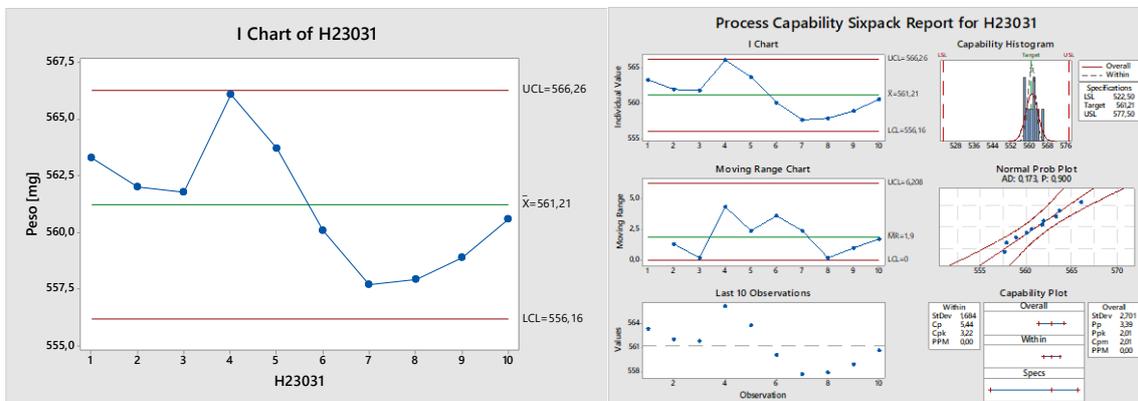


Figura 400. Gráfica de disolución lote H23031

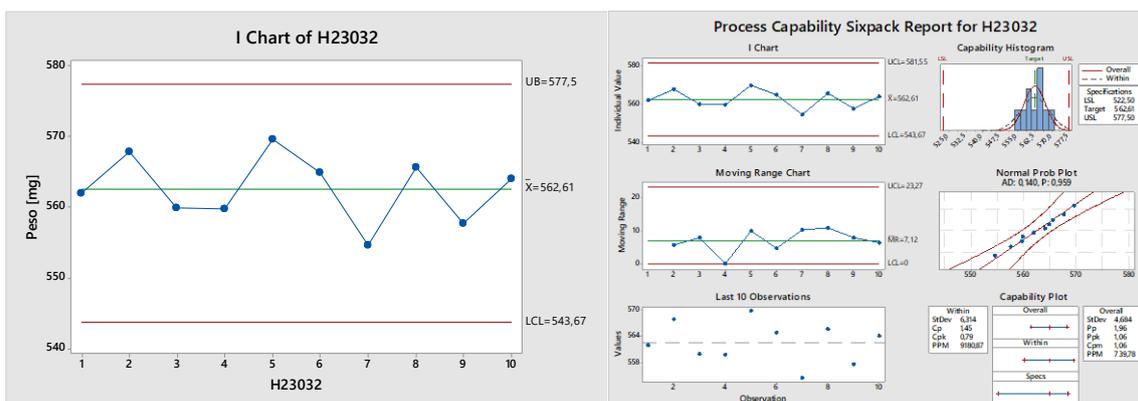


Figura 401. Gráfica de disolución lote H23032

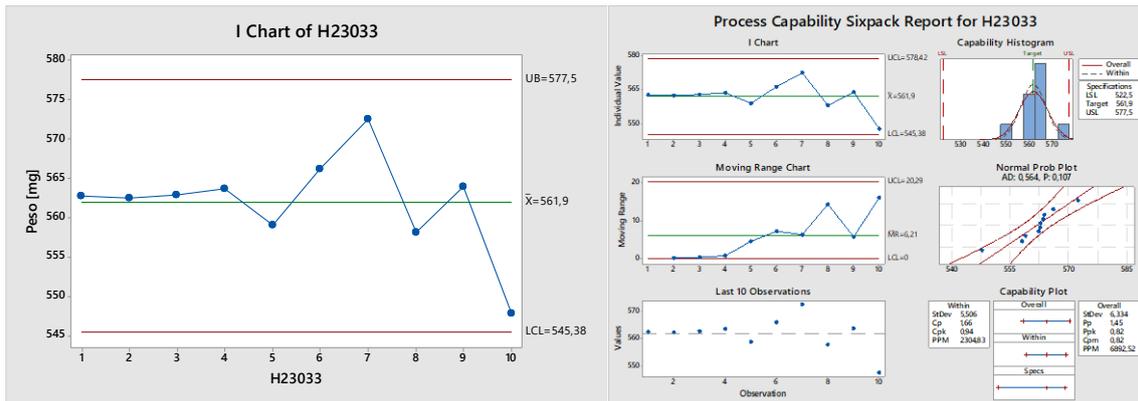


Figura 402. Gráfica de disolución lote H23033

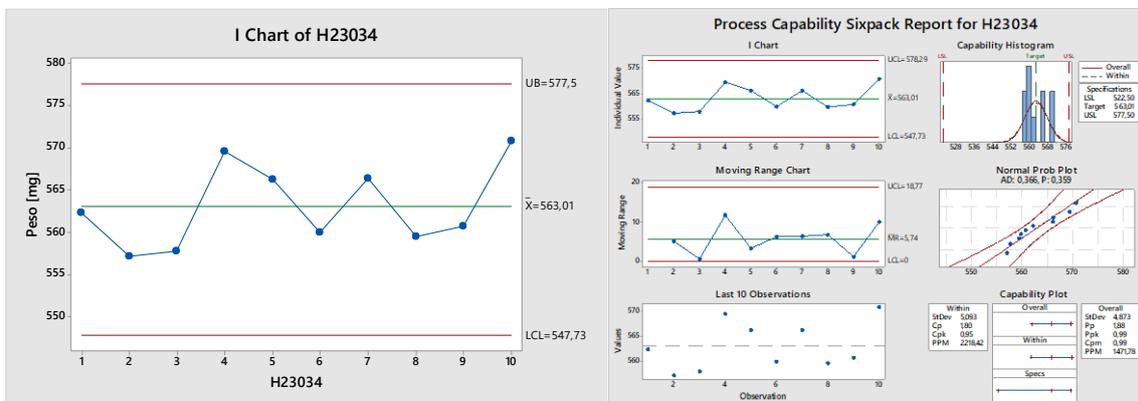


Figura 403. Gráfica de disolución lote H23034

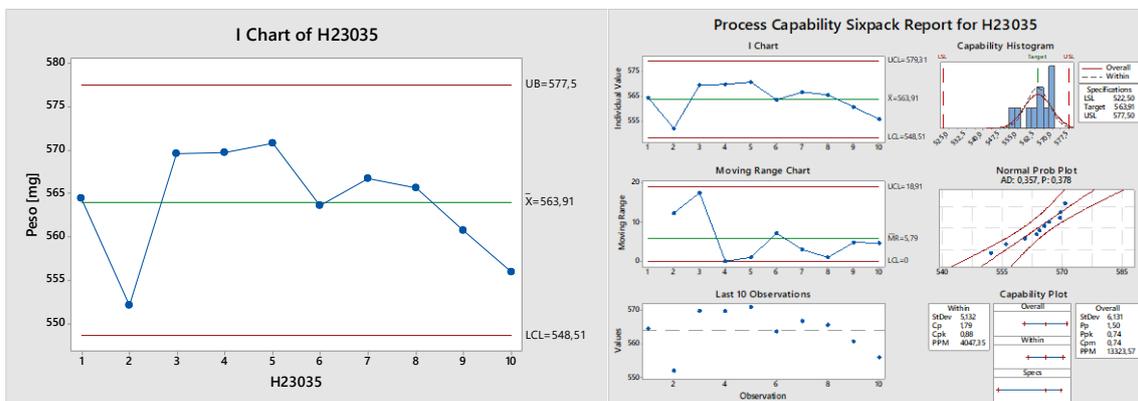


Figura 404. Gráfica de disolución lote H23035

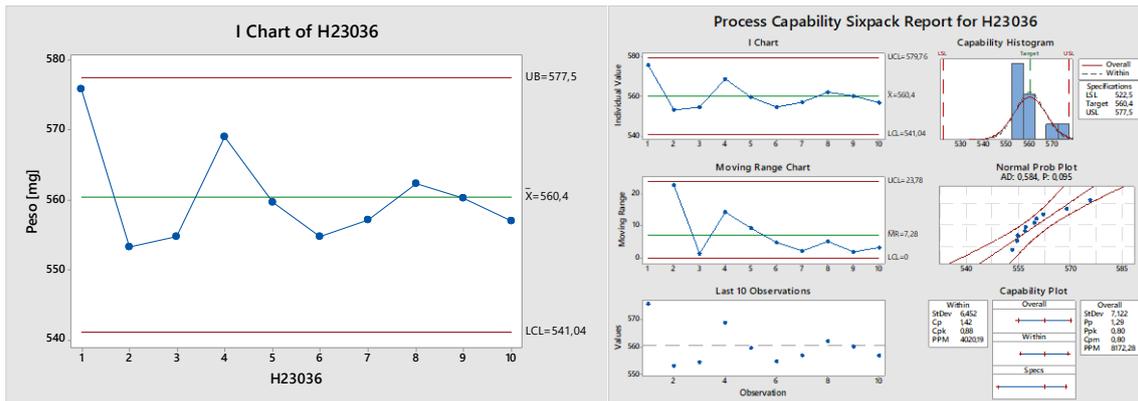


Figura 405. Gráfica de disolución lote H23036

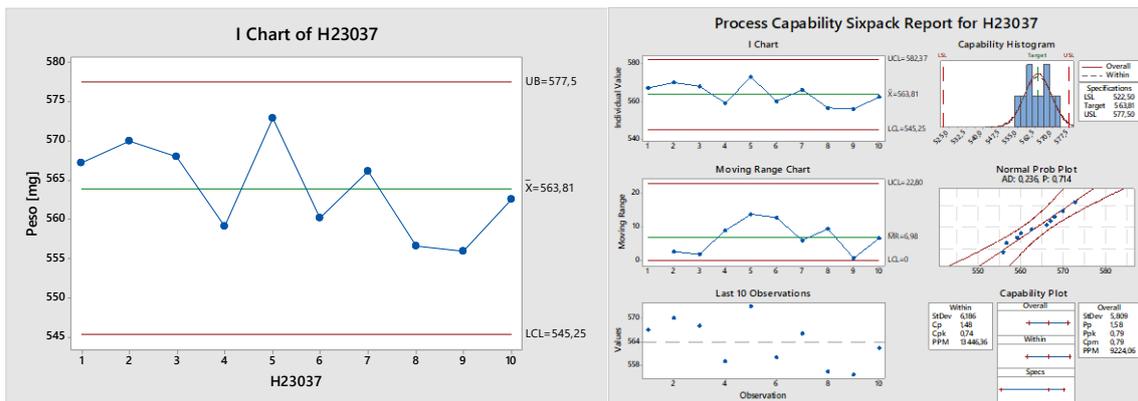


Figura 406. Gráfica de disolución lote H23037

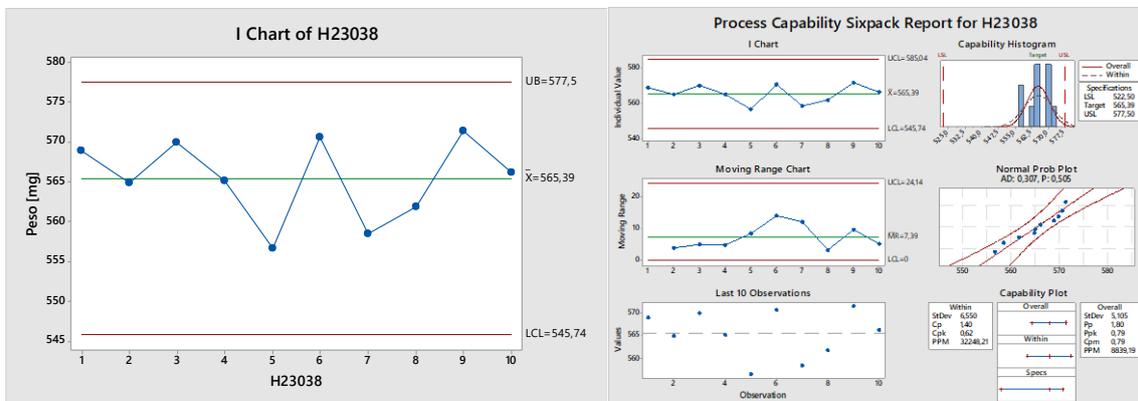
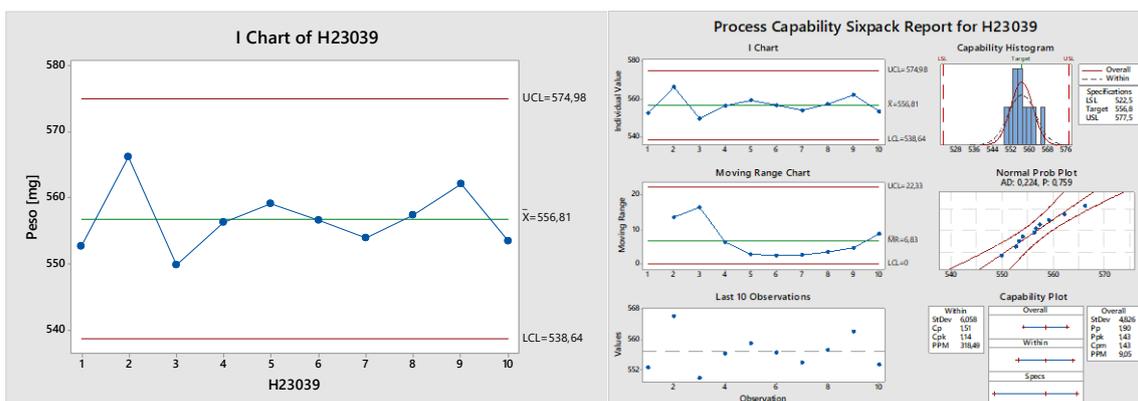


Figura 407. Gráfica de disolución lote H23038



c. Gráfica del atributo de contenido de uniformidad

Figura 408. Gráfica de contenido de uniformidad lote H23039

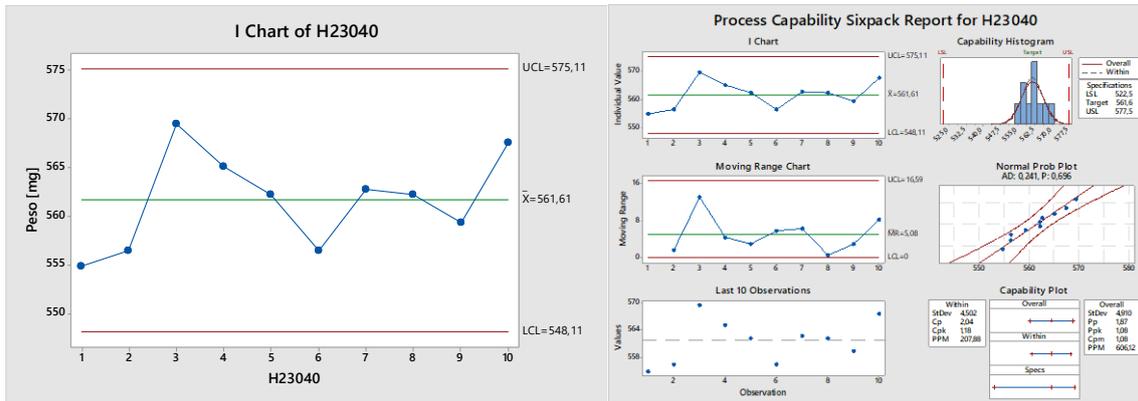


Figura 409. Gráfica de contenido de uniformidad lote H23040

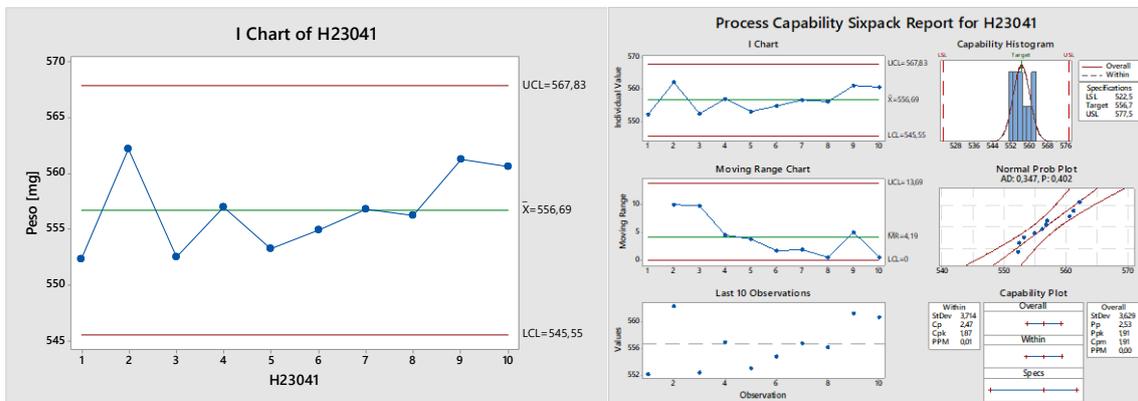


Figura 410. Gráfica de contenido de uniformidad lote H23041

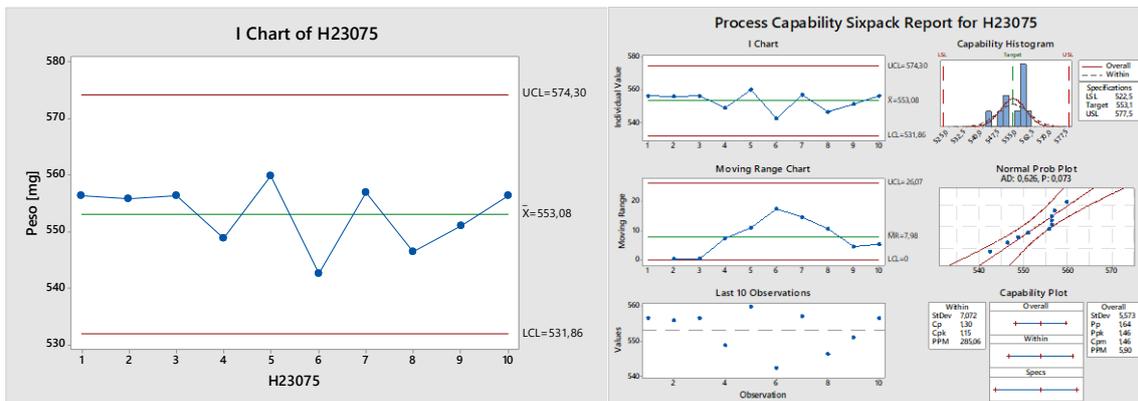


Figura 411. Gráfica de contenido de uniformidad lote H23075

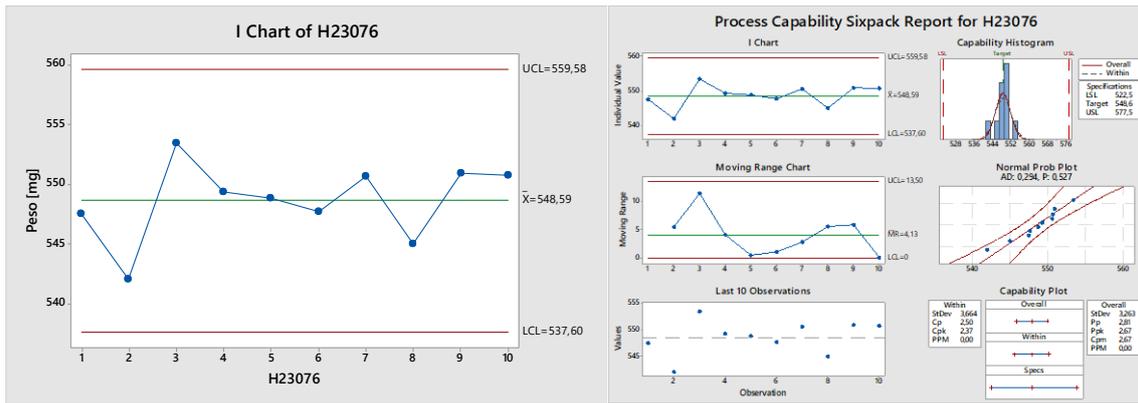


Figura 412. Gráfica de contenido de uniformidad n lote H23076

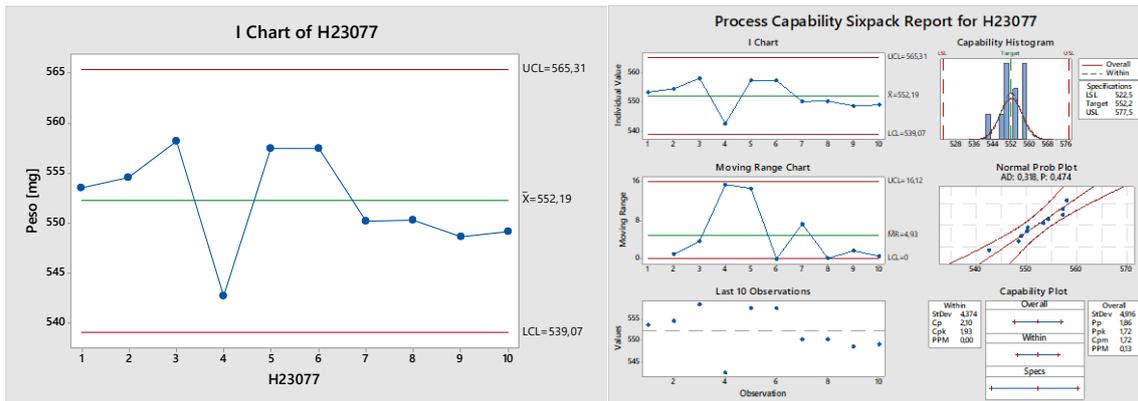


Figura 413. Gráfica de contenido de uniformidad lote H23077

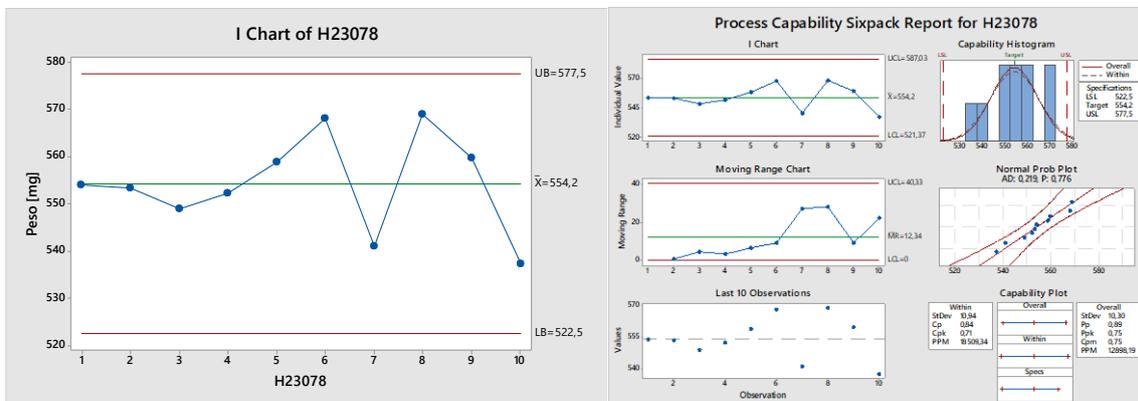


Figura 414. Gráfica de contenido de uniformidad lote H23078

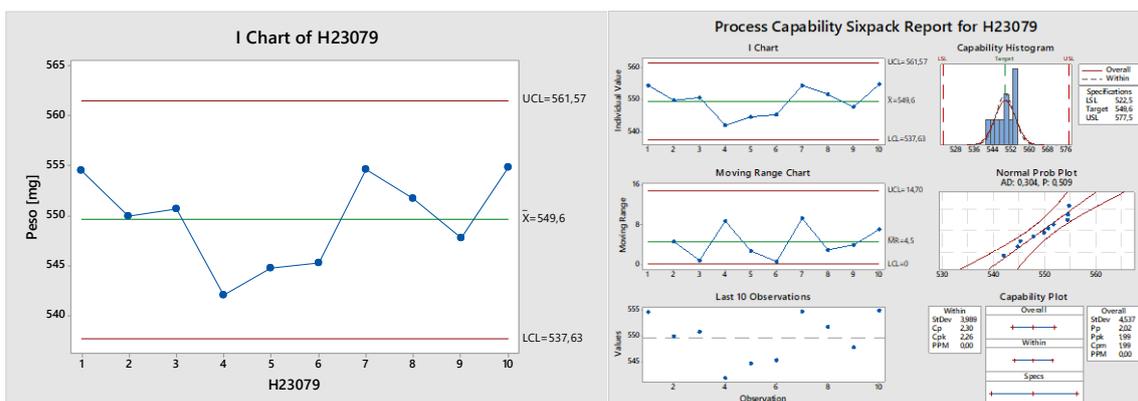


Figura 415. Gráfica de contenido de uniformidad lote H23079

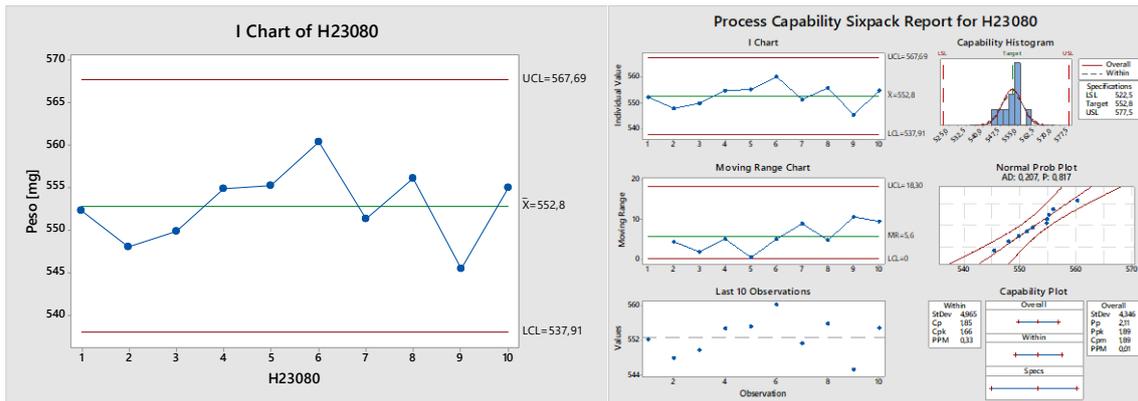


Figura 416. Gráfica de contenido de uniformidad lote H23080

Disolución

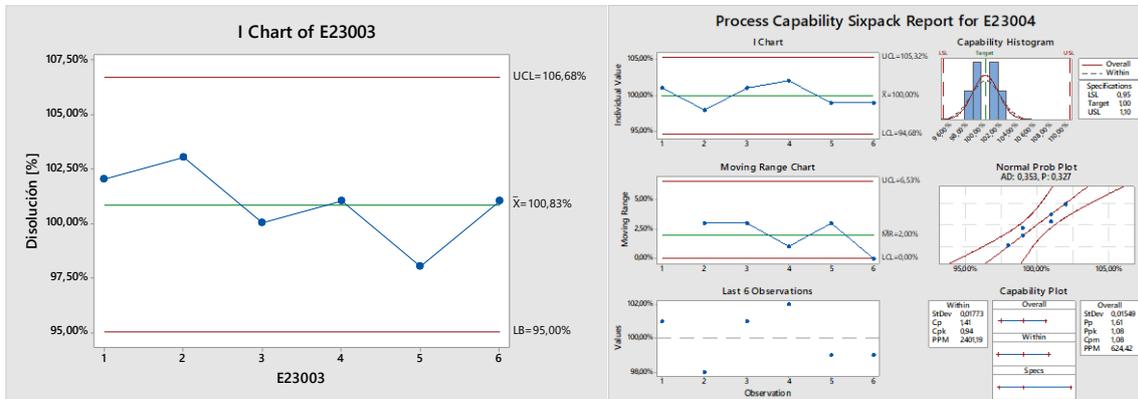


Figura 417. Gráfica de disolución lote E23004

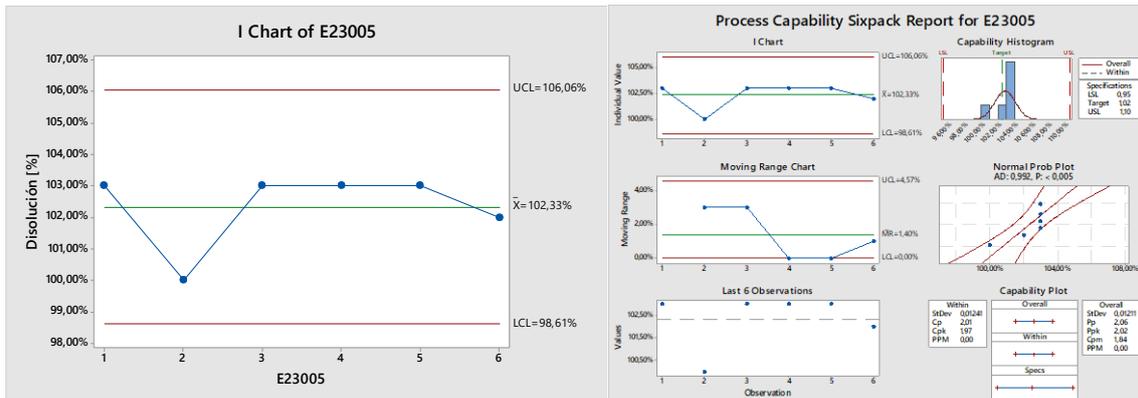


Figura 418. Gráfica de disolución lote E23005

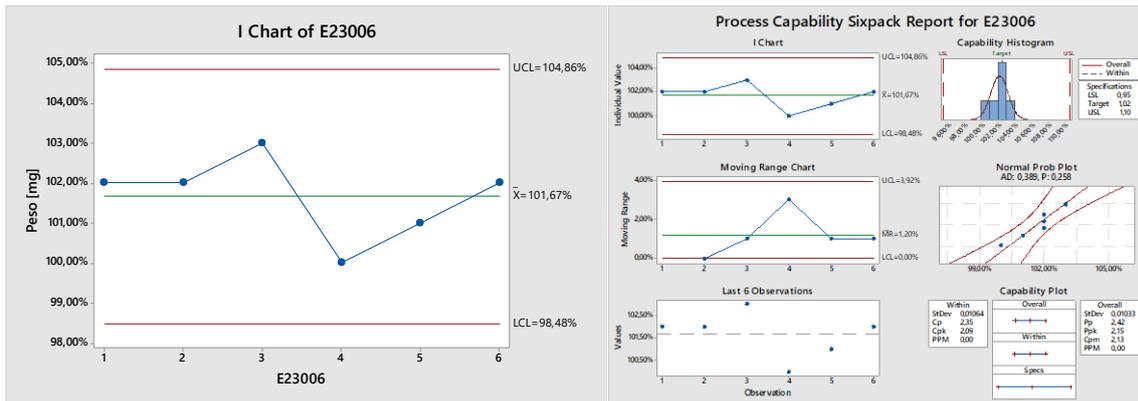


Figura 419. Gráfica de disolución lote E23006

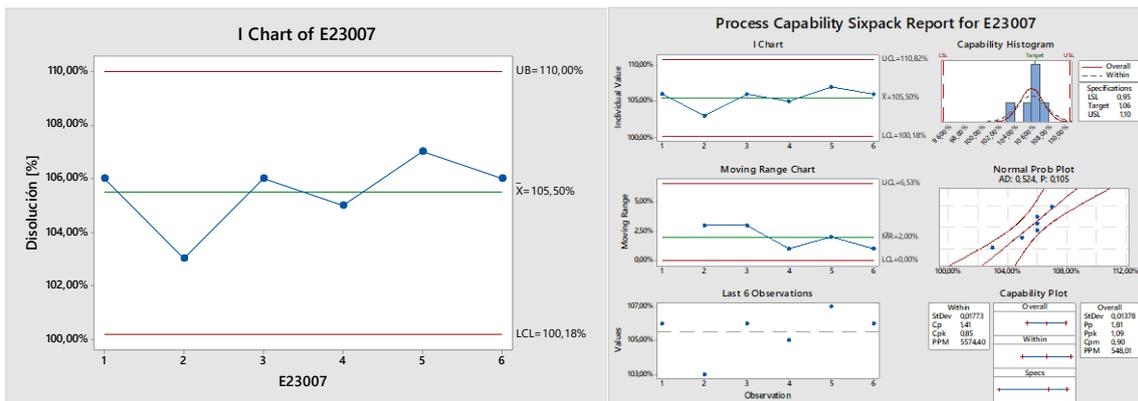


Figura 420. Gráfica de disolución lote E23007

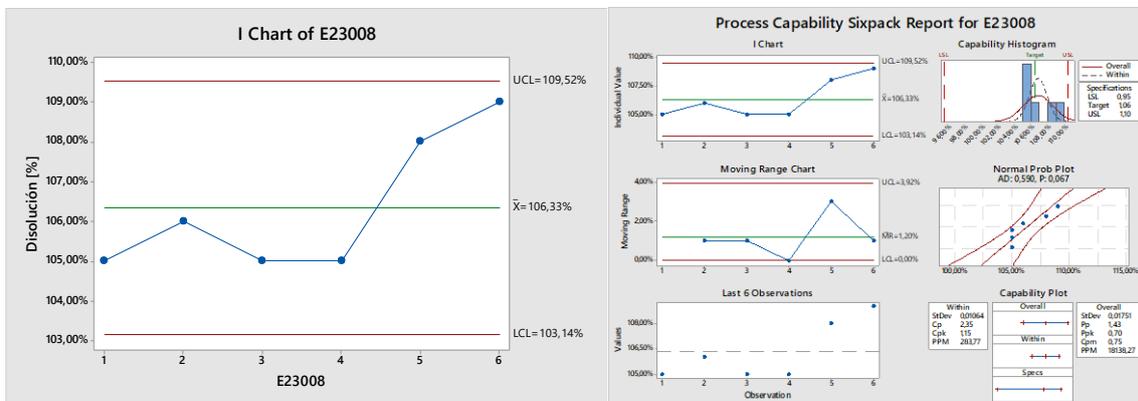


Figura 421. Gráfica de disolución lote E23008

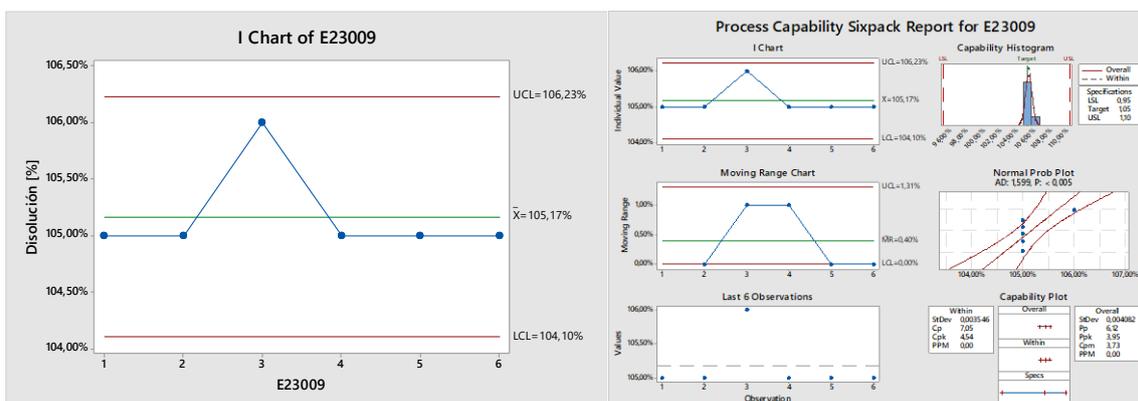


Figura 422. Gráfica de disolución lote E23009

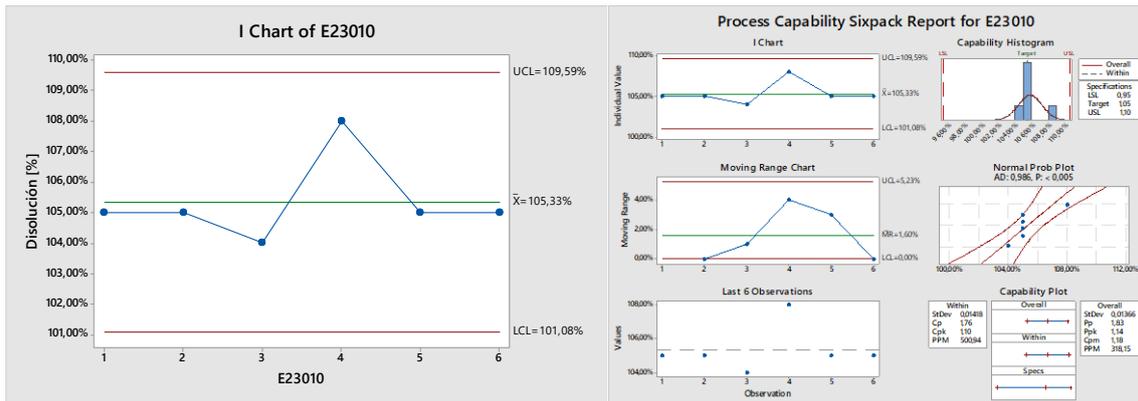


Figura 423. Gráfica de disolución lote E23010

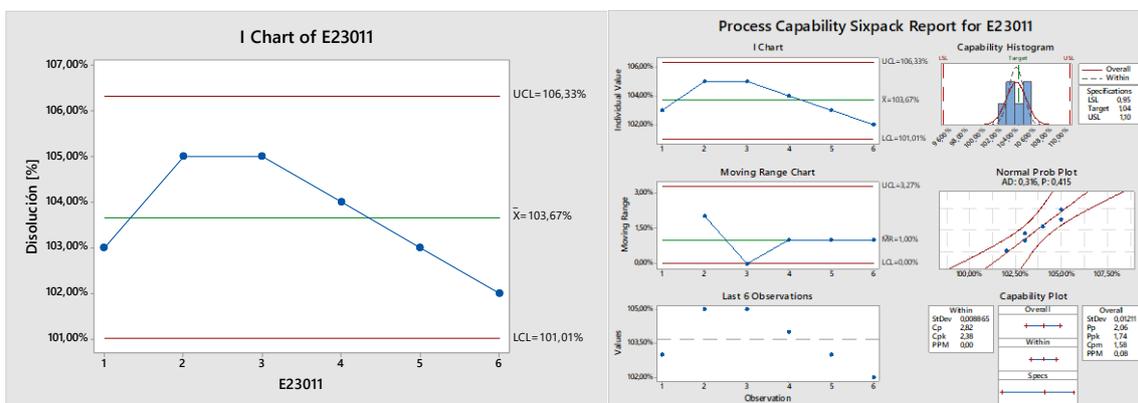


Figura 424. Gráfica de disolución lote E23011

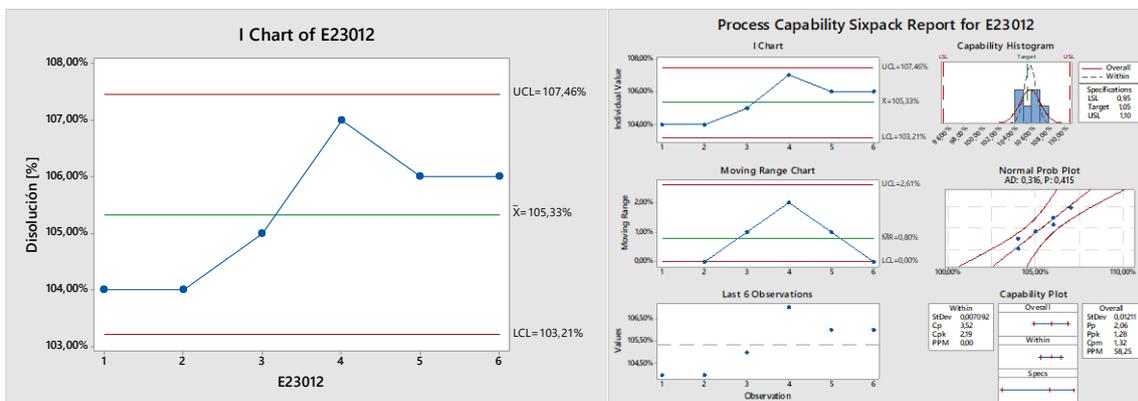


Figura 425. Gráfica de disolución lote E23012

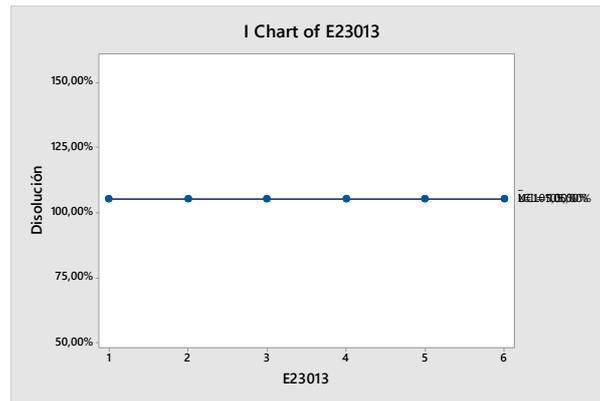


Figura 426. Gráfica de disolución lote E23013

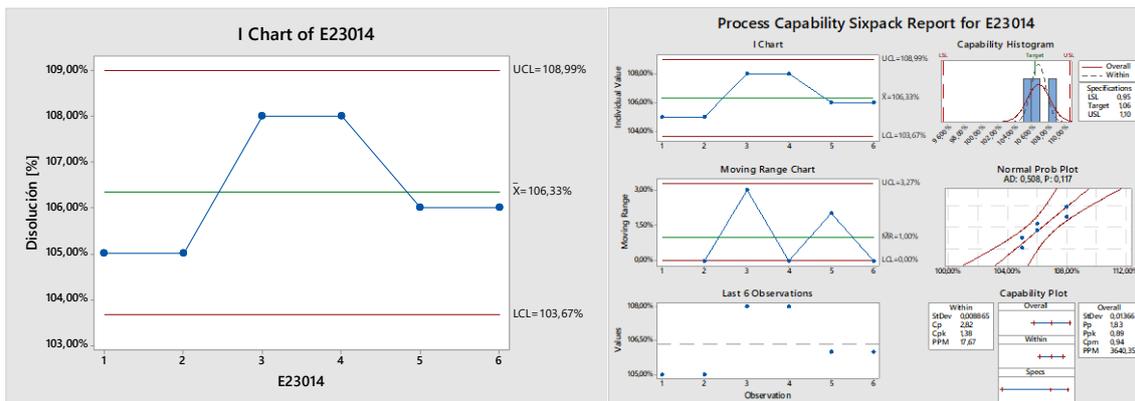


Figura 427. Gráfica de disolución lote E23014

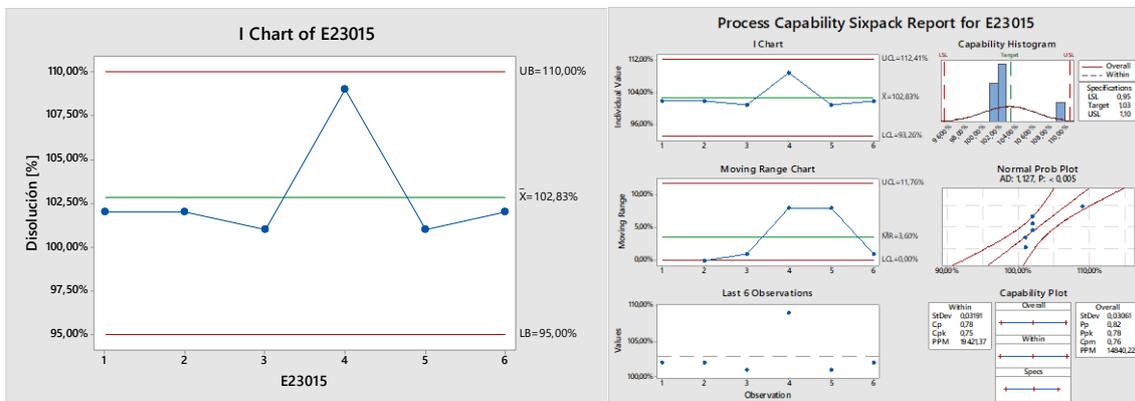


Figura 428. Gráfica de disolución lote E23015

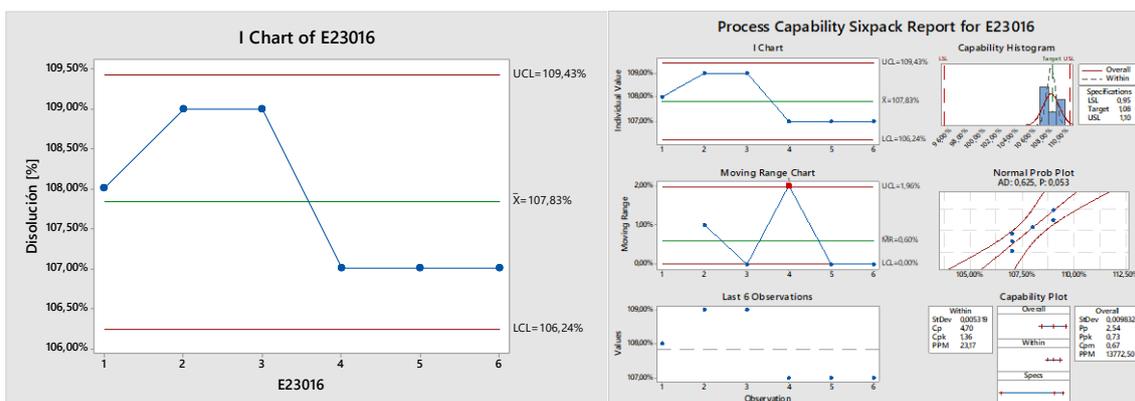


Figura 429. Gráfica de disolución lote E23016

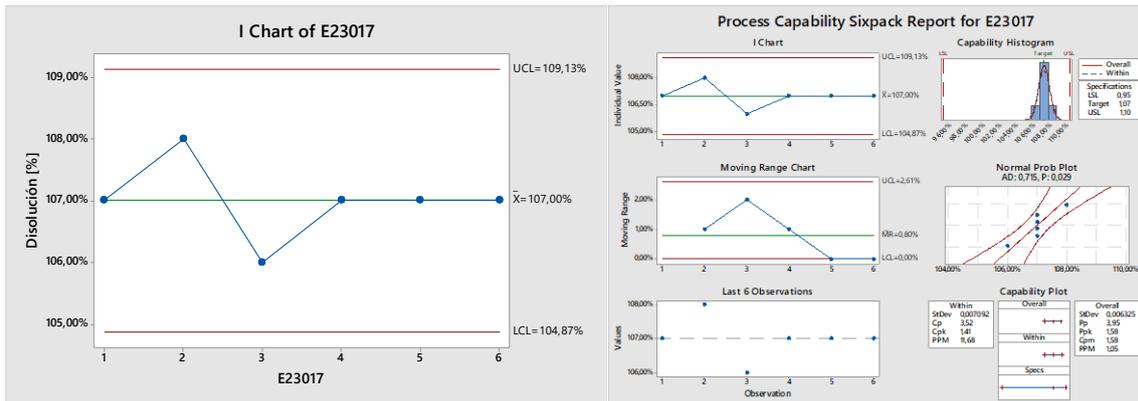


Figura 430. Gráfica de disolución lote E23017

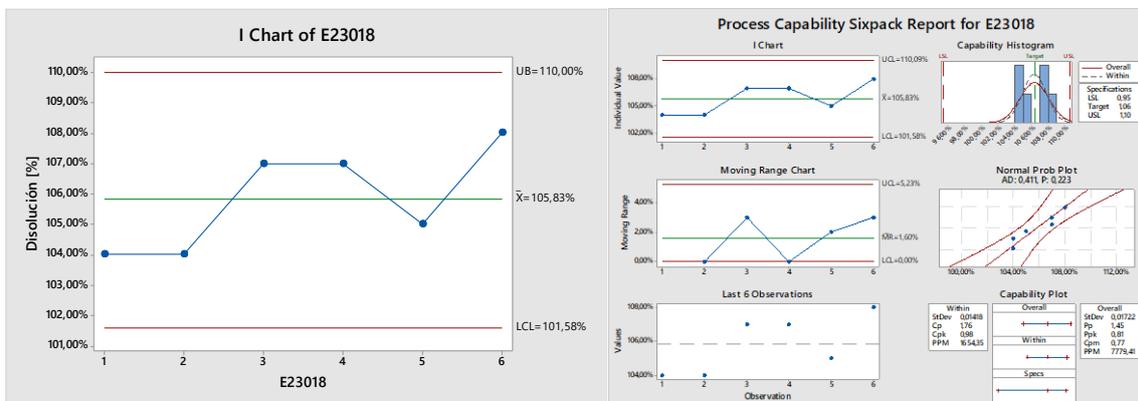


Figura 431. Gráfica de disolución lote E23018

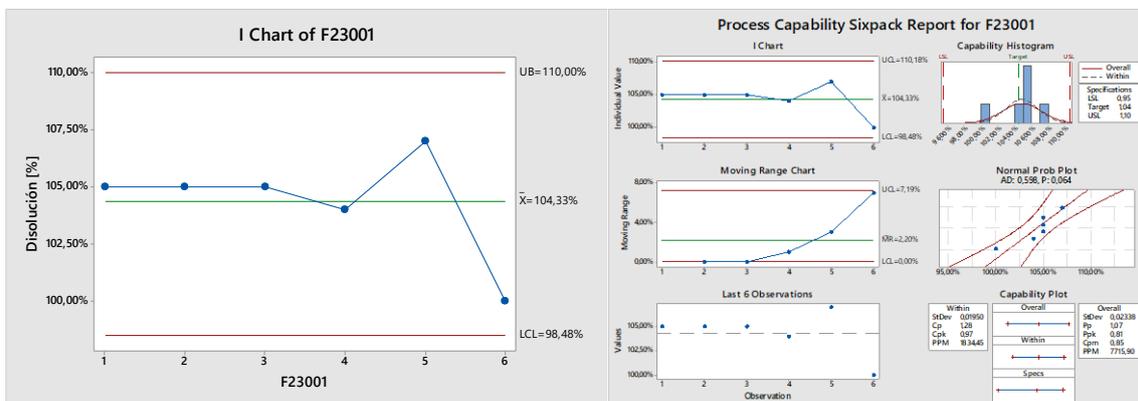


Figura 432. Gráfica de disolución lote F23001

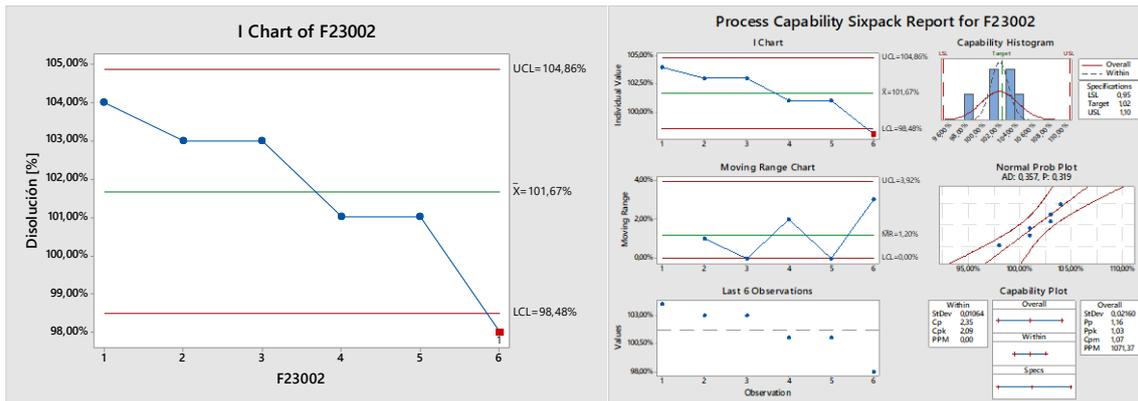


Figura 433. Gráfica de disolución lote F23002

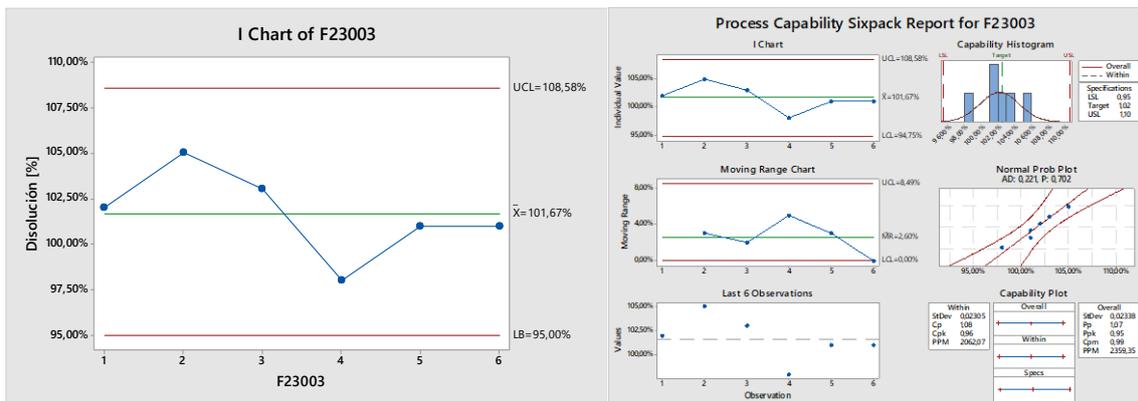


Figura 434. Gráfica de disolución lote F23003

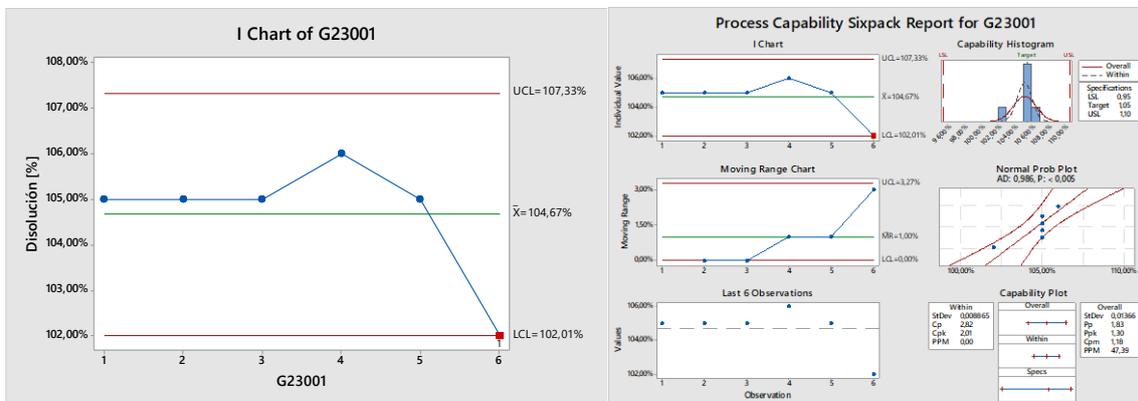


Figura 435. Gráfica de disolución lote G23001

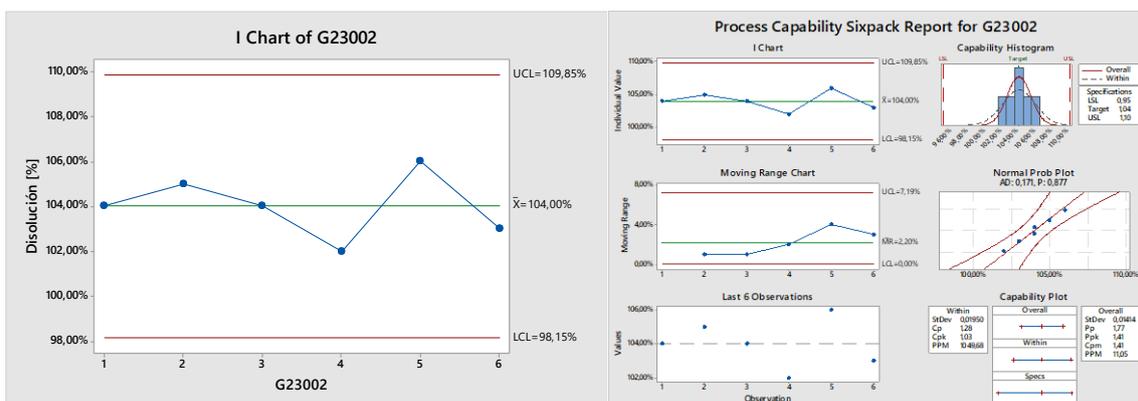


Figura 436. Gráfica de disolución lote G23002

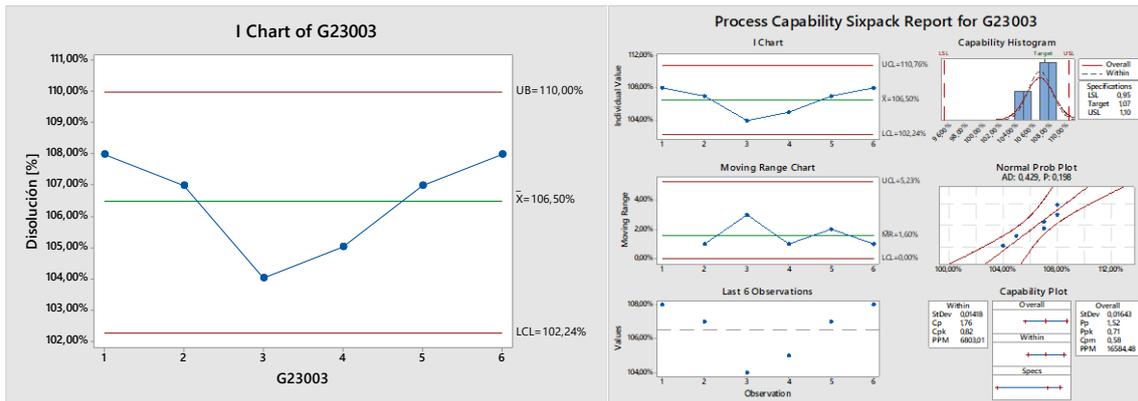


Figura 437. Gráfica de disolución lote G23003

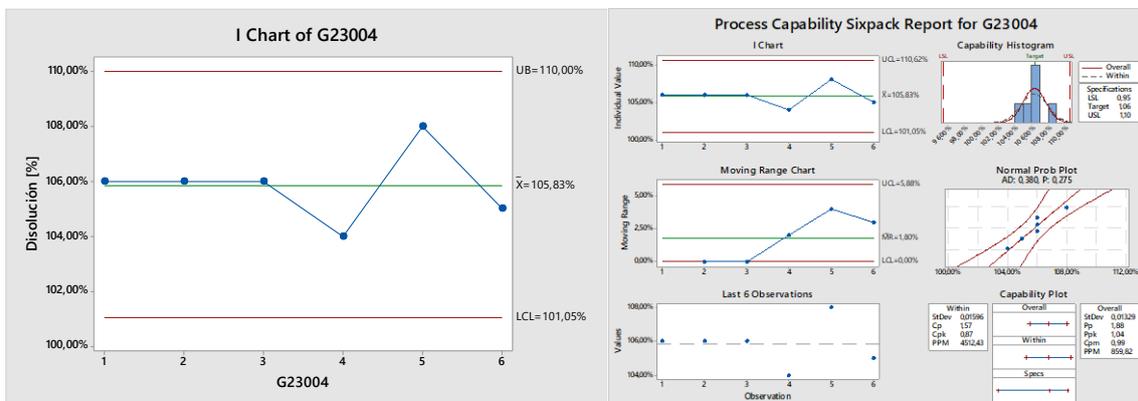


Figura 438. Gráfica de disolución lote G23004

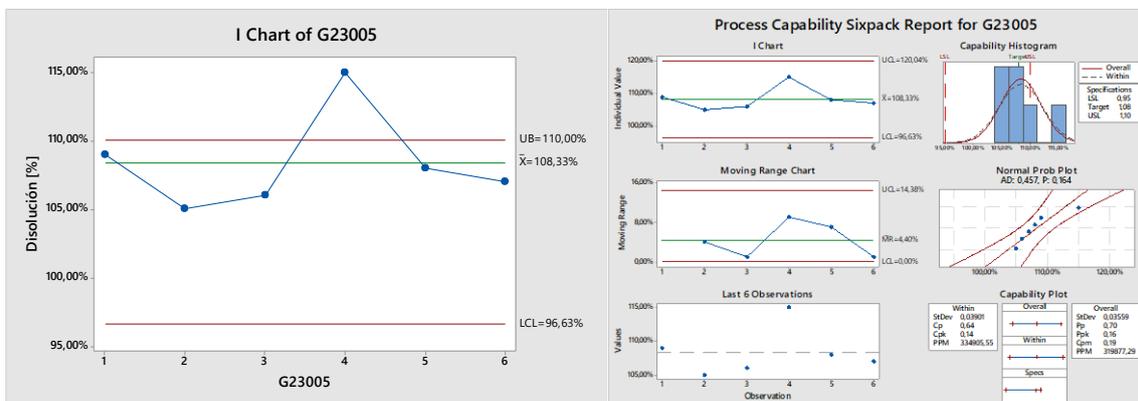


Figura 439. Gráfica de disolución lote G23005

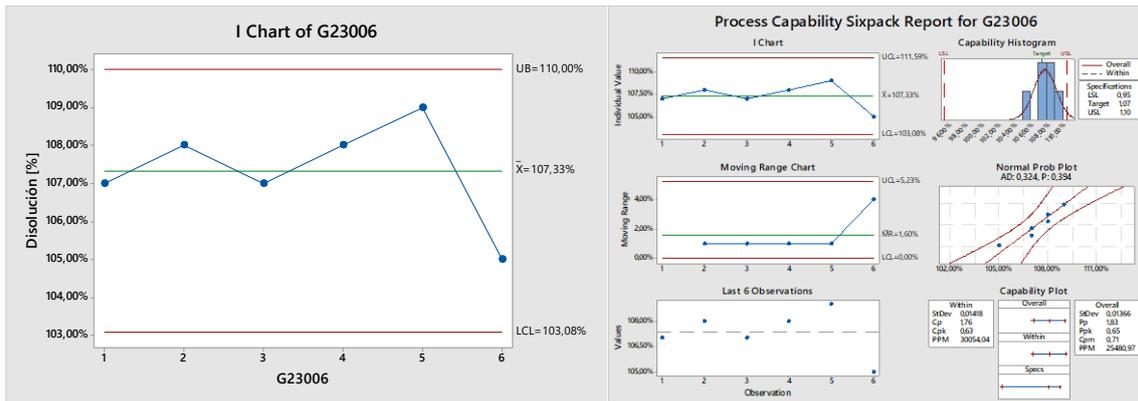


Figura 440. Gráfica de disolución lote G23006

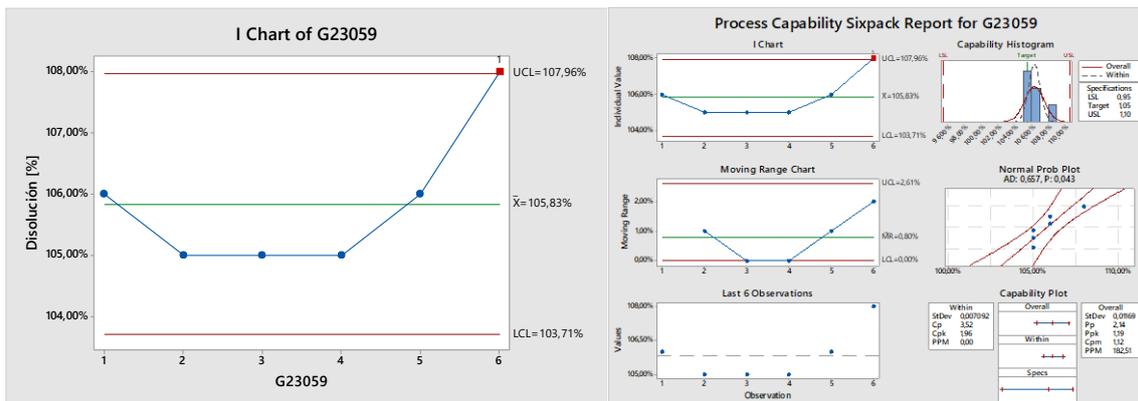


Figura 441. Gráfica de disolución lote G23059

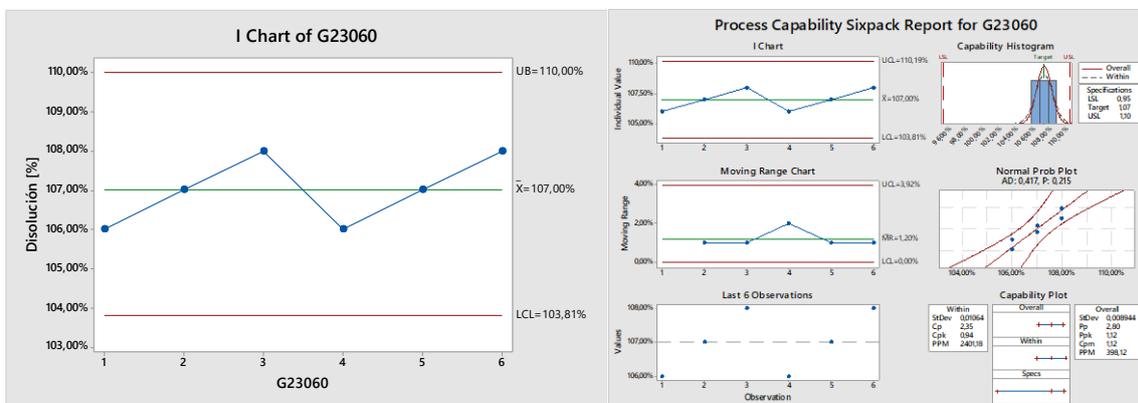


Figura 442. Gráfica de disolución lote G23060

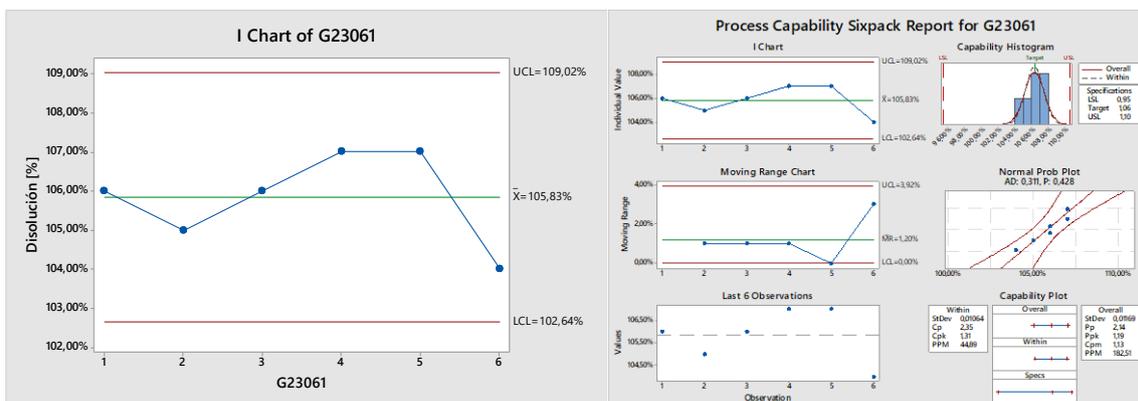


Figura 443. Gráfica de disolución lote G23061

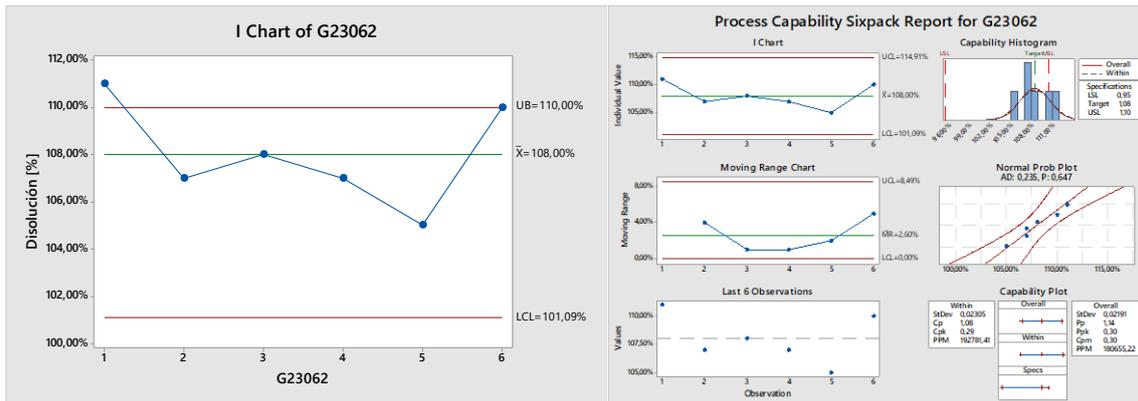


Figura 445. Gráfica de disolución lote G23062

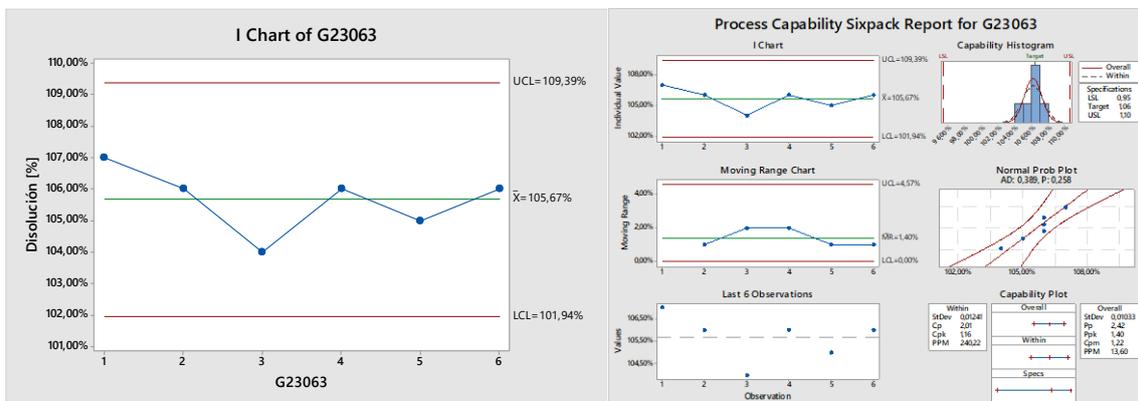


Figura 446. Gráfica de disolución lote G23063

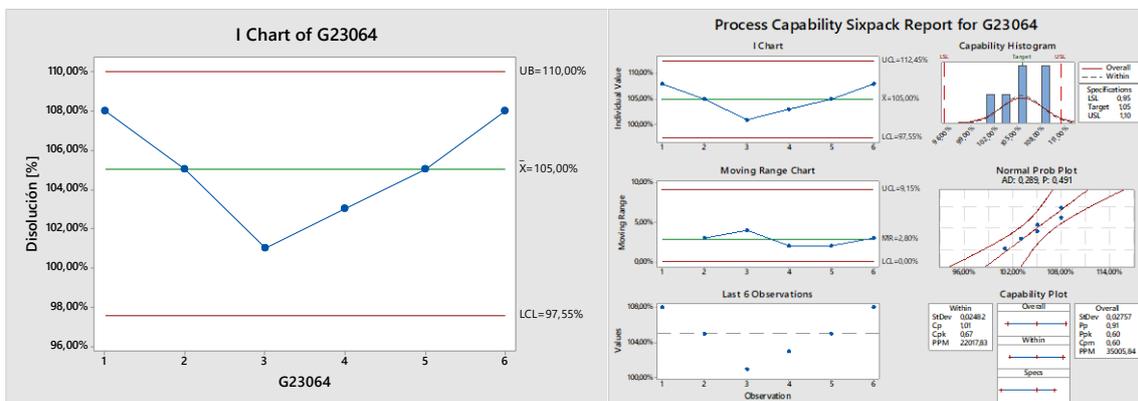


Figura 447. Gráfica de disolución lote G23064

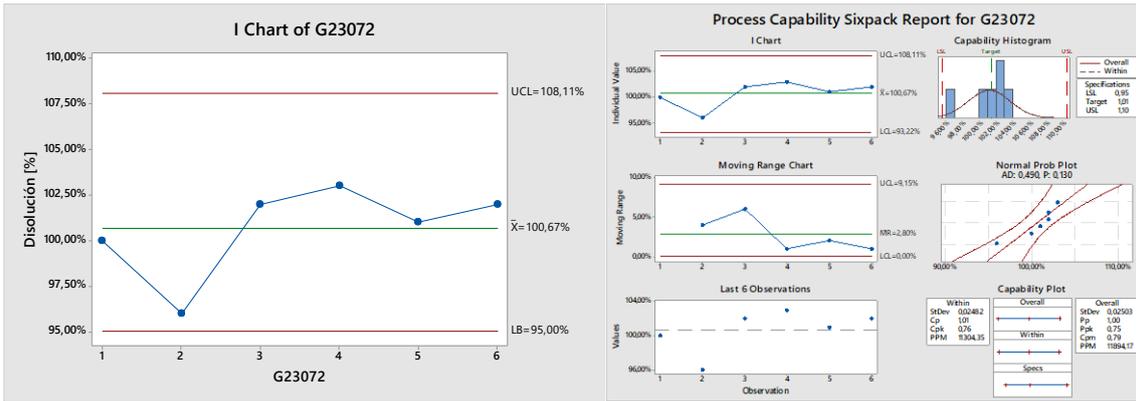


Figura 448. Gráfica de disolución lote G23072

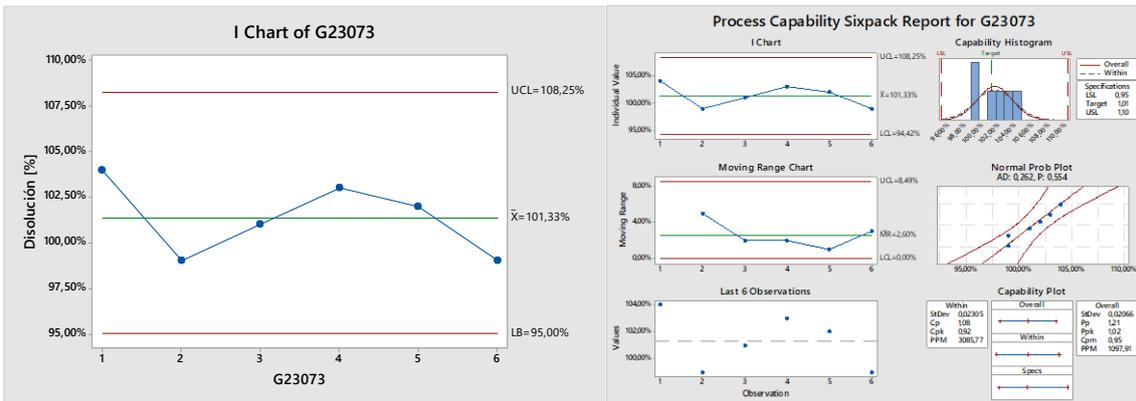


Figura 449. Gráfica de disolución lote G23073

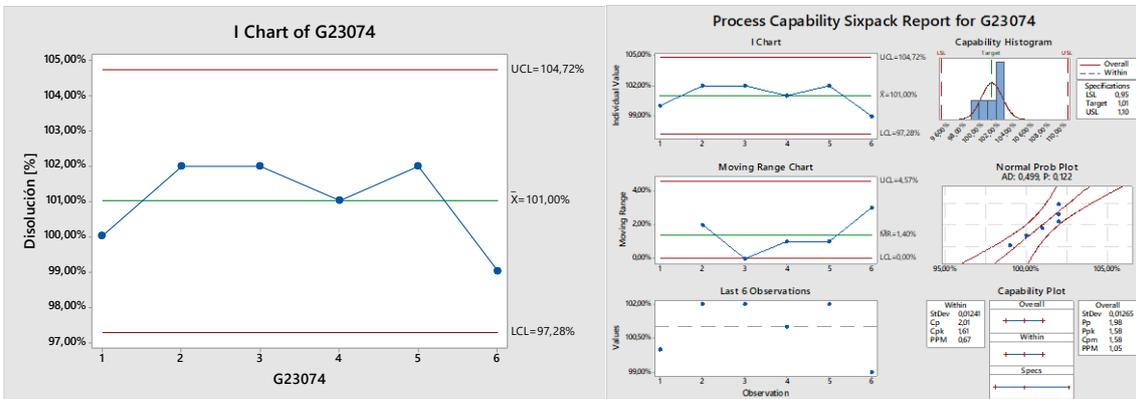


Figura 450. Gráfica de disolución lote G23074

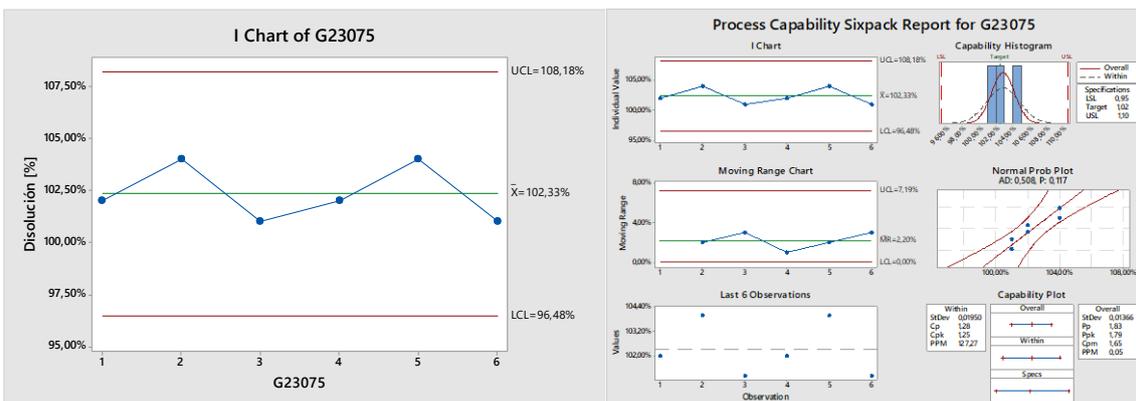


Figura 451. Gráfica de disolución lote G23075

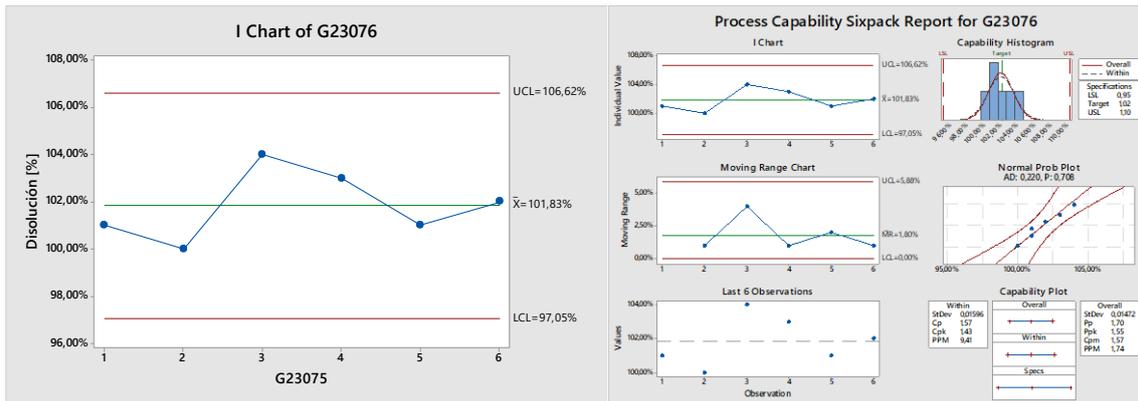


Figura 452. Gráfica de disolución lote G23076

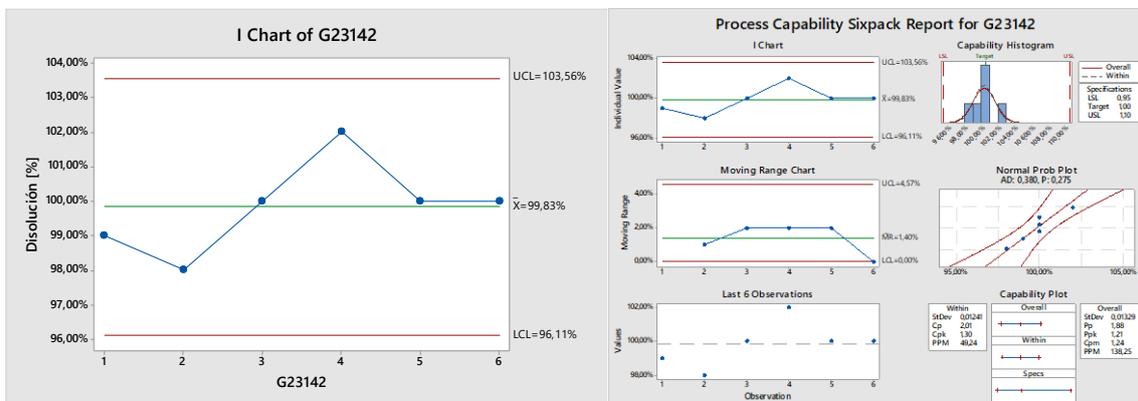


Figura 453. Gráfica de disolución lote G23142

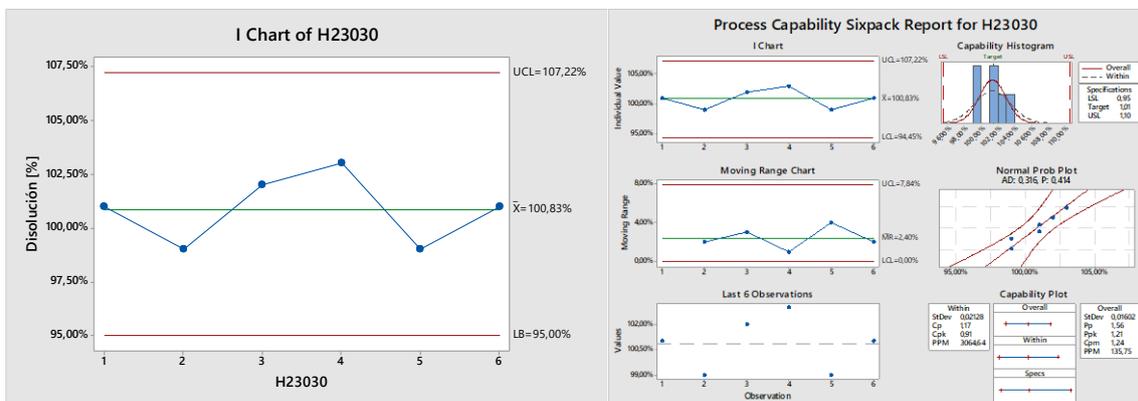


Figura 454. Gráfica de disolución lote H23030

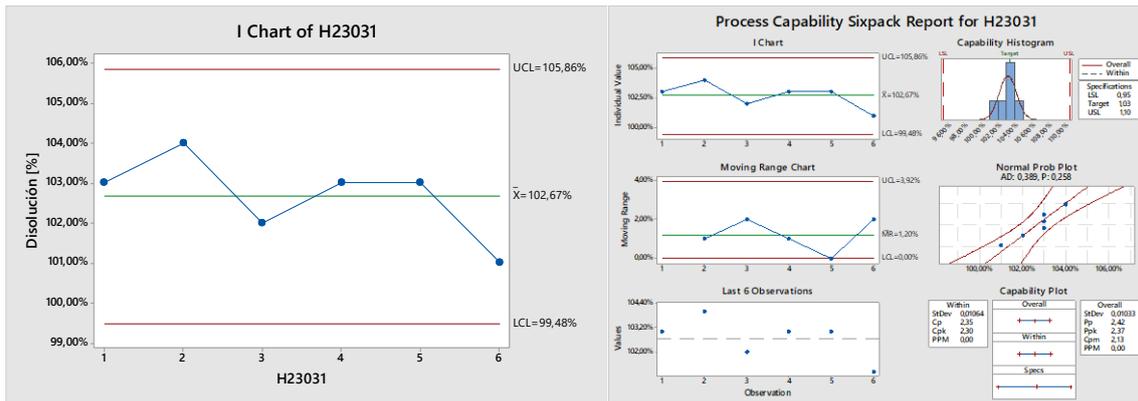


Figura 455. Gráfica de disolución lote H23031

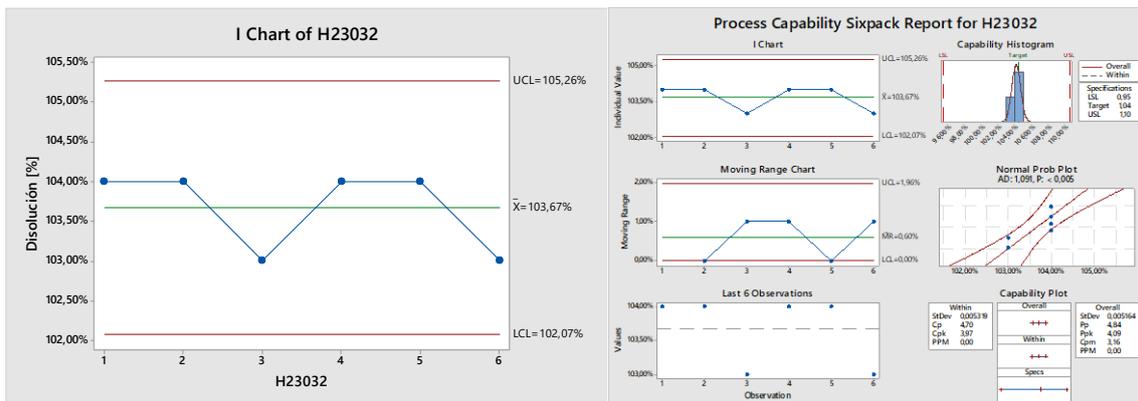


Figura 456. Gráfica de disolución lote H23032

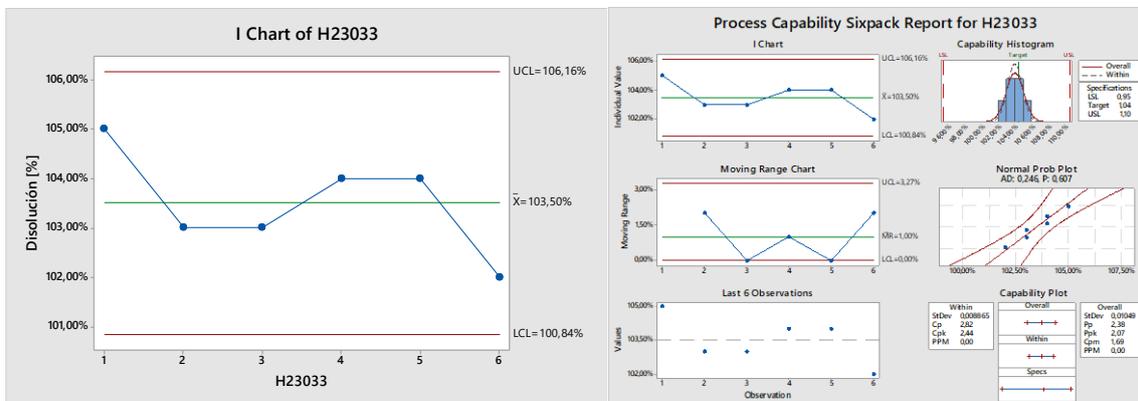


Figura 457. Gráfica de disolución lote H23033

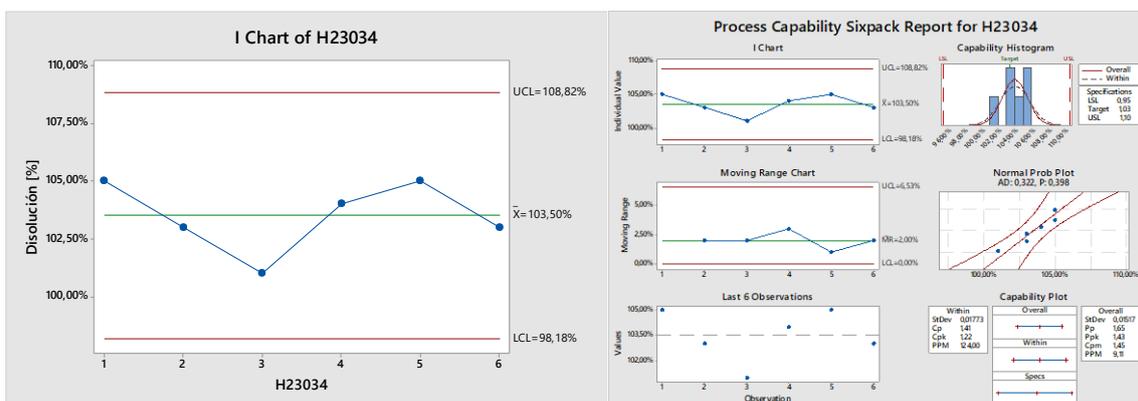


Figura 458. Gráfica de disolución lote H23034

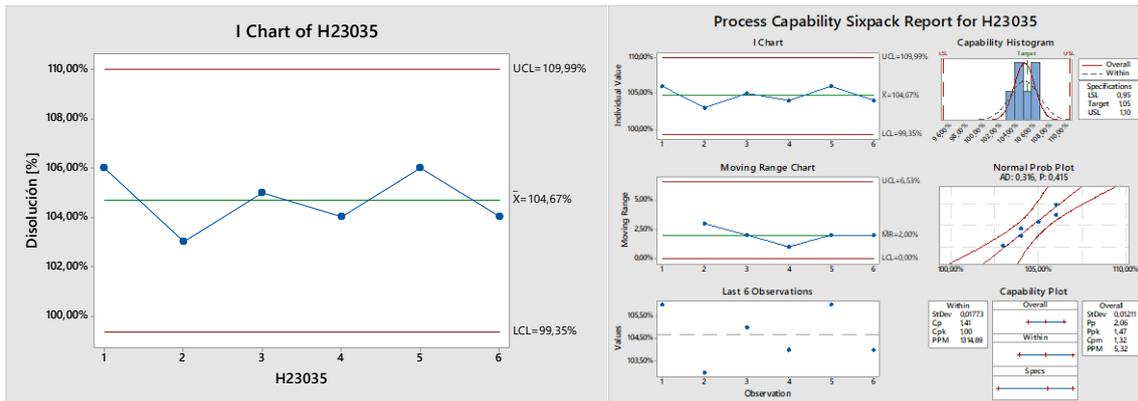


Figura 459. Gráfica de disolución lote H23035

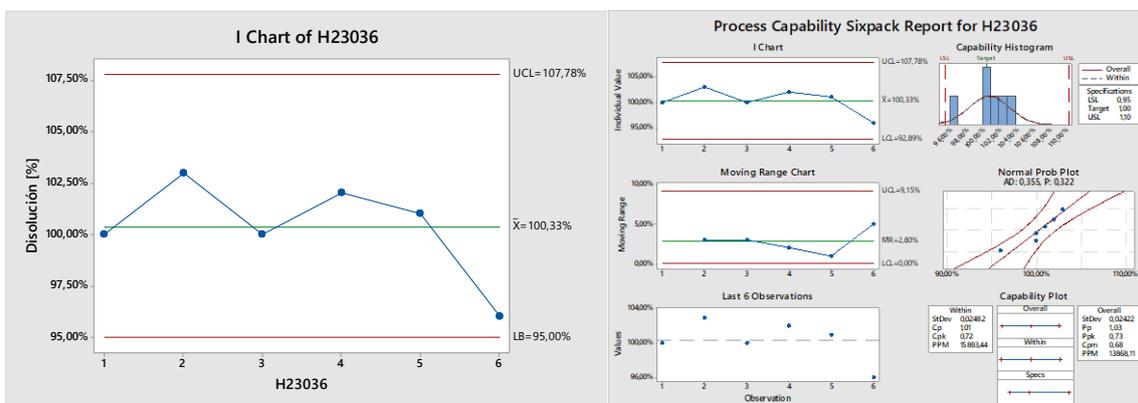


Figura 460. Gráfica de disolución lote H23036

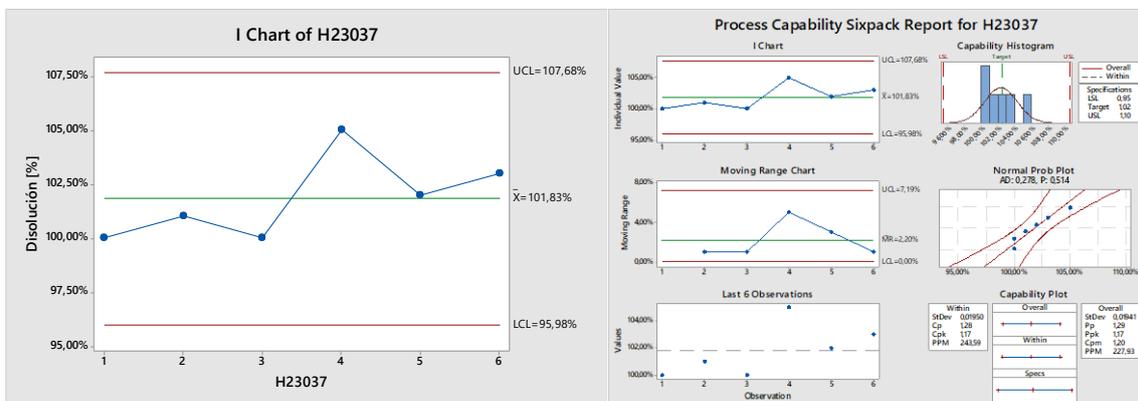


Figura 461. Gráfica de disolución lote H23037

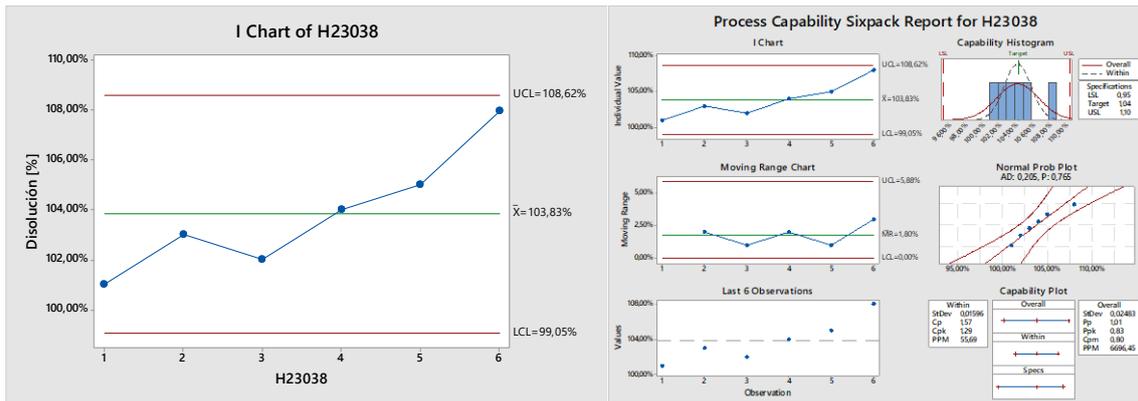


Figura 462. Gráfica de disolución lote H23038

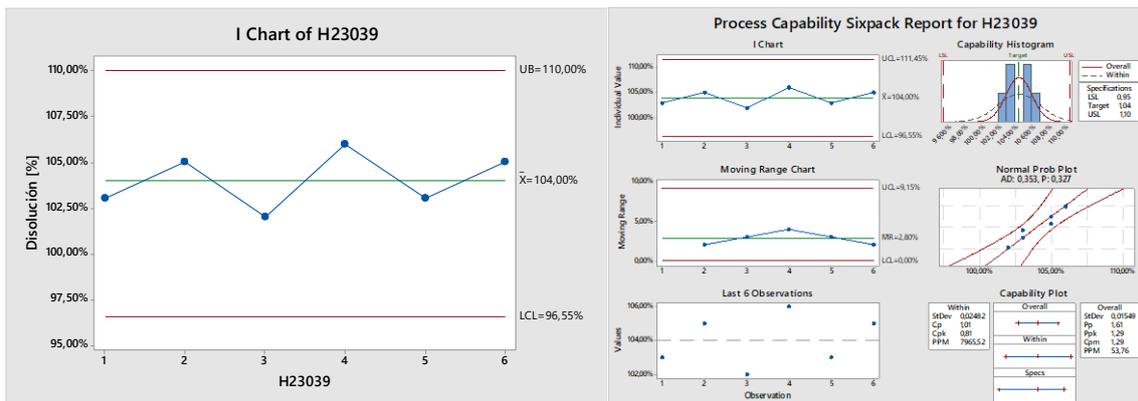


Figura 463. Gráfica de disolución lote H23039

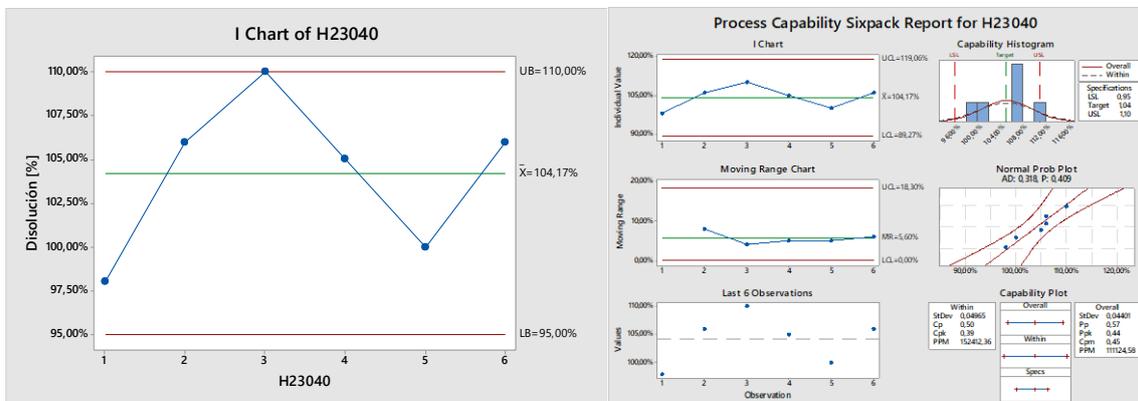


Figura 464. Gráfica de disolución lote H23040

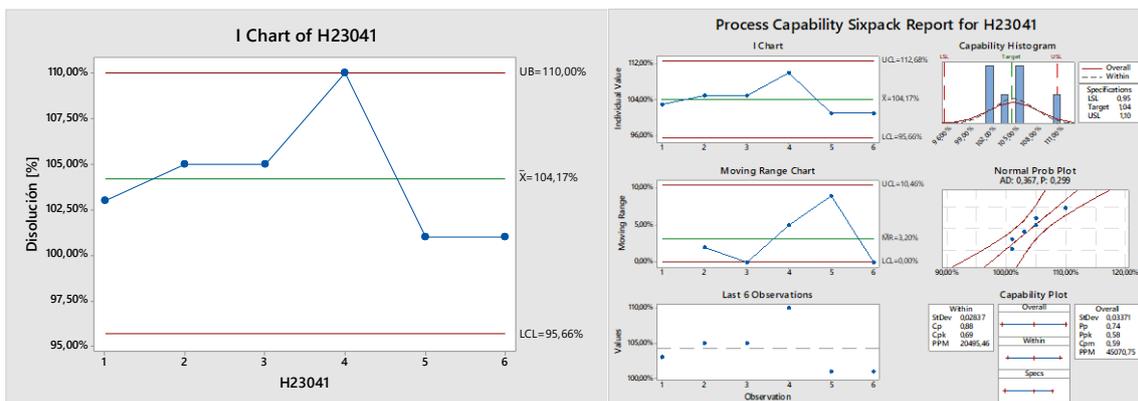


Figura 465. Gráfica de disolución lote H23041

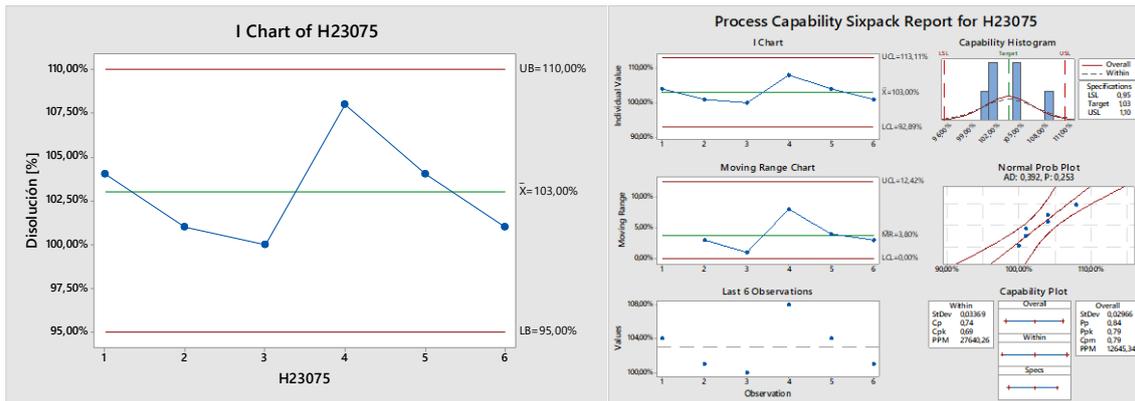


Figura 466 Gráfica de disolución lote H23075

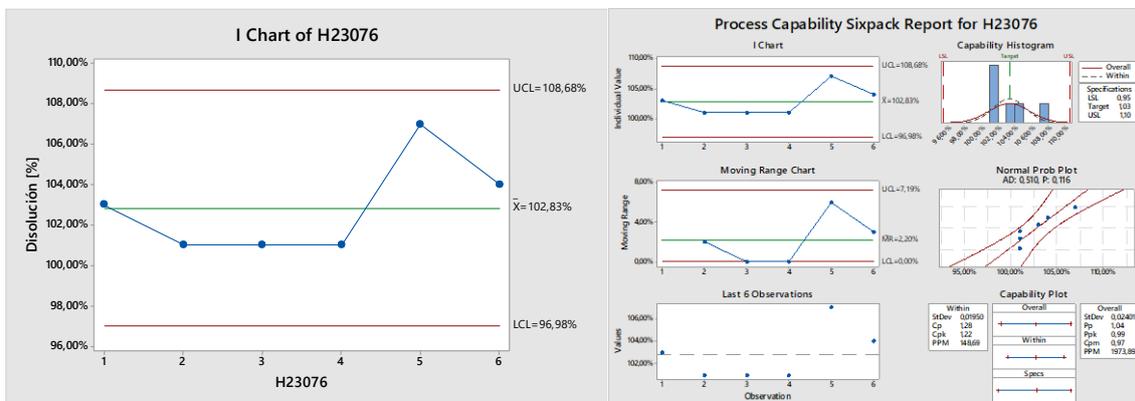


Figura 467. Gráfica de disolución lote H23076

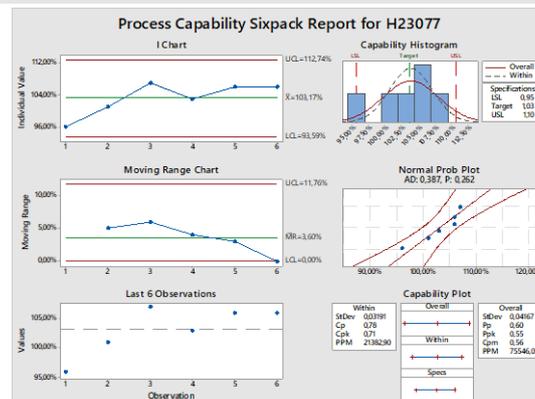
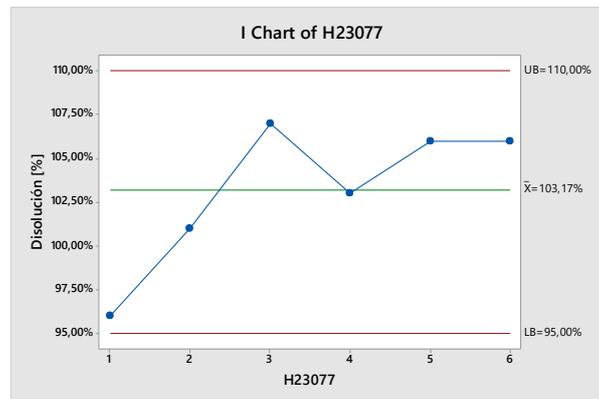


Figura 468. Gráfica de disolución lote H23077

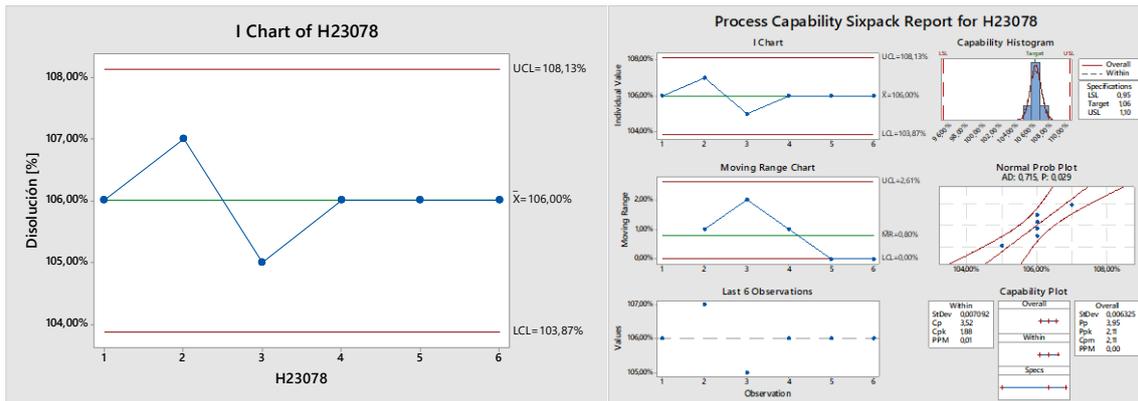


Figura 469. Gráfica de disolución lote H23078

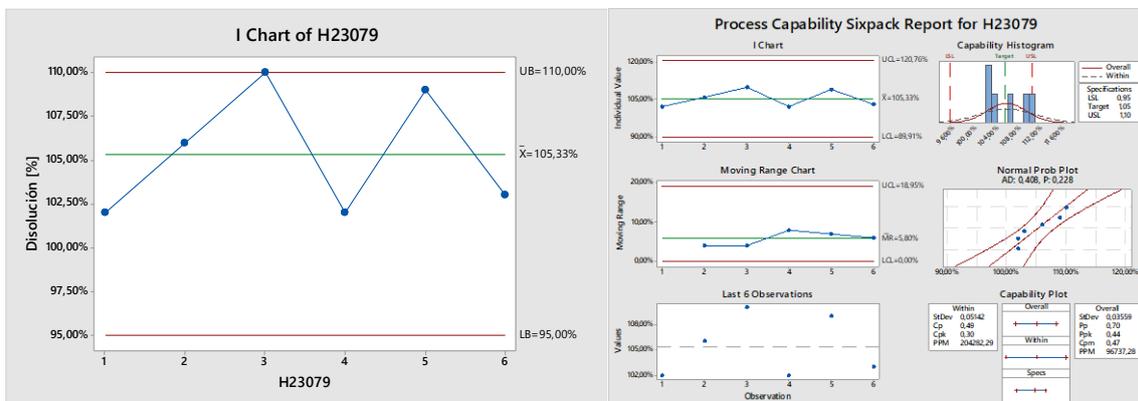


Figura 470. Gráfica de disolución lote H23079

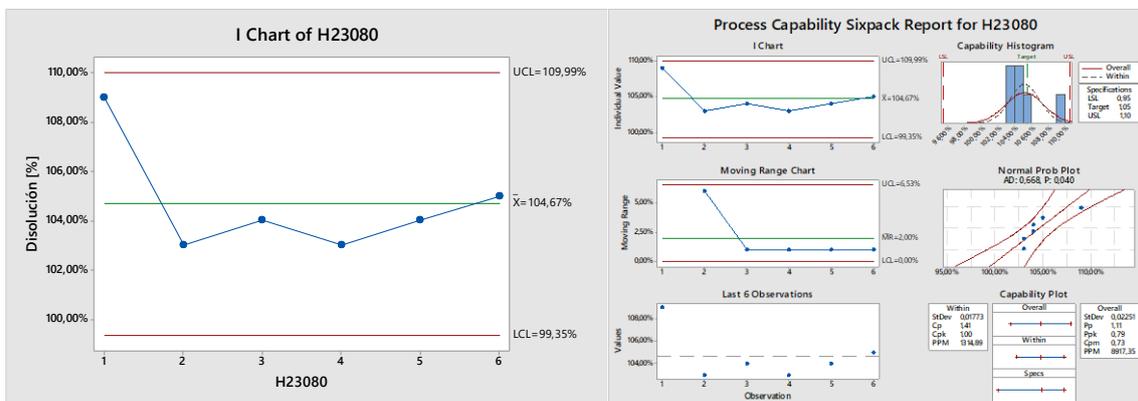


Figura 471. Gráfica de disolución lote H23080