



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Innovación del proceso de fabricación para la optimización de  
la productividad de acetaminofén 500mg tabletas

TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

**AUTORES:**

ARDALES SILVA ERICA

MEDINA RAFAEL DHERLY

**ASESOR:**

Q.F. Canelo Blas Seberino Alberto

LIMA - PERÚ

2021

***Dedicatorias***

***A mi familia, pues sin su apoyo nada sería posible y siempre  
a Dios por estar siempre acompañándome en cada paso.***

***Erica Ardiles Silva***

***Dherly Medina Rafael***

## ***Agradecimientos***

***A mis padres por haber sido ejemplo para mi vida, siempre de  
lucha y esfuerzo. A mi amigo por su aporte a la tesis presentada  
Dr. QF Peter Panoca A.***

***Erica Ardiles Silva***

***Dherly Medina Rafael***

## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| Portada  |           |
| Dedicatoria  |           |
| Agradecimientos  |           |
| índice General   |           |
| Índice de tablas   |           |
| Índice de figuras  |           |
| Resumen  |           |
| Abstract   |           |
| Introducción .....   | 13        |
| <b>Capítulo I: Planteamiento del problema</b> .....        | <b>15</b> |
| 1.2. Formulación del problema. ....                        | 17        |
| 1.2.1. Problema general .....                              | 17        |
| 1.2.2. Problemas específicos .....                         | 17        |
| 1.3. Objetivo .....  | 17        |
| 1.3.1. Objetivo general: .....                             | 17        |
| 1.3.2. Objetivos específicos:.....                         | 17        |
| 1.4. Justificación .....                                   | 18        |
| <b>Capítulo II: Fundamentos teóricos</b> .....             | <b>19</b> |
| 2.1. Antecedentes de la investigación .....                | 19        |
| 2.1.1. Investigaciones Nacionales .....                    | 19        |
| 2.1.2. Investigaciones internacionales.....                | 21        |
| 2.2. Bases Teóricas .....                                  | 23        |
| 2.3. Marco Teórico .....                                   | 38        |
| 2.4. Hipótesis .....                                       | 41        |
| 2.4.1. Hipótesis general .....                             | 41        |
| 2.4.2. Hipótesis nula .....                                | 41        |
| 2.5. Operacionalización de variables e indicadores .....   | 42        |
| <b>Capítulo III: Metodología</b> .....                     | <b>43</b> |
| 3.1. Tipo y nivel de investigación .....                   | 43        |
| 3.2. Descripción del método y diseño .....                 | 43        |
| 3.3. Población y muestra .....                             | 44        |
| 3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos ..... | 46        |

|   |     |
|---|-----|
| 3.5. Técnicas de procesamiento y análisis de datos.....             | 47  |
| <b>Capítulo IV: Presentación y análisis de los resultados</b> ..... | 101 |
| 4.1. Presentación de resultados .....                               | 102 |
| 4.2.Prueba de hipótesis .....                                       | 120 |
| 4.3.Discusión de resultados.....                                    | 157 |
| <b>Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones</b> .....             | 162 |
| 5.1. Conclusiones .....   | 162 |
| 5.2.Recomendaciones .....   | 163 |
| <b>Referencias bibliográficas</b> .....                             | 164 |
| <b>Anexo</b> .....  | 167 |
| <b>Anexo 1.</b> Matriz de consistencia.....                         | 168 |
| <b>Anexo 2.</b> Data consolidado de resultados .....                | 169 |

## Índice de tablas

|  |    |
|--|----|
| Tabla N°1. Operacionalización de variables.....                      | 42 |
| Tabla N°02. Código y el semielaborado.....                           | 45 |
| Tabla N°03. Áreas de responsabilidades con su respectivo código..... | 45 |
| Tabla N°04. Lista de actividades preliminares y documentarias.....   | 46 |
| Tabla N°05. Lista de temas en el proceso de manufactura.....         | 46 |
| Tabla N°06. Etapas y puntos de muestreo por segmento.....            | 51 |
| Tabla N°07. Aspecto respecto a la compresión de las tabletas.....    | 52 |
| Tabla N°08. Modificación del Plan de Muestreo y Análisis.....        | 56 |
| Tabla N°09. Fórmula del Primer Lote Piloto 1.....                    | 78 |
| Tabla N°10. Fórmula del Primer Lote Piloto 2.....                    | 79 |
| Tabla N°11. Fórmula del Primer Lote Piloto 3.....                    | 80 |
| Tabla N°12. Procedimiento de fabricación.....                        | 81 |
| Tabla N°13. Planeamiento del Proceso de Fabricación.....             | 82 |
| Tabla N°14. Materia Prima.....                                       | 93 |
| Tabla N°15. Resultados de la etapa de fabricación.....               | 94 |
| Tabla N°16. Atributos adicionales.....                               | 95 |
| Tabla N°17. Resultados de la compresión.....                         | 96 |
| Tabla N°18. Resultados de la Etapa de Sacheteado.....                | 97 |
| Tabla N°19. Estudio de Rango de Fuerza de Ruptura (Dureza).....      | 98 |
| Tabla N°20. Recomendaciones de los procesos.....                     | 99 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabla N°21. Lote Piloto 0038.....                          | 102 |
| Tabla N°22. Lote Piloto 0042.....                          | 102 |
| Tabla N°23. Lote Piloto 0047.....                          | 103 |
| Tabla N°24. Finura del tamizado.....                       | 106 |
| Tabla N°25. Tamaño de partículas del Lote Piloto 0038..... | 109 |
| Tabla N°26. Tamaño de partículas del Lote Piloto 0042..... | 109 |
| Tabla N°27. Tamaño de partículas del Lote Piloto 0047..... | 110 |
| Tabla N°28. Finura de la mezcla final.....                 | 113 |
| Tabla N°29. Ángulo de reposo.....                          | 115 |
| Tabla N°30. Escala de Fluidez.....                         | 116 |
| Tabla N°31. Control de Pesos Lote Piloto 0038.....         | 117 |
| Tabla N°32. Control de Pesos Lote Piloto 0042.....         | 118 |
| Tabla N°33. Control de Pesos Lote Piloto 0047.....         | 119 |
| Tabla N°34. Control de Dureza de los Pilotos.....          | 127 |
| Tabla N°35. Rango de Durezas.....                          | 135 |
| Tabla N°36. Resultados de los 3 lotes al mes cero.....     | 138 |
| Tabla N°37. Resultados del Piloto 0038 del 1er mes.....    | 138 |
| Tabla N°38. Resultados del Piloto 0042 del 1er mes.....    | 139 |
| Tabla N°39. Disolución del Piloto 0038.....                | 141 |
| Tabla N°40. Disolución del Piloto 0042.....                | 144 |
| Tabla N°41. Disolución del Piloto 0047.....                | 147 |
| Tabla N°42. Costos del producto sin optimización.....      | 154 |
| Tabla N°43. Costos del producto optimizado.....            | 156 |

## Índice de figuras

|   |     |
|---|-----|
| Fig. N°01. Actividades de control de calidad y áreas relacionadas.....            | 26  |
| Fig. N°02. Flujo de Granulación Húmeda.....                                       | 28  |
| Fig. N°03. Secadora de mangas Glatt.....  | 29  |
| Fig. N°04. Equipo molino Fitz Mill para granulación seca.....                     | 30  |
| Fig. N°05. Diagrama de Flujo del Proceso de Manufactura Piloto N°1.....           | 57  |
| Fig. N°06. Diagrama de Flujo del Proceso de Manufactura Piloto N°2.....           | 58  |
| Fig. N°07. Diagrama de Flujo del Proceso de Manufactura Piloto N°3.....           | 59  |
| Fig. N°08. Recipiente de acero inoxidable .....                                   | 60  |
| Fig. N°09. Molino Fitz Mill.....  | 61  |
| Fig. N°10. Granulador Alexanderwerk .....   | 61  |
| Fig. N°11. Granulador de lecho fluido Glatt .....                                 | 62  |
| Fig. N°12. Granulador oscilante Frewiit.....                                      | 62  |
| Fig. N°13. Mezclador en V.....  | 63  |
| Fig. N°14. Maquina Tableteadora Cit.....  | 63  |
| Fig. N°15. Analizador de Humedad Halógeno Ohaus MB45.....                         | 64  |
| Fig. N°16. Durometro Erweka .....   | 64  |
| Fig. N°17. Friabilizador Erweka.....  | 65  |
| Fig. N°18. Desintegrador Electrolaab.....   | 66  |
| Fig. N°19. Medidor de densidad Sotax .....  | 66  |
| Fig. N°20. Disolutor.....   | 67  |
| Fig. N°21. Cromatografía.....   | 67  |
| Fig. N°22. Distribución del Tamaño de Partícula del Tamizado del Piloto 0038..... | 103 |
| Fig. N°23. Distribución del Tamaño de Partícula del Tamizado del Piloto 0042..... | 104 |
| Fig. N°24. Distribución del Tamaño de Partícula del Tamizado del Piloto 0047..... | 104 |
| Fig. N°25. Distribución del Tamaño de Partícula del Tamizado de las Pruebas.....  | 105 |
| Fig. N°26. Finura de Tamizado de Piloto 0038.....                                 | 106 |



|   |     |
|---|-----|
| Fig. N°27. Finura de Tamizado de Piloto 0042 .....  | 107 |
| Fig. N°28. Finura de Tamizado de Piloto 0047.....   | 107 |
| Fig. N°29. Finura de Tamizado de todos los Pilotos .....                                    | 108 |
| Fig. N°30. Distribución de Tamaño de Partícula de la Mezcla Final del Piloto 0038.....      | 110 |
| Fig. N°31. Distribución de Tamaño de Partícula de la Mezcla Final del Piloto 0042.....      | 111 |
| Fig. N°32. Distribución de Tamaño de Partícula de la Mezcla Final del Piloto 0047.....      | 111 |
| Fig. N°33. Distribución de Tamaño de Partícula de la Mezcla Final de todas las Pruebas..... | 112 |
| Fig. N°34. Finura de la Mezcla Final de Piloto 0038 .....                                   | 113 |
| Fig. N°35. Finura de la Mezcla Final de Piloto 0042 .....                                   | 114 |
| Fig. N°36. Finura de la Mezcla Final de Piloto 0047.....                                    | 114 |
| Fig. N°37 Finura de la Mezcla Final de todas las Pruebas.....                               | 115 |
| Fig. N°38. Histograma de Pesos del Piloto 0038.....   | 120 |
| Fig. N°39 Histograma de Pesos del Piloto 0042.....  | 121 |
| Fig. N°40 Histograma de Pesos del Piloto 0047.....  | 121 |
| Fig. N°41. Dispersión de Pesos del Piloto 0038.....   | 122 |
| Fig. N°42 Dispersión de Pesos del Piloto 0042.....  | 122 |
| Fig. N°43. Dispersión de Pesos del Piloto 0047 .....  | 123 |
| Fig. N°44 Capacidad de Proceso de los Pesos del Piloto 0038.....                            | 124 |
| Fig. N°45. Capacidad de Proceso de los Pesos del Piloto 0042.....                           | 124 |
| Fig. N°46. Capacidad de Proceso de los Pesos del Piloto 0047 .....                          | 125 |
| Fig. N°47. Nivel Sigma de los Pesos del Piloto 0038.....                                    | 125 |
| Fig. N°48.Nivel Sigma de los Pesos del Piloto 0042.....                                     | 126 |
| Fig. N°49. Nivel Sigma de los Pesos del Piloto 0047.....                                    | 126 |
| Fig. N°50. Dispersión de Durezas del Piloto 0038.....                                       | 128 |
| Fig. N°51. Dispersión de Durezas del Piloto 0042 .....                                      | 128 |
| Fig. N°52. Dispersión de Durezas del Piloto 0047.....                                       | 129 |
| Fig. N°53. Capacidad de Proceso de las Durezas del Piloto 0038.....                         | 130 |
| Fig. N°54. Capacidad de Proceso de las Durezas del Piloto 0042.....                         | 131 |

|  |     |
|--|-----|
| Fig. N°55. Capacidad de Proceso de las Durezas del Piloto 0047 .....                         | 131 |
| Fig. N°56. Nivel Sigma del Proceso de las Durezas del Piloto 0038.....                       | 132 |
| Fig. N°57. Nivel Sigma del Proceso de las Durezas del Piloto 0042.....                       | 132 |
| Fig. N°58. Nivel Sigma del Proceso de las Durezas del Piloto 0047.....                       | 133 |
| Fig. N°59. Disolución vs Dureza .....  | 137 |
| Fig. N°60. Capacidad de Proceso de Disolución de Mes Cero del Piloto 0038.....               | 141 |
| Fig. N°61. Capacidad de Proceso de Disolución de Primer Mes del Piloto 0038.....             | 142 |
| Fig. N°62. Capacidad de Proceso de Disolución de Tercer Mes del Piloto 0038.....             | 142 |
| Fig. N°63 Disolución vs Mes del Piloto 0038.....   | 143 |
| Fig. N°64. Disolución vs Mes del Piloto 0042.....  | 145 |
| Fig. N°65. Capacidad de Proceso de Disolución de Mes Cero del Piloto 0042.....               | 145 |
| Fig. N°66. Capacidad de Proceso de Disolución de Primer Me del Piloto 0042.....              | 146 |
| Fig. N°67. Disolución vs Segmento Piloto 0047.....   | 148 |
| Fig. N°68. Capacidad de Proceso de Piloto 0047.....  | 149 |
| Fig. N°69. Comparación del mes cero del piloto 0042 con los resultados del piloto 0047 ..... | 149 |
| Fig. N°70. Probabilidad de Cumplir Disolución del Piloto 0042.....                           | 151 |
| Fig. N°71. Probabilidad de Cumplir Disolución del Piloto 0047.....                           | 151 |
| Fig. N°72. Costos del producto sin optimizados .....   | 153 |
| Fig. N°73. Costos del producto optimizados .....   | 155 |

## Resumen

El presente trabajo de investigación tuvo por objetivo innovar el proceso de fabricación de acetaminofén 500 mg, tabletas, con la finalidad de optimizar su productividad, tomando como referencia un proceso anterior que no brindaba conformidades en todas las exigencias de calidad requeridas y establecidas en su diseño. Pudimos identificar diseños inadecuados del producto, de su formulación y de su proceso de fabricación, lo cual estuvo generando retrasos en la producción e incrementos de costos de inversión. Observamos más específicamente, diferencias de calidad en las materias primas, tiempos y temperaturas de desecación, así como proceso de granulación y otras operaciones unitarias que requerían de un reajuste por que afectaba la calidad del producto. Nos trazamos entonces el objetivo de innovar la formulación y proceso, tomando como referencia como referencia resultados de protocolos de análisis de productos con equivalencia farmacéutica. La innovación consistió en rediseñar la formulación y el proceso de fabricación, especialmente en operaciones unitarias que, consideramos críticas y merecían realización de cambios, analizando su impacto y riesgos. Se hicieron pilotos de tres formulaciones y procesos diferentes, en los cuales se hicieron reajustes de tiempos, temperaturas y excipientes, según observaciones antes mencionadas, logrando uno de ellos el cumplimiento de las características de su diseño, con mejora en la calidad, tiempo de producción y productividad, con beneficio de mayor competitividad del laboratorio, en un producto con alta demanda. **Conclusiones:** La formulación codificada como piloto N° 03 en el presente trabajo, cumplió con las características fisicoquímicas de su diseño establecidas en el protocolo de fabricación, mejorando su productividad en un 0,96 %.

**Palabras claves:** Paracetamol. Formulación. Operaciones unitarias. Productividad.

## **Abstract**

The present research work aimed to innovate the manufacturing process of acetaminophen 500 mg, tablets, to optimize its productivity, taking as a reference a previous process that did not provide conformities in all the quality requirements required and established in its design. We were able to identify inappropriate designs of the product, its formulation, and its manufacturing process, which was generating delays in production and increases in investment costs. We observed more specifically, quality differences in raw materials, desiccation times and temperatures, as well as granulation process and other unit operations that required a readjustment because it affected the quality of the product. We then set ourselves the objective of innovating the formulation and process, taking as a reference as a reference results of analysis protocols of products with pharmaceutical equivalence. The innovation consisted of redesigning the formulation and the manufacturing process, especially in unit operations that we considered critical and deserved to be made, analyzing their impact and risks. Pilots of three different formulations and processes were made, in which readjustments of times, temperatures and excipients were made, according to the observations, achieving one of them the fulfillment of the characteristics of its design, with improvement in quality, production time and productivity, with benefit of greater competitiveness of the laboratory, in a product with high demand. **Conclusions:** The formulation coded as pilot N° 03 in the present work, complied with the physicochemical characteristics of its design established in the manufacturing protocol, improving its productivity by 0,96 %.

**Keywords:** Paracetamol. Formulation. Unit operations. Productivity.

## INTRODUCCIÓN

En la antigüedad, debido a su naturaleza empírica y descriptiva, se consideraba sólo como un arte los aspectos relacionados a la preparación de medicamentos. Actualmente, con el advenimiento de la industria farmacéutica, vertiginoso avance de la tecnología, y la aplicación de la calidad en todos sus procesos, la fabricación de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios implican un nivel muy alto del conocimiento científico, donde la ciencia y arte se aplican a la fabricación de productos que deben cumplir con los objetivos de seguridad, calidad y eficacia. Son actividades de la industria farmacéutica, la investigación y desarrollo, fabricación, acondicionamiento, control de calidad, distribución y transporte, así como, el aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. La Ley 29459 establece la exigencia de la calidad para los medicamentos. Es así como la misión social de la industria farmacéutica es la salud pública, y su objetivo es la Calidad del Medicamento.

Asimismo, dada a la alta competitividad de las empresas farmacéuticas, no se puede dejar de lado en estos procesos las leyes económicas de la producción. Para una mayor accesibilidad al medicamento en la población de menos recursos económicos es indispensable la fabricación de medicamentos de calidad, pero a costos que puedan posibilitar el acceso a los sectores poblacionales que carecen de menos recursos económicos, especialmente en medicamentos cuya forma farmacéutica tiene una muy alta demanda como es el caso de las tabletas y, particularmente, paracetamol 500 mg.

Vila Jato (2001) define los comprimidos o tabletas como formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de veces, de diversos excipientes. Actualmente, los comprimidos constituyen una forma farmacéutica más utilizada (se calcula que representan entre el 40% y el 70% de todas las formas de dosificación).

En el Perú se observa una mayor demanda de medicamentos genéricos lo cual, sumado al mejor poder adquisitivos de la sociedad y, el incremento del número de hospitales, centros de salud, clínicas privadas, así como consultorios médicos, influye también un mayor volumen de fabricación y ventas de la industria farmacéutica. En el contexto de la pandemia, un medicamento genérico con altísima demanda para combatir los estados febriles como manifestación sintomática de la infección por Covid 19, es el paracetamol, 500 mg, tabletas.

A lo largo de la evolución de las diversas formas farmacéuticas, las tabletas se mantienen y constituyen como las de mayor prescripción, volumen de fabricación e índices de venta, por lo cual, la investigación y desarrollo para mejorar sus características de calidad y producción cada vez mayor

escala, se ha incrementado. Su escaso peso y volumen para portarlas en nuestra vestimenta, sencilla administración en cualquier lugar, exactitud de la dosis, estabilidad y, posibilidad de fabricación a gran escala justifican su auge.

Sin embargo, durante los procesos de fabricación, con protocolos validados y, empleando tecnología avanzada, se producen tabletas que no cumplen las características de su diseño, llegando a la inconformidad del producto y al rechazarlo del mismo.

Si bien la tecnología favorece su producción en gran escala, el proceso de fabricación resulta complejo, especialmente cuando se utiliza la granulación húmeda, la cual requiere la aplicación de variadas operaciones unitarias para que el producto final cumpla con las características de su diseño. La elección y proporción de diluyentes, aglutinantes, desintegrantes lubricantes, fluyentes, tamaño de partículas, tiempo y temperatura en el proceso de granulación, flujo del granulado, homogeneidad de la mezcla, fuerza de compactación de la mezcla, entre otras operaciones tecnológicas, son necesarias monitorizar durante el proceso, de tal modo que el producto tenga las características apropiadas de dureza, friabilidad, uniformidad de peso, humedad, tiempo de desintegración, disolución, contenido, entre otras especificaciones de calidad.

Habiendo actualizado la alta competitividad de las industrias farmacéuticas nacionales y estando, investigando un nuevo diseño de producción de tabletas de paracetamol 500 mg, que pueda posicionarse en el mercado, por su calidad y bajo costo consideramos muy importante innovar el proceso de fabricación de 500 mg, tabletas, aprovechando una oportunidad de mejora de un diseño anterior que no cumplía totalmente con los parámetros de calidad, en una industria farmacéutica nacional, optimizando su productividad, a la par con su calidad y economía.

El eje fundamental de la investigación es la evaluación de tres lotes pilotos propuestos en los cuales se varió el diseño, formulación y proceso de fabricación, con la finalidad de elegir aquel que cumpla con las especificaciones de su diseño, manteniendo su calidad y disminuyendo costos. De esta manera, además de disminuir costos y tiempo en el proceso de producción, también se logra la satisfacción del paciente dada la calidad del producto, estando en capacidad de competir con éxito en un mercado altamente competitivo, con clientes que tienen una mejor percepción de la calidad que en décadas anteriores. Consideramos que esta investigación es un aporte al crecimiento y desarrollo de nuestra empresa y de la industria farmacéutica nacional.

## Capítulo I

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

#### 1.1. Descripción de la realidad problemática

En el Perú, existe carencia de estudios de investigación en aspectos relacionados a la producción de medicamentos, dado que se siguen procedimientos estandarizados y validados, y con poca predisposición de la organización para incentivar estudios de innovación y mejoramiento de la calidad de los productos farmacéuticos.

Raez (2011) cuestiona la imparcialidad en la investigación científica pues, si bien es cierto se busca objetivos de alta calidad científica, también es sometida a las leyes económicas de la producción. De esta manera, la investigación y desarrollo en la industria farmacéutica depende de las características, actualidad y coyuntura del mercado (p.2).

En nuestro trabajo de investigación pretendemos mejorar la calidad de la producción de tabletas, considerando que es una de las formas farmacéuticas cuyo diseño y metodología de producción es muchas veces cuestionada por deficiencias encontradas en algunos parámetros de la calidad del producto terminado.

Trillo (2008) define a las tabletas como formas farmacéuticas que se fabrican por compresión del punto de vista de la tecnología farmacéutica. Para la fabricación de tabletas no recubiertas, en este caso de paracetamol, se emplean diversos excipientes en su formulación: diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, deslizantes, lubricantes. Esto ocasiona cierto grado de complejidad en el proceso de fabricación lo cual trae como consecuencia que en algunas ocasiones no se cumplan ciertos parámetros de calidad como por ejemplo friabilidad, disolución, desintegración, humedad, identificación y cuantificación.

García (2015) establece que la calidad desde el diseño ofrece ventajas sobre modelos previos de aseguramiento de la calidad, siendo útil en los sectores donde signifique la calidad como diferenciación, así como la flexibilización de los procesos que estimulen un mejoramiento continuo de innovación, asimismo, propone algunos aspectos metodológicos para su puesta en práctica (p. 68-78)

Esta consideración es muy valiosa para la situación actual de la industria farmacéutica en el

Perú, todavía incipiente, pero con muchas oportunidades de desarrollo siempre que se haga investigación para la innovación. Ante la ausencia de estudios de biodisponibilidad, no se puede tener seguridad respecto a la bioequivalencia e intercambiabilidad de los medicamentos. Se percibe así, que nos esperamos en los buenos resultados de los estudios in vitro, como una de las formas de aseguramiento de la calidad.

En la situación particular de las tabletas, resultará muy significativo la calidad de las mismas, puesto que, según Colomer et.al. (2000), describen a las formas farmacéuticas orales obtenidas por compresión, como las de más amplio uso en la actualidad (p.7). Sus procesos de fabricación implican niveles de complejidad, razón por la cual se debe cuidar de la calidad en cada una de sus etapas, desde la recepción de materias primas como, granulación, mezcla, compresión, granel, pre-acondicionado y acondicionado de medicamentos, el cual no termina sino al llegar al cliente final. Además, la diversidad de sustancias utilizadas en su formulación y, en su proceso de fabricación pueden generar graves errores, los cuales pueden influir sobre la calidad de estas, lo cual traería como consecuencia una no conformidad del producto y atrasos en la entrega del producto terminado.

Rodríguez, J. (2011) busca optimizar la formulación de tabletas con extracto de tamarindo como principio activo, variando la cantidad de desintegrantes lactosas, Aerosil®, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica obteniendo que las tres formulaciones presentaron características adecuadas de calidad, de las cuales la número 3 fue la que mostró mejor calidad tecnológica. Se encontró una relación directa entre la cantidad de desintegrante añadido y el tiempo de desintegración, por lo que deberá estudiarse el efecto de este excipiente para la optimización de esta formulación.

En la Guía ICH Q8 (2017) se describe el uso de sistemas de medición que permita realizar, durante el proceso de fabricación, la identificación de los puntos críticos, el cual proporcionará información adecuada para mejorar el proceso de compresión y diseñar estrategias para el seguimiento durante el control en proceso, realizando ajustes necesarios para obtener un producto de calidad (p.9). De esta manera se podrá llegar a mantener o mejorar los niveles de calidad mínimos deseados para el producto.

Alva, N, (2002) investiga cuatro formulaciones realizadas por compresión directa, frente a una formulación por granulación húmeda conteniendo 10 mg de hioscina-n-butil bromuro tableta, encontrando que una formulación cumplió con las características físico -químicas y de estudio de costos, proporcionando los beneficios de la compresión directa y permitiendo una respuesta rápida de fabricación.



## 1.2. Formulación del problema.

### 1.2.1. Problema general

¿Cuál es la influencia del diseño de la formulación y proceso de fabricación, en la optimización de la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas ?

### 1.2.2. Problemas específicos

¿Cuál es la influencia del diseño de la formulación, en la optimización de la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas?

¿Cuál es la influencia del proceso de fabricación, en la optimización de la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas?

## 1.3. Objetivo

### 1.3.1. Objetivo general

:

- ¿Determinar la influencia de la innovación del diseño de la formulación y proceso de fabricación, en la optimización de la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas ?

### 1.3.2. Objetivos específicos:

- Establecer la influencia del diseño de la formulación, en la optimización de la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas
- Determinar la influencia del proceso de fabricación, en la optimización de la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas

#### **1.4. Justificación**

En los procesos de fabricación de tabletas de paracetamol en una industria farmacéutica nacional se aprecia continuas no conformidades. Sin embargo, no existe predisposición para hacer mejora continua de dichos procesos, de tal modo que persisten defectos en los lotes de dichas tabletas. Es por ello entonces que, si se identifican claramente los puntos críticos, se podría realizar acciones de mejora y así minimizar errores, obteniéndose lotes de mejor calidad y de mayor beneficio para el paciente y también para la industria, que obtendría una mayor productividad y así se puede ver mejoras en su economía. Por lo tanto, investigar para innovar y así encontrar nuevos procesos de fabricación que mejoren la productividad y economía de la empresa, justifica la realización del presente trabajo.

## Capítulo II:

# FUNDAMENTOS TEÓRICOS

## 2.1. Antecedentes de la investigación

### 2.1.1. Investigaciones Nacionales

Pilco, A. (2018), en su tesis propuesta de mejora en el proceso de control de calidad para reducir las salidas no conformes en la empresa Postes del Norte S.A de Trujillo, La Libertad, tuvo como objetivo general el diseño de una propuesta de mejora en el área de control de calidad para reducir las salidas no conformes, para ello se realizó un análisis de los problemas más frecuentes para lograr identificar los principales problemas, se utilizaron herramientas de ingeniería como diagrama de Ishikawa, Pareto y gráficos estadísticos para evaluar las causas raíces de los problemas y luego tomar acciones frente a las más representativas. Luego se aplicó Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) con el cual se definió los indicadores en los procesos productivos los cuales fueron medidos por el área de control de calidad.

Rodríguez, I. (2017), en su tesis control de proceso en la fabricación de comprimidos recubiertos de diclofenaco sódico 50 mg tableta con recubierta entérica en un laboratorio farmacéuticos nacional-Perú 2017, determinó que procesos se llevarían a cabo durante el proceso de fabricación, para ello usó como método para medir las variables de humedad y variación de peso, determinándose con ambos la precisión y exactitud. Para la parte analítica se evalúa la cuantificación y el porcentaje de disolución midiendo el mismo parámetro anterior mencionado precisión y exactitud. Con los resultados obtenidos se concluyó que los controles en proceso en cada etapa de la elaboración son importantes pues permitió obtener el producto dentro de las especificaciones de calidad establecidas.

Barrueto, L. (2017), en su tesis propuesta para la optimización de un proceso de fabricación aplicando Lean Manufacturing en un laboratorio farmacéutico de Lima, Perú, el cual tuvo como objetivo la optimización de un proceso de fabricación haciendo uso de Lean Manufacturing Production, el cual se centró en el mejoramiento y optimización del

sistema de producción a través del uso de las técnicas de 5s el cual busco la eliminación de desperdicios y actividades del personal para la línea de envasado que no suman ningún tipo de valor al proceso.

Vela, F. (2018), en su tesis propuesta de mejora en los procesos de producción para reducir los desperdicios en un laboratorio cosmético de Lima, Perú, el cual tuvo como objetivo la implementación de mejora haciendo uso de herramientas de ingeniería industrial para disminuir los desperdicios o mermas de las áreas de producción de un laboratorio cosmético. Los estudios de métodos tiempos en la aplicación de lotes pilotos permitió validar los resultados de mejora en la línea de producción logrando recorrer el tiempo y la eliminación de actividades que no generaban valor o aumentaban los desperdicios en la línea.

Chuman, M. (2013) realizo la investigación: Evaluación del cambio de formulación y proceso de fabricación de las tabletas de Paracetamol 325mg + Tramadol Clorhidrato 37,5mg Tabletas Recubiertas, en la Universidad Nacional de Trujillo, en la Facultad de Farmacia y Bioquímica, tuvo como objetivo lograr una formulación que cumpla los parámetros establecidos en la USP y especificaciones técnicas del producto en proceso. Para ello realizo una comparación entre la formulación A con HPMC (Hidroxipropilmetilcelulosa) y la formulación B con PVP (Polivinilpirrolidona). De las dos formulaciones realizadas, la formulación B cumple con las especificaciones establecidas en la USP y especificaciones técnicas del producto en proceso, el cual se evaluó realizando seguimiento del producto con estudios de Estabilidad y permitiendo optimizar con esta formulación los lotes posteriores de producción manteniendo la calidad.

Rodríguez, J. (2011) en su trabajo de tesis cuyo objetivo fue la formulación de tabletas farmacéuticas empleó como principio activo el extracto blando de las hojas de la especie Tamarindus indica L. Se utilizó el método de elaboración de tabletas por granulación húmeda a escala de laboratorio. Se prepararon 3 formulaciones en las que se varió las cantidades de lactosa, Aerosil®, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica. Se obtuvieron 3 formulaciones con características adecuadas para el proceso de producción de tabletas, de las cuales la número 3 fue la que mostró mejor calidad tecnológica. Se encontró una relación directa entre la cantidad de desintegrante añadido y el tiempo de desintegración, por lo que deberá estudiarse el efecto de este excipiente para la optimización de esta formulación.

Alva Bazalar, Norma (2002), evalúan cuatro formulaciones realizadas por compresión directa, frente a una formulación por granulación húmeda conteniendo 10 mg de hioscina-n-butyl bromuro tableta. Para el efecto se fabricó cuatro lotes pilotos los que se acondicionaron en blíster de aluminio/PVC para su ensayo de estabilidad acelerada de 6 meses a condiciones de temperatura y humedad relativa recomendadas por la USP 24 para la zona climática I y II, donde se encuentra ubicado el Perú. Para obtener los resultados de las diferentes formulaciones no sólo se hicieron pruebas físico químicas como: aspecto, dimensiones, peso promedio, dureza, friabilidad, contenido de agua, pérdida por secado, desintegración, disolución, dosaje y uniformidad de contenido, sino también un estudio de costos de materias primas y procesos operativos para determinar cuál de las cuatro formulaciones, obtenidas por compresión directa ofrece los mejores resultados que pueden disminuir procedimientos y ahorrar costos, reduciendo tiempos, aumentando las capacidades de sus instalaciones y generando mayor competitividad sin alterar la calidad del producto. Al finalizar el presente trabajo se encontró una formulación que cumplió con las características físico-químicas y el estudio de costos mencionados anteriormente, proporcionando los beneficios de la compresión directa y permitiendo una respuesta rápida de fabricación. Palabras claves: Compresión directa, estabilidad, hioscina-n-butyl bromuro.

### 2.1.2. Investigaciones internacionales

Carranza, C. (2018) en su tesis propuesta Optimización en la línea de producción en el área de tableteado en Laboratorio "Tofis S.A.". Guayaquil, tuvo como objetivo principal el problema del área de tableteado, donde el resultado general es buscar incrementar la productividad en todos los procesos del área de tableteado, y así poder analizar e identificar, optimizar y validar los problemas que existe y basándose en métodos de diagrama de Causa -Efecto y Pareto donde se llega a establecer que los problemas presentados se dan por un desgaste de lo punzones de las maquinas. Una vez ya identificado el problema se propone implementación de mantenimiento planificado, el cual lleva a una disminución de tiempos productivos y también de costos y aumentando el rendimiento.

Ruiz, A. (2014) en su tesis propuesta desarrollo de un manual para la optimización de procesos de una planta farmoquímica de Toluca, México, tuvo como objetivo general el analizar y clasificar la información más importante para la producción de Apis lo cual da a la asimilación y concentración de información técnica -científica que se puede aplicar

al diseño, con el propósito de incrementar el proceso de conocimiento al interior de la compañía y así finalmente llegar a la optimización de los procesos, luego dicha información se integra a un manual en el que se propone una metodología para identificar las etapas más susceptibles de modificar para su mejor desempeño, y este manual se basa en 3 referentes estratégicos de la compañía , seguridad , calidad , y rentabilidad y así aplicando el manual propuesto se puede ver el incremento de la productividad a partir de los cambios del procesos. Ya que con esta metodología se permite obtener benéficos múltiples y así cumpliendo con la información requerida para su mejora de procesos de manufactura.

Pérez, E, Rojas, A. (2016) en el artículo propuesto Variabilidad en el contenido y el peso de tabletas de acetaminofén 500 mg, consumidas en Costa Rica, tuvo como objetivo un análisis cuantitativo de la uniformidad del contenido de acetaminofén en diez dosis ensayadas para cada producto de forma independiente, que está cuantificado por espectrofotometría ultravioleta a 242 nm, con ácido clorhídrico 0.1N como disolventes se compara con el peso respectivo obtenido para cada dosis , y se demostró que para todas las marcas analizadas arrojaron datos correctos de acuerdo a las especificaciones establecidas por farmacopea de los Estados Unidos ,una vez ya con la prueba de uniformidad se verifica que si existe correlación proporcional al peso del comprimido con el precio activo de la marca analizada.

Basantes, D, Sánchez, W, (2015) en su propuesta de tesis Validación de un sistema integrado de gestión del área de control de calidad de un laboratorio para formas farmacéuticas solidas Quito, tuvo como objetivo el validar un sistema integrado de gestión del área de control de calidad de formas sólidas, llegando a alcanzar un estándar alto en calidad y seguridad y ambiente, lo cual se desarrolló un estudio situacional corporativo antes y después de ejecutar la implementación del sistema integrado se realizó de acuerdo a los informes 32 de la OMS SART e ISO 14001, empleándose una lista de verificación y técnicas de observación como también de auditoria llegando así a la conclusión que los resultados obtenidos de análisis comparativos entre el diagnóstico inicial y final fueron un 38,10% de la mejora en cumplimiento de las 3 normativas , con ello se llega a la conclusión que la aplicación de un sistema integrados es válido y aplicable para la el laboratorio farmacéutico.

Romero, A. (2013) en su propuesta de tesis Elaboración de una guía para la aplicación del análisis de peligros, puntos críticos de control y la administración de riesgos

en la fabricación de tabletas de paracetamol a nivel planta piloto, México, tuvo como objetivo el aplicativo de la guía de proceso de fabricación de tabletas lo cual se identificaron los problemas y puntos críticos de control y todo los procesos involucrados, lo cual se llevó a cabo la gestión de riesgos de los análisis de modo y efecto de fallas, y se mejoró en diferentes áreas una de ellas es la infraestructura, lo cual se puede tomar las acciones correctivas que se relaciona con el rechazo de producto ya que es un principal problema que se encuentra actualmente, con esta guía se tiene los elementos necesarios para realizar los análisis de riesgo y brinda las pautas para dar prioridad y de las acciones correctivas que se realizaran.

## **2.2. Bases Teóricas**

### **2.2.1. Tabletas**

#### **Introducción:**

Según Chiquitó, (2018) dice que a comienzos del siglo XX la industria farmacéutica comenzó a producir gran cantidad de medicamentos debido a la necesidad de contrarrestar las enfermedades que tienen mayor resistencia a nivel mundial, por lo cual se comienza a desarrollar formas de medicamentos, que pueden ser fáciles de ingerir, por lo tanto, se pueden disfrazan olores y colores del principio activo. Se fabricarán medicamentos solidos

que a través de la tableta se permite una fácil captación de principio activo, olores y sabores para la población.

#### **Concepto:**

Fauli Trillo, L (2013) establece que las tabletas son formas farmacéuticas de dosificación inequívoca, versátil y razonablemente exacta, cuya forma, carácter compacto y tamaño reducido las hace de fácil administración. (p. 521)

USP 43 (2020) Las tabletas son formas farmacéuticas solidas en las que el fármaco se mezcla generalmente con los excipientes y se comprimen para formar la dosis final. (p.1151).

Son así, formas farmacéuticas sólidas, de diferentes formas, tamaños y pesos, fabricadas mediante procesos de compresión.

### **Garantía de la calidad**

La fabricación de tabletas, en la actualidad de mayor uso para la administración oral, debe realizarse su producción asegurando la calidad durante todo su proceso. Según la Guía de la OMS Segunda parte (1998) define las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) como “el área de garantía de la calidad que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización”.

### **Aseguramiento de la Calidad.**

El área de Aseguramiento de la Calidad es la encargada de garantizar la eliminación o disminución de errores en un proceso de fabricación completo, desde la investigación y desarrollo, hasta la producción, control de calidad, almacenamiento, distribución, farmacovigilancia (recojo, vigilancia, investigación y evaluación de los efectos del medicamento).

Cada industria farmacéutica funciona con un sistema de calidad que le permite conseguir sus objetivos, para ello debe establecer procedimientos calificados, para cada área que forma parte de la empresa.

ICH Q10 (2008) establece los parámetros para la implementación de un sistema similar a la de ISO 9001, el sistema de calidad farmacéutica garantizará la calidad del producto desde que se inicia o desarrolla el producto hasta el final (descontinuación) o término de expira de o los lotes fabricados y comercializados.

- Q1A- Q1F: Estabilidades
- Q2: Validaciones Analíticas
- Q3A-Q3D: Impurezas
- Q4-Q4B: Farmacopeas
- Q5A-Q5E: Calidad de productos biotecnológico



- Q6A-Q6B: Especificaciones
- Q7: Normas de correcta fabricación para fabricantes de principios Activos
- Q8: Desarrollo farmacéutico
- Q9: gestión de riesgo para la calidad
- Q10: Sistema de calidad farmacéutico
- Q11: Desarrollo y fabricación de nuevos principios activos

### **Control de Calidad**

Control de Calidad dentro de la industria farmacéutica juega un rol muy importante pues es el área encargada de asegurar la calidad de un producto. Su importancia empieza desde la recepción aprobación de materias primas, productos intermedios, materiales de envase hasta la liberación y aprobación del producto terminado, estableciendo para ello especificaciones, análisis y reportes de análisis.

La OMS en el Informe 44 “Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos”, esta guía recomienda que debe realizarse los análisis de los principios activos y excipientes, como también de los productos terminados y demostrar que los resultados obtenidos sean aprobatorios y por lo tanto confiables (p. 2). Actualmente la industria farmacéutica nacional, que fabrica medicamentos, son guiadas por normas internacionales, para cumplir con los requerimientos tanto nacional e internacional, el cual lleva a su comercialización no solo local sino internacional.

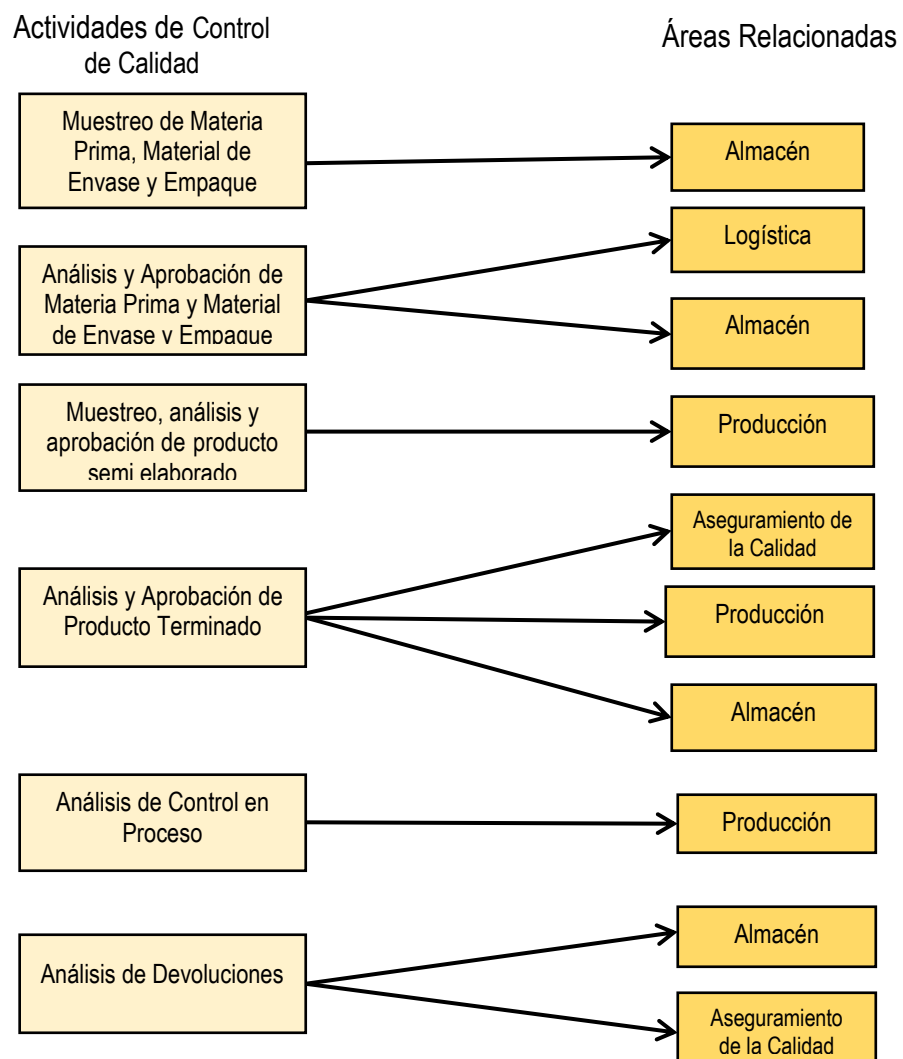
Las guías emitidas por la OMS y junto a ellas las farmacopeas: americana, británica, japonesa, tienen un papel importante pues han sido conciliados y armonizados por la International Conference of Harmonization (ICH), para lo cual ha descrito guías para consulta donde describe y da herramientas para fijar criterios de las exigencias de diferentes regiones (Estados Unidos, Europa y Japón) y sus regulaciones para el desarrollo de medicamentos para uso humano según Gali, et.al. (2015).

Esto compromete que la calidad sea constantemente verificada durante la fabricación, aplicando controles en procesos de mayor exigencia. Dentro del área de Control de Calidad para los análisis se consideran:

- © Criterios de aceptación para un resultado analítico
- © Ensayo de aptitud del sistema.
- © Ensayos de conformidad
- © Exactitud

Las características que debe cumplir un producto para asegurar su calidad son: Eficacia, Estabilidad, Identidad, Potencia, Pureza, Seguridad.

**Fig. N° 01.** Actividades de control de calidad y áreas relacionadas



### **2.2.2.Fabricación de tabletas**

Corresponde a una serie de operaciones, que incluye desde la dispensación de materia prima, granulación, mezcla, compresión, granel. Según USP 43 “La compresión de polvos es un proceso crítico en la fabricación de tabletas” (<1062>), por lo tanto, la calidad se presenta como un ente principal en el proceso de fabricación, que debe formar parte del producto en toda su cadena de producción. Según la Guía de la OMS Segunda parte (1998) en las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) recomienda que al mantener la calidad y cumplir con las especificaciones asignadas para cada producto a fabricar, se aseguraría que los procedimientos y las condiciones sean realizados de forma similar cada vez que se fabrique, para conseguir un proceso uniforme dándonos como resultado un producto de calidad.

#### **Proceso de fabricación**

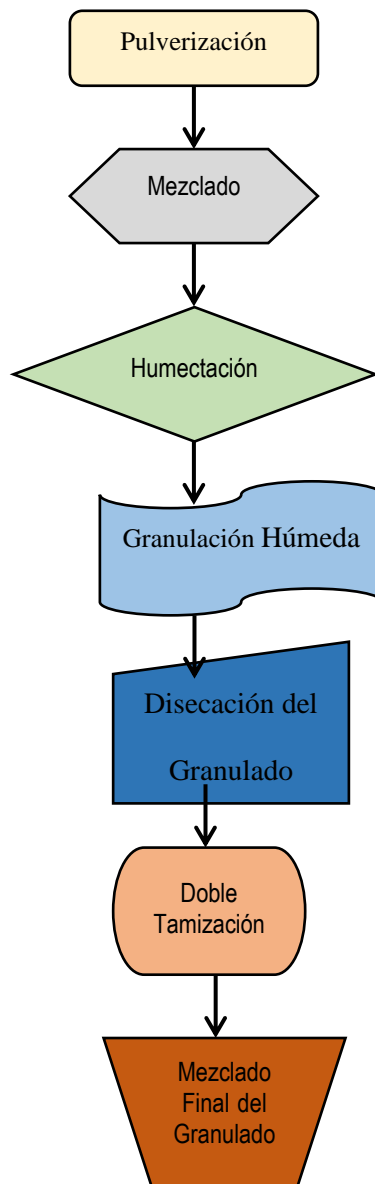
Para lograr la compresión de un polvo debemos fijar un conjunto de propiedades físicas y mecánicas determinados. La formulación de un producto debe evitar, por lo tanto, el principio activo, excipientes, aglutinantes, etc. deben ser compatibles.

Los principales métodos generales para obtener una mezcla y su posterior compresión son: granulación húmeda, granulación seca (compactación con rodillos o aglomeración) y compresión directa.

#### **Granulación húmeda**

Es la mezcla de polvo con un líquido de granulación, el cual da una formación de masa húmeda. El o los líquidos deben incorporarse lentamente y agitar con una espátula hasta total disolución de la solución aglutinante, luego se realiza el pulverizado del principio activo y tamizado de excipientes durante tiempo establecido para cada producto, según USP 43 este método se utiliza para fármacos de dosis bajas y para mejorar la disolución de fármacos hidrófobos con poca solubilidad (<1151>)

Fig. N°02. Flujo de Granulación Húmeda



**Fig. N°03.** Secadora de mangas Glatt



**Granulación seca:**

En la industria farmacéutica se le conoce también como pre -compresión, el cual consiste en compactar una mezcla de polvos entre rodillos a una presión elevada, dando como resultado unos tabletones, que luego serán nuevamente triturados y tamizados, generando posteriormente un granulado uniforme, al cual se agrega un lubricante y un desintegrante para la compresión. Este tipo de granulación mejora el flujo y las propiedades de fabricación sin necesidad de humectar durante su proceso.

**Fig. N°04.** Equipo molino Fitz Mill para granulación seca



**Compresión directa:**

Es la mezcla en seco del principio activo y excipientes, sin la generación de gránulos, permitiendo una fluidez y aumentando la adherencia de los polvos en la mezcla final, dando paso a la compresión.

**Reproceso:**

Si durante un proceso de fabricación o análisis los resultados se encuentran fuera de especificación (OOS por sus siglas en ingles), estos deben investigarse y documentarse de acuerdo con el procedimiento establecido. En la parte analítica de Control de Calidad se realizan reanálisis; La USP 43 menciona “los resultados de las muestras reanalizadas pueden usarse para reemplazar a los resultados de prueba originales únicamente si se demuestra con fundamentos basados en una investigación documentada que el resultado original es erróneo” (<1078>)

En la parte de producción, el reproceso debería ocurrir únicamente cuando se haya documentado y detectado que el excipiente puede fabricarse de tal manera. “En cualquier otro caso, se deberá cumplir con la guía de reelaboración” según USP 43 (<1078>)

### **2.2.3. Problemas Tecnológicos en la Fabricación de Tabletas**

- Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica, para su producción o fabricación entonces es necesario que posea características físicas importantes: buen flujo, compresibilidad y compactibilidad, como la mayoría de los excipientes no poseen estos atributos, se desarrollan tecnologías para obtener tabletas que cumplan las especificaciones asignadas. Un problema en la compresión de tabletas es en la etapa de mezcla, pues el secado sino es realizado cumpliendo los lineamientos especificados para el granulado, puede traer problemas en la etapa de compresión y por lo tanto defectos en las tabletas como: decapado y laminación, alta friabilidad, adhesión de los polvos a las superficies de los punzones o a la pared de la matriz, así como insuficiente resistencia mecánica para tolerar exigencias durante el procesamiento posterior, según USP 43 (<1062>).
- La mayoría de los granulados se pueden comprimir sin mayores problemas según las estadísticas hablan de un 70% pero el 30% de ellos, pueden formar verdaderos problemas en la compresión, según ICH Q8 (2009).
- Los factores críticos que pueden tener impacto en la calidad final de las tabletas deben ser establecidos y demostrados durante la validación realizada al proceso y luego controlados durante la vida útil del producto.
- La guía ICH Q8 en las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF)
- Para identificar los factores críticos de un proceso es necesario realizar un análisis prospectivo de riesgos con el objetivo de identificar aquellos factores de un proceso de fabricación que pueda afectar la calidad de un producto.

#### **2.2.4. Gestión de Riesgos de Calidad:**

Busca solucionar o prevenir problemas de calidad en las distintas fases de los productos (desarrollo, fabricación, distribución), usando para ello herramientas de calidad para determinar riesgos tanto en la evaluación como en la resolución.

La guía ICH Q9 describe cuatro elementos

1. Valoración de riesgos: con esta valoración se identifica los peligros y la evaluación de riesgos aunado a la exposición de peligros identificados.
2. Identificación de riesgo: para ello es necesario llevar una data de los que ayude a identificar peligros y con ello buscar la reducción del riesgo.
3. Análisis de riesgos: es el proceso cualitativo o cuantitativo, el cual consiste en la comunicación sobre los riesgos. Debe informarse el o los riesgos a las personas que puedan verse afectados.
4. Evaluación del riesgo: luego de obtener los resultados, se revisa los resultados de todo el proceso de análisis de riesgo y se utiliza los conocimientos y experiencia de los eventos.

#### **2.2.5. Excipientes:**

Son componentes de forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica, por lo tanto, su función es proveer de estabilidad, física y química o biológica al fármaco. Según Alpizar, et al (2010) los excipientes deben cumplir con las características, inertes, fáciles de adquirir sin sabor u olor y de un color compatible con el principio activo, que no debe interferir con la biodisponibilidad del fármaco.

Pero según Flores, (2012) dice que los excipientes se emplean para dar forma farmacéutica de características que se aseguran de dar una estabilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de una o varias sustancias activas y también brindar una adecuada preparación.



### **Diluyentes:**

Son sustancias con una función de relleno, utilizadas para lograr el volumen deseado de los fármacos, con un propósito que las tabletas tengan un tamaño correcto para la compresión. Sin embargo, en algunos casos puede haber un comportamiento físico diferente que puede influir en el proceso de fabricación, según Molina, et al (2007), en el mercado existen diferentes marcas de un mismo compuesto, las propiedades de los diferentes materiales deben ser químicamente similares sino totalmente idénticas, en especial si existen estándares en las farmacopeas para la identidad y pureza.

Entre las funciones más importantes que desempeñan los diluyentes se encuentra, su capacidad de dar mejores propiedades de fabricación como fluidez de polvos, fuerza de compactación de tabletas, formación de granulados húmedos o secos.

Ejemplos-

- Azúcares:
  - Lactosa
  - Manitol
  - Sorbitol
  - Sacarosa
  
- Sales inorgánicas:
  - Sales de calcio
  
- Polisacáridos
  - Principalmente celulosa

### **Aglutinantes:**

Los materiales más importantes de los aglutinantes se utilizan para impedir cualidades cohesivas a los polvos que integran el granulado, según Flores (2012) los aglutinantes aseguran que el comprimido permanezca intacto después de la compresión, también permite que los gránulos puedan adquirir el tamaño dureza.

Las propiedades generales de los aglutinantes es su elevada tensión superficial, se llega a formar una película fina y firme y elástica, si de repente la película es insuficiente y se produce un rompimiento de los gránulos al comprimir, pero si se incorpora demasiado la película se vuelve gruesa y el granulo se vuelve duro.

Ejemplos:

- Povidona k30
- Copolividona

### **Desintegrantes:**

Facilitan la desintegración o disgregación de la tableta en agua o en el jugo gástrico. con el único fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta se puede lograr mediante el aumento de la porosidad de la tableta, según Alpizar, et, al, (2010) es importante aclarar que la desintegración de las tabletas también influye otros parámetros y excipientes.

- Almidón y sus derivados
- Gomas
- Tensioactivos
- Alginatos
- celulosa microcristalina
- Croscarmelosa sódica
- Sodio Almidón Glicolato

## **Lubricantes:**

Según Franklin, (2015), por lo general los lubricantes se incorporan al final del mezclado y deben ser lo más fino posible, debido que a menor tamaño de partícula mayor es su eficacia, ya que se requiere cubrir al gránulo. El principal problema derivado de la utilización de agentes lubricantes está en la velocidad de disolución del principio activo.

Los lubricantes tensioactivos hidrófilos incorporados sobre gránulos hidrófobos aumentan la velocidad de disolución, mientras que sobre gránulos hidrófilos no la modifican.

Ejemplos:

- Insolubles en agua:
  - Estearatos metálicos
  - ácido esteárico
  - talco
  
- Solubles en agua
  - Lauril sulfato de sodio
  - Polietilenglicoles

## **Paracetamol**

Es un antipirético y analgésico eficaz que controla el dolor leve o moderado es también un antipirético y analgésico que puede controlar dolores fuertes o leves que origina la articulación, cefaleas neuralgia. y también procedimientos quirúrgicos, es seguro en procesos de fiebre.

Según Espinoza, (2017), es un medicamento analgésico puro, es decir no posee efecto antiinflamatorio, y son capaces de actuar a nivel de los centros del dolor en el sistema nervioso central que bloquea la señal del dolor, el paracetamol se presenta en tabletas de 500mg, este medicamento tiene la capacidad de bloquear la producción de prostaglandina.

### 2.2.6. Excipiente de producción:

- **Povidona K 90:** Viscasillas. A. (2008), dijo que la povidona se puede utilizar como disgregante y para favorecer la disolución de principios activos poco solubles y se puede usar en una gran variedad de formulaciones farmacéuticas, y en su mayoría en formas de dosificación sólidas, en formulación de comprimidos se emplean como aglutinante líquido (p.68,69).
- **Almidón de Maíz:** Según Zamora, N, (2021). el almidón es un polvo fino, inodoro e insípido, de color blanco. Que se compone de pequeños gránulos, También se utiliza para ajustar el volumen de las cápsulas, y dando una mejora al flujo del fármaco. (p33,34)
- **Celulosa Microcristalina:** Según Viscasillas ,A. (2008) Es uno de los diluyentes-aglutinantes más utilizados en compresión directa, que presenta excelentes propiedades como tal, y puede actuar también como a disgregante y aglutinante, de los diferentes excipientes de compresión directa existentes, la cual la celulosa microcristalina es uno de los que presenta mejor compresibilidad, debido a las características de las partículas microcristalinas que durante la compresión se disponen en capas horizontales unidas por puentes de hidrógeno que se establecen entre las moléculas. (p65)
- **Coscármelos Sódica:** Breña, M. (2005) dijo que puede ser usado como formulaciones farmacéuticas orales, y un desintegrante para cápsulas, tabletas y gránulos, y en las formulaciones para tabletas, croscarmelosa sódica podría ser usado tanto en compresión directa como en el proceso de granulación húmeda. Cuando es usada en granulación húmeda la croscarmelosa sódica es mejor agregarla al seco y al húmedo. (p,17)
- **Dióxido de Silicio Coloidal:** El deslizante que más se usa, por lo general en concentraciones del 1% o menos. Puede servir tanto de lubricante como de deslizante al mismo tiempo, es ampliamente usado en productos farmacéuticos, cosméticos y alimenticios. Su

pequeño tamaño de partícula y gran área superficial proporcionan su deseable característica de flujo con los cuales son usadas para mejorar el flujo del polvo seco en numerosos procesos.

- **Estearato de Magnesio:** Viscasillas, A. (2008), dijo que el estearato de magnesio es hidrófobo y la presencia excesiva puede hacer que retarde la disolución de los fármacos sólidos y disminuir la dureza de los comprimidos o aumentar la friabilidad de dichos fármacos. (p,71)
- **Alcohol Etilico 96°:** Es un insumo que se usa principalmente como disolvente a nivel de industria, para análisis en laboratorios, síntesis química, y en la formulación de productos farmacéuticos.
- **Agua Purificada:** El agua purificada se utiliza como excipiente en la producción de preparaciones no parenterales y en otras aplicaciones farmacéuticas, como la limpieza de componentes y equipos no parenterales en contacto con productos. A no ser que especificado de otra manera, el agua purificada también debe usarse como la calidad mínima del agua para todas las pruebas y ensayos en los que el "agua" es indicado.

### 2.2.7. Densidad Aparente y Densidad por Asentamiento de los polvos

- **Densidad Aparente:** Es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen, incluida la contribución del volumen del espacio vacío entre las partículas y, en consecuencia, la densidad aparente depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de la distribución espacial de las partículas en el lecho de polvo, según USP 42 (<6892>)
- **Densidad por asentamiento:** Es la densidad aparente aumentada, y se obtiene golpeando mecánicamente una probeta o un recipiente de medición graduado que contenga una muestra de polvo, según USP 42 (<6894>)

## **2.3. Marco Teórico**

## **2.4. Indicadores de producción**

Las industrias farmacéuticas precisan evaluar, analizar y realizar un seguimiento de sus procesos productivos con el fin de saber si están cumpliendo los objetivos que se habían marcado previamente. Los datos o conjuntos de datos con los que se realizan estos seguimientos se conocen como indicadores de producción. Las empresas los utilizan para mejorar su productividad.

### **Indicadores De Producción**

Son aquellas variables que ayudan a las empresas a identificar defectos o procedimientos erróneos a la hora de elaborar un producto u ofrecer un servicio a los clientes. Gracias a ellos, se puede conocer la eficiencia tanto de los recursos humanos como de los materiales que se utilizan en cada proyecto o en el conjunto de la empresa.

### **Uso de indicadores de producción**

Estas métricas son la base sobre la cual se controlan los procesos de mejora continua en la fabricación. De esta manera, los responsables de las empresas pueden hacer una monitorización, para así saber si se están cumpliendo las metas que las acerquen al objetivo final. Ello también les permitirá tomar decisiones de manera más ágil y efectiva.

### **Parámetros de un indicador de producción**

Para poder definir un indicador, es necesario incluir y dejar claros varios parámetros:

- Definición concreta de lo que se está midiendo.
- La fórmula que se utilizará para obtener los datos (ratio).
- Especificar las unidades en que se está midiendo.
- Las actividades o procesos a las cuales está asociado dicho KPI.

## **2.5. Indicadores más utilizados**

Las industrias farmacéuticas pueden lograr buenos resultados, si aplican una serie de indicadores de producción para poder realizar las mediciones, y concluir si la cadena de producción está funcionando al máximo rendimiento. Algunos de los más utilizados:

### **Coste medio de la orden de compra**

Este indicador informa sobre la media de los costes de los aprovisionamientos, dividiendo los pagos totales entre las órdenes de compra emitidas.

### **Cumplimiento de plazos**

Es un porcentaje que indica cuántos de los pedidos se han recibido en el plazo correspondiente.

### **Envíos urgentes o no planificados**

Es importante saber qué envíos de los que se realizan no han sido planificados previamente o cuáles se han tenido que pedir de manera urgente por quedar sin aprovisionamiento. El resultado de este cálculo es un porcentaje.

### **Rotura del stock**

En este indicador se mide el tiempo en el que la cadena está parada porque se han roto las materias primas con las que se fabrican los productos.

### **Stock de materias primas**

Es el resultado de sumar el inventario de materias primas con el que se inicia el proceso y el que resulta al final. El resultado se divide entre 2.

### **La rotación del inventario del producto terminado**

Este es el indicador que se debe tener en cuenta para conocer si se fabrican el número de piezas concretas. Es el resultado de la división entre productos vendidos y el *stock* medio de los productos ya finalizados.

### **La rotación del inventario de materias primas**

Es el índice que informa de la relación entre el coste de los productos que se han vendido y el *stock* medio de materias primas.

### **Error en la previsión de la demanda**

Gracias a este indicador se sabe cuál es el fallo entre lo que se ha previsto y la demanda real. Mediante el forecast de ventas se pretende estimar el nivel de ventas para un determinado periodo, así es importante observar, posteriormente, si estamos realizando las previsiones correctamente o no.

## **2.6. Coste medio de la gestión de pedidos**

Informa sobre cuánto cuesta gestionar cada pedido, pudiendo así sumarlo al PVP.

### **Lead time**

El *lead time* o plazo de aprovisionamiento es el tiempo que pasa entre que se inicia el proceso de producción hasta que se finaliza. Por lo general, dentro de este plazo también se incluye el tiempo que se tarda en entregar cada pedido a un cliente.

### **El porcentaje de gasto en materias primas**

Esta es la medida por la que se sabe cuánto se gasta en materias primas.

### **Plazo de pago**

Este es un índice muy válido para el departamento de administración, porque con él pueden prever cuánto tiempo pasará desde que se emita una factura hasta que se cobre.

### **Mejora de la productividad**

Todas las empresas buscan la mejora de la productividad y el uso de estas mediciones es la mejor manera de poder ver dónde fallan los procesos. Así, se podrá poner solución a los problemas. Esto se traduce en una toma de decisiones mucho más acertada y ágil, que a la postre es la forma de obtener los mayores beneficios.

Para realizar estas mediciones, es necesario contar con un software de gestión específico para la industria en la que se trabaje. De otra manera, el proceso sería tan sumamente laborioso que los beneficios de los indicadores de producción desaparecerían, puesto que se necesitaría el tiempo de varias personas para realizar el trabajo, apartándolos de su tarea principal.



## **2.7. Hipótesis**

### **2.7.1. Hipótesis general**

La innovación del proceso de la formulación y fabricación se pueden optimizar la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas

### **2.7.2. Hipótesis nula**

La innovación en el diseño de la formulación y proceso de fabricación no se pueden optimizar para la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas

## 2.8. Operacionalización de variables e indicadores

Tabla N°1. Operacionalización de variables

| Variable  | Definición conceptual   | Dimensión                                    | Indicador                 |
|---|---|--|---------------------------|
| Variable dependiente<br>Optimización de la productividad de acetaminofén 500mg tabletas | Optimización<br>En términos generales, se refiere a la capacidad de hacer o resolver alguna cosa de la manera más eficiente posible y, en el mejor de los casos, utilizando la menor cantidad de recursos.                                      | Optimización de la productividad             | Ingreso por empleado      |
|   |   |  | Productividad por equipos |
|   |   |  | Margen de utilidad        |
|   |   |  | Utilidad neta             |
| Variable Independiente<br>Innovación del proceso de fabricación                         | Control en proceso:<br>El término innovación refiere a aquel cambio que introduce alguna novedad o varias en un ámbito, un contexto o producto.<br>El proceso de innovación consiste en la transformación de una idea a un producto o servicio. | Proceso de fabricación de granulación húmeda | Humedad                   |
|   |   |  | Desintegración            |
|   |   |  | Fuerza de ruptura         |
|   |   |  | Friabilidad               |
|   |   |  | Peso promedio             |
|   |   |  | Actitud del personal      |

## **Capítulo III:**

### **METODOLOGÍA**

#### **3.1. Tipo y nivel de investigación**

Siendo el objetivo, la innovación de un proceso de fabricación de paracetamol, tabletas por 500 mg, iniciamos la parte experimental a partir de la revisión previa de los resultados de protocolos analíticos de lotes del mismo producto, antes fabricados, recopilándose información sobre resultados analíticos no conformes del producto seleccionado como casos de estudios para determinar el origen del error, detectar operaciones unitarias, actitud del trabajador frente al cumplimiento estricto del protocolo de fabricación

De esta manera la compilación de datos, discusión del caso, posibles factores intervinientes, sirvió de base para adquirir elementos de juicio que sustentaran las decisiones a tomar para el rediseño del proceso productivo. Se diseñarán y evaluarán cuatro formulaciones de paracetamol, tabletas por 500 mg, realizándose los siguientes estudios experimentales:

#### **3.2. Descripción del método y diseño**

##### **Diseño de las formulaciones con variaciones cualitativa y cuantitativa:**

- Se lleva a cabo los 3 lotes pilotos, indicando en cada uno de los lotes la cantidad de materia prima, dos de ellos se encuentran con la misma cantidad de materia prima pero ya en el primer lote se puede ajustar el peso de acuerdo con la potencia real del proceso.
- Para el segundo lote que llevan las mismas cantidades de materia prima no se puede realizar ajustes en el peso.
- En el tercer lote se puede visualizar lo siguiente que hay una variación de peso tanto en el principio activo como en los excipientes y se nota una gran diferencia a los dos lotes primeros.
- Se puede verificar que Cada 650 mg contiene:
- acetaminofén 0,500g, pero para 260 Kg de Granel se requiere 200,000 kg.
- Sobredosificación 5%

|   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| <b>DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN OPERACIONES TÉCNICAS</b>        |  | <b>PE. A1001600.02</b> |
| <b>PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA</b> |  |                        |
| <b>Proyecto</b>   | <b>OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION</b> |                        |
| <b>Producto</b>   | <b>ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS</b>            |                        |

### 3.3. Población y muestra

#### 1. Objetivo.

- Definir el Plan de Escalonamiento del nuevo proceso optimizado del producto de referencia, detallando los pasos y puntos importantes previos y posteriores para garantizar un correcto escalonamiento del nuevo proceso optimizado del Producto Semielaborado Acetaminofén 500 mg Tabletas.
- Caracterizar el Proceso de Manufactura, mediante la definición de los rangos Normales de Operación de los Parámetros del Proceso y los Criterios de Aceptación de los Atributos Críticos de Calidad del nuevo proceso optimizado.
- Establecer el plan de muestreo y de Análisis a realizar en el(los) Piloto(s) Industriales de Escalonamiento.

#### 2. Alcance.

- Aplica desde las operaciones de manufactura inmediatamente posteriores a la dispensación de las materias primas hasta incluso el envasado primario correspondiente.
- Aplica al proceso descrito en la Guía de Fabricación del Piloto Industrial que a continuación se detalla:

| <b>Guía de Fabricación</b> | <b>Versión</b> | <b>Fecha de Emisión</b> |
|----------------------------|----------------|-------------------------|
| PILOTO                     | 02             | Octubre 2019            |

- Aplica al proceso descrito en el sistema informático de Empresa Farmacéutica.

|  |   |                 |
|--|---|-----------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN OPERACIONES TÉCNICAS        |   | PE. A1001600.02 |
| PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                 |
| Proyecto   | OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION |                 |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS            |                 |

Tabla N°02. Código y el semielaborado.

| Código de Semielaborado | Semielaborado                |
|-------------------------|------------------------------|
| A1001600                | Acetaminofén 500 mg tabletas |

### 3. Definiciones

**Escalonamiento:** Proceso de adecuación por el cual se transfiere una formula o proceso nuevo sea por reformulación u optimización, desde una escala pequeña (I&D) a escala industrial.

**Piloto o Lote de Escalonamiento:** Lote a escala industrial que se procesa con los recursos de Planta de Producción: Equipos y personal, que sirve para evaluar y estudiar la transferencia de un nuevo producto o proceso. Sirve para definir los parámetros del proceso y los atributos de calidad del proceso.

### 4. Responsabilidades

Tabla N°03. Áreas de responsabilidades con su respectivo código.

| ÁREA                                    | CÓDIGO |
|---|--------|
| Jefe de Operaciones Técnicas            | JOT    |
| Gerente de Producción                   | GPR    |
| Jefatura de Producción                  | JP     |
| Jefatura de Aseguramiento de la Calidad | JAC    |
| Jefatura de Validaciones                | VAL    |
| Gerente de Control de calidad           | GCC    |

|   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| <b>DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN OPERACIONES TÉCNICAS</b>        |  | <b>PE. A1001600.02</b> |
| <b>PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA</b> |  |                        |
| <b>Proyecto</b>   | <b>OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION</b> |                        |
| <b>Producto</b>   | <b>ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS</b>            |                        |

### 3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

#### Actividades Preliminares y Documentarias.

**Tabla N°04.** Lista de actividades preliminares y documentarias

| N.º | Tareas  | JP | JOT | GPR | JAC | VAL | GCC |
|-----|---|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1   | Fabricación y evaluación de pilotos a escala de laboratorio   |    | X   |     |     |     |     |
| 2   | Definir y revisar la Guía de Manufactura del lote piloto industrial   | X  | X   | X   | X   |     |     |
| 3   | Establecer criterios de aceptación, responsabilidades, procedimiento y condiciones para el escalamiento del proceso de manufactura. |    | X   | X   |     |     |     |
| 4   | Elaborar el Protocolo de Escalamiento del Proceso de Manufactura (Piloto Industrial)  |    | X   |     |     |     |     |
| 5   | Revisar y autorizar el Protocolo de Escalamiento del Proceso de Manufactura   | X  |     | X   | X   | X   | X   |

### 4.1. Proceso de Manufactura

**Tabla N°05.** Lista de temas en el proceso de manufactura

| N.º | Tareas  | GPR | JP | JOT | JAC | VAL | GCC |
|-----|---|-----|----|-----|-----|-----|-----|
| 1   | Capacitar al personal en las operaciones indicadas en la Guía de Monitoreo. |     |    | X   |     |     |     |
| 2   | Programar los lotes pilotos industriales de evaluación.                     |     | X  | X   |     |     |     |
| 3   | Conducir el escalamiento de manufactura y ejecutar las pruebas requeridas.  |     | X  | X   |     |     |     |
| 4   | Gestionar la realización de los análisis físicoquímicos requeridos.         |     |    |     |     |     | X   |
| 5   | Compilar y evaluar los resultados obtenidos y documentar.                   |     |    | X   |     |     |     |
| 6   | Emitir el Reporte Final de Escalonamiento de Proceso.                       |     |    | X   |     |     |     |
| 7   | Revisar y aprobar el Reporte Final de Escalonamiento de Manufactura.        | X   | X  | X   | X   | X   |     |

|  |   |                 |
|--|---|-----------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN OPERACIONES TÉCNICAS        |   | PE. A1001600.02 |
| PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                 |
| Proyecto   | OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION |                 |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS            |                 |

### 3.5. Técnicas de procesamiento y análisis de datos

#### GENERALIDADES DEL PROYECTO DE OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO

**Objetivo:** En el proyecto de Optimización se buscará:

Mejorar las características del Granulado para facilitar y mejorar la compresión, mejorando su fluidez, compresibilidad y definiendo la humedad requerida en las etapas de secado y tamizado para garantizar un flujo normal el proceso.

Mantener o mejorar los niveles de calidad de la Disolución, Uniformidad y Dosaje Producto Terminado.

**Ajustes propuestos:** Se realizarán ensayos con los siguientes ajustes:

Mejorar el Orden de Adición de los ingredientes:

Incorporar el Dióxido de Silicio Coloidal

Utilizar Celulosa microcristalina de grado 102 para incorporarlo en la fase externas del granulado.

Afinar el rango de humedad del granulado luego del secado, el tamizado y la mezcla final.

Dividir la Croscarmelosa para que el 50% fuera incorporado en la fase interna o intra granular y el otro 50% en la fase externa o extra granular.

**Acciones Previas:**

Se realizaron ensayos y 3 pilotos a escala pequeña en el Laboratorio de I&D, cuya variación fue la humedad del granulado seco. De los valores obtenidos en estos ensayos se propone que el rango de humedad en la etapa de secado sea de 3,5% a 5,0%.

Se realizaron pruebas para la caracterización de las etapas de fabricación.

Se analizaron las tabletas de estos pilotos de pequeña escala obteniéndose buenos resultados de Disolución

|   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| <b>DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN OPERACIONES TÉCNICAS</b>        |  | <b>PE. A1001600.02</b> |
| <b>PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA</b> |  |                        |
| <b>Proyecto</b>   | <b>OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION</b> |                        |
| <b>Producto</b>   | <b>ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS</b>            |                        |

## **ESCALONAMIENTO DEL PROCESO OPTIMIZADO DE MANUFACTURA**

### **Consideraciones Previas Y Posteriores Al Escalonamiento**

El presente escalonamiento será desarrollado evaluando 1 piloto industrial o más, lo cual implicará la realización de las siguientes actividades:

- (1) Elaboración del Reporte de Caracterización Preliminar del Proceso de fabricación de Granel en base Ensayos Previamente realizados.
- (2) Elaboración y aprobación de la Guía de Fabricación del Piloto Industrial de Escalonamiento.
- (3) Elaboración y aprobación del Presente Protocolo de Escalamiento
- (4) Escalamiento: Fabricación de 1 o más Pilotos Industriales, según sea el caso.
- (5) Reporte de Escalamiento del Proceso y Dictamen para el piloto industrial evaluado, o más lotes primarios según sea el caso.
- (6) Elaboración del Reporte de Caracterización Final del Proceso de manufactura del Producto.
- (7) Elaboración y aprobación de la Guía de Fabricación del Lotes Comerciales.



|   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| <b>DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN OPERACIONES TÉCNICAS</b>        |  | <b>PE. A1001600.02</b> |
| <b>PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA</b> |  |                        |
| <b>Proyecto</b>   | <b>OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION</b> |                        |
| <b>Producto</b>   | <b>ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS</b>            |                        |

## **Plan de Escalonamiento**

### **Reporte De Caracterización Preliminar.**

Operaciones Técnicas elaborara el Reporte de Caracterización Preliminar del proceso de Manufactura del Producto considerando la optimización aplicada.

Este reporte se basa en la revisión y análisis de los resultados obtenidos en el Piloto pequeña escala fabricado en I&D.

Solo abarcará hasta el Proceso de Fabricación de Semielaborado: Granulado, Secado, Mezclado y Compresión. No incluirá el Proceso de Envasado ni Acondicionado.

### **Guía De Fabricación Del Piloto Industrial De Escalonamiento**

Operaciones Técnicas elaborará las Guías de Fabricación del (os) Piloto(s) Industrial (es), basándose en la revisión y análisis de los resultados obtenidos en el Piloto de pequeña escala fabricado en I&D y considerando el reporte de caracterización preliminar y los Equipos de Producción.

La Guía de Fabricación del Primer Piloto Industrial se basará en el reporte de caracterización Preliminar explicado en el punto anterior; sin embargo, las guías de fabricación de los pilotos adicionales se basarán en las observaciones y sugerencias tomadas de los pilotos anteriores.

Dada la naturaleza y considerando los objetivos del proyecto de escalonamiento, las Guías de Fabricación de los Pilotos industriales de escalonamiento servirán para orientar los pasos a seguir, no debe tomarse como un procedimiento rígido a cumplir. Durante la fabricación se puede dar el caso que algunos pasos o detalles no se cumplan a cabalidad o que las instrucciones estén muy ambiguas, por lo que se considerará permisibles realizar correcciones o variaciones a los pasos indicados y

|   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| <b>DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN OPERACIONES TÉCNICAS</b>        |  | <b>PE. A1001600.02</b> |
| <b>PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA</b> |  |                        |
| <b>Proyecto</b>   | <b>OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION</b> |                        |
| <b>Producto</b>   | <b>ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS</b>            |                        |

cualquier corrección y observación deberá ser registrada manualmente en la misma guía y firmada por quien la realiza o detecta.

Estas correcciones servirán para mejorar la Guía en sí y el mismo proceso de fabricación.

La Guía de Fabricación del Piloto Industrial debe ser revisado por el jefe de Producción y jefe de Aseguramiento de la Calidad y se Aprobara por Gerencia de Producción y Gerencia de Aseguramiento de la Calidad.

Protocolo De Escalonamiento De La Optimización Del Proceso De Fabricación.

El presente protocolo se prepara previo a la fabricación y define el Plan de Escalonamiento, indicando las etapas y los controles necesarios en cada una de ellas, para así poder definir los Rangos Normales de Operación de los Parámetros del Procesos, así como los Criterios de Aceptación de los Atributos de la Calidad de Cada etapa del proceso.

### **Fabricación Del Semielaborado De Pilotos Industriales**

En principio se fabricará un Piloto Industrial de 100 000 tabletas con personas de producción, utilizando la primera guía de fabricación del Piloto Industrial. El Proceso de Fabricación será supervisado por Operaciones Técnicas y contar con el apoyo del jefe de Producción y de Investigación y Desarrollo.

En caso el primer piloto industrial se considere insuficiente para definir el proceso, ya sea por cualquier motivo, se podrá solicitar la programación de otro piloto industrial hasta un máximo de 3 pilotos. Será indicada en el Reporte de Escalamiento del(os) Piloto(s) Industrial(es).

|  |   |                 |
|--|---|-----------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN OPERACIONES TÉCNICAS        |   | PE. A1001600.02 |
| PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                 |
| Proyecto   | OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION |                 |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS            |                 |

**Muestreo y análisis del producto en proceso**

Se realizará la toma de muestra y los análisis según el Plan de Muestreo y Análisis siguiente:

**Tabla N°06.** Etapas y puntos de muestreo por segmento.

| Etapa           | Puntos de muestra por segmento  | Cantidad de muestra por segmento | Contramuestras            |
|-----------------|---|----------------------------------|---------------------------|
| <b>Secado</b>   | 1 punto tomado representativamente de la carga de la tolva, previamente tamizado por el molino Tornado. | 3,5g                             | ----                      |
|                 | 3 puntos distribuidos uniformemente durante la descarga del granel.                                     | 3,5g                             | ----                      |
| <b>Tamizado</b> | Pool durante el proceso (I + M + F)   | 20,0 g                           | ----                      |
|                 | 3 puntos distribuidos durante la descarga del granel  | 3,5g                             | 100,0 g                   |
| <b>Mezcla</b>   | Pool durante el proceso (I + M + F)   | 20,0 g                           | (50g aprox. por segmento) |
|                 | <b>Final</b> Pool durante la descarga del Granel (I + M + F)  | 100g                             |                           |
|                 | Pool durante la descarga del Granel (I + M + F)   | 100g                             | 50g (Pool I+M+F)          |

|  |   |                 |
|--|---|-----------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN OPERACIONES TÉCNICAS        |   | PE. A1001600.02 |
| PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                 |
| Proyecto   | OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION |                 |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS            |                 |

**Tabla N°07.** Aspecto respecto a la compresión de las tabletas.

| Aspecto           |                           | 1 vez  |                          |                          |
|-------------------|---------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| <b>Compresión</b> | Peso                      | 3 veces x 20 Tab.                                  | 60 tabletas              |                          |
|                   | Espesor                   | 1 vez x 10 Tab.                                    | 30 tabletas por segmento |                          |
|                   | Dureza                    | 3 veces x 20 Tab.                                  | 30 tabletas por segmento |                          |
|                   | Friabilidad               | 1 vez x 25 Tab.                                    | 25 tabletas              |                          |
|                   | Desintegración            | 1 vez x 6 Tab.                                     | 6 tabletas               |                          |
|                   | Humedad                   | 1 vez  | 4 tabletas               |                          |
|                   | Disolución<br>(I + M + F) | (I + M + F) 3 Veces x 12<br>Tabletas por segmento. | 36 tabletas              | 20 tabletas por segmento |
|                   | Valoración<br>(I + M + F) | (I + M + F) 3 Veces x 10<br>Tabletas por segmento. | 30 tabletas              | 10 tabletas por segmento |

|   |                         |  |             |                          |
|---|-------------------------|--|-------------|--------------------------|
| Producto Terminado<br>(Envasado primario) | Valoración Acetaminofén | Pool durante el Proceso<br>1 vez x 10 Tab. | 90 tabletas | 30 tabletas por segmento |
|---|-------------------------|--|-------------|--------------------------|

|   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| <b>DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN OPERACIONES TÉCNICAS</b>        |  | <b>PE. A1001600.02</b> |
| <b>PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA</b> |  |                        |
| <b>Proyecto</b>   | <b>OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION</b> |                        |
| <b>Producto</b>   | <b>ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS</b>            |                        |

### **Envasado y rotulado de las muestras para los análisis**

De cada piloto fabricado y tableado solo se envasará una parte del total para los Análisis respectivos y para los estudios de estabilidad acelerada. El envasado se realizará con el siguiente material:

Mínimo 1500 unidades en Cromopel (Cantidad Aproximada Mínima).

Una vez envasadas las muestras se deberá rotular el Nombre del Semielaborado y Número del Piloto y el material de envase.

El resto del Granel permanecerá en el Almacén de Productos en Proceso, hasta terminar el estudio de estabilidad acelerada.

Asimismo, se evaluará la factibilidad de envasar una parte del granel (Mínimo 1500 tabletas) en PVC del último piloto industrial de escalonamiento, utilizando en lo posible las blisteras Jiangnan (1 o 2 con precorte).

### **Análisis y estudios de estabilidad del producto envasado**

Las muestras envasadas serán sometidas a:

Análisis Físicoquímico según el Protocolo de Análisis del Producto terminado.

- a. Estudio de Estabilidad Acelerada, Intermedia y a Largo plazo. Contemplándose para ello, la alternativa de Zona II y Zona IV, según evaluación de Control de Calidad. Estos estudios también se solicitarán entregando las muestras rotuladas y las solicitudes de Análisis respectivas.

|   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| <b>DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN OPERACIONES TÉCNICAS</b>        |  | <b>PE. A1001600.02</b> |
| <b>PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA</b> |  |                        |
| <b>Proyecto</b>   | <b>OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION</b> |                        |
| <b>Producto</b>   | <b>ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS</b>            |                        |

### **Reporte de Escalonamiento**

Al término de la evaluación de cada Piloto Industrial se emitirá un Reporte de Escalonamiento que será codificado de la siguiente manera: RE. A1001600.01.00. Los penúltimos dígitos "01" corresponden al número de piloto (primero o segundo, etc.) y los dos últimos digito "00" corresponderán a la versión.

El Presente Protocolo de Escalonamiento de la Optimización del proceso de fabricación del producto Acetaminofén 500 mg Tabletas aplicará a partir del primer piloto industrial de este producto.

El Reporte de Escalamiento deberá incluir entre otros detalles:

- Observaciones de la supervisión de las etapas de fabricación.
- Recomendaciones y sugerencias para lotes futuros.
- Restricciones o problemas encontrados
- Resultados de las pruebas realizadas, tanto de caracterización como de Análisis.
- Dictamen

### **Caracterización final del proceso de manufactura**

El estudio de los parámetros críticos del Proceso y los Atributos Críticos de la calidad se basarán en el Reporte de Caracterización Preliminar. Los Rangos Normales de Operación de los Parámetros Críticos de Control y los Criterios de Aceptación de los Atributos Críticos de Calidad serán definidos en base a la Observación directa del Proceso de Manufactura y con los resultados obtenidos de las pruebas realizadas.

|   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| <b>DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN OPERACIONES TÉCNICAS</b>        |  | <b>PE. A1001600.02</b> |
| <b>PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA</b> |  |                        |
| <b>Proyecto</b>   | <b>OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION</b> |                        |
| <b>Producto</b>   | <b>ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS</b>            |                        |

En este reporte de caracterización ya se incluirá el Proceso de Envasado, el cual se basará en la observación del proceso de un producto similar. Dado que la Solicitud de Reactivación de Formula solo es por Cromopel, se caracterizará el proceso realizado en la Sacheteadora. El resultado será la emisión del Nuevo reporte Final de Caracterización del Proceso, que servirá de base para la elaboración del Guía de Fabricación y Acondicionado de Lotes Comerciales.

### **Control de cambio**

Versión 02:

1. Modificación del Plan de Muestreo y Análisis para el tercer piloto en los siguientes puntos:
  - Inclusión del Disolución y Dosaje en Inicio, Medio y Final de la Compresión.
  - Eliminación de las muestras de estudio de dureza. (por que ya se hizo en piloto anterior).
  - Muestreo de humedad del tamizado en Inicio, Medio y Final.
2. Inclusión de Validaciones en Aprobación del Protocolo.
3. Modificaciones que se aplicarán al Proceso del tercer piloto, de acuerdo con las recomendaciones del Segundo Reporte de Escalamiento. Consideraciones principales:
  - No compensación del peso del Principio activo.
  - Inclusión de la alternativa de pre secado en caso se observe un granulado húmedo ligeramente sobre amasado.
  - Ajuste en las especificaciones de Humedad del Secado, Tamizado y Mezcla Final.
  - Inclusión de aireación luego del secado.
  - Espera de 5 horas entre la finalización de la fabricación y el inicio a compresión.

|   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| <b>DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br/>OPERACIONES TÉCNICAS</b>    |  | <b>PE. A1001600.02</b> |
| <b>PROTOCOLO DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA</b> |  |                        |
| <b>Proyecto</b>   | <b>OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION</b> |                        |
| <b>Producto</b>   | <b>ACETAMINOFEN 500 MG TABLETAS</b>            |                        |

**Tabla N°08.** Modificación del Plan de Muestreo y Análisis

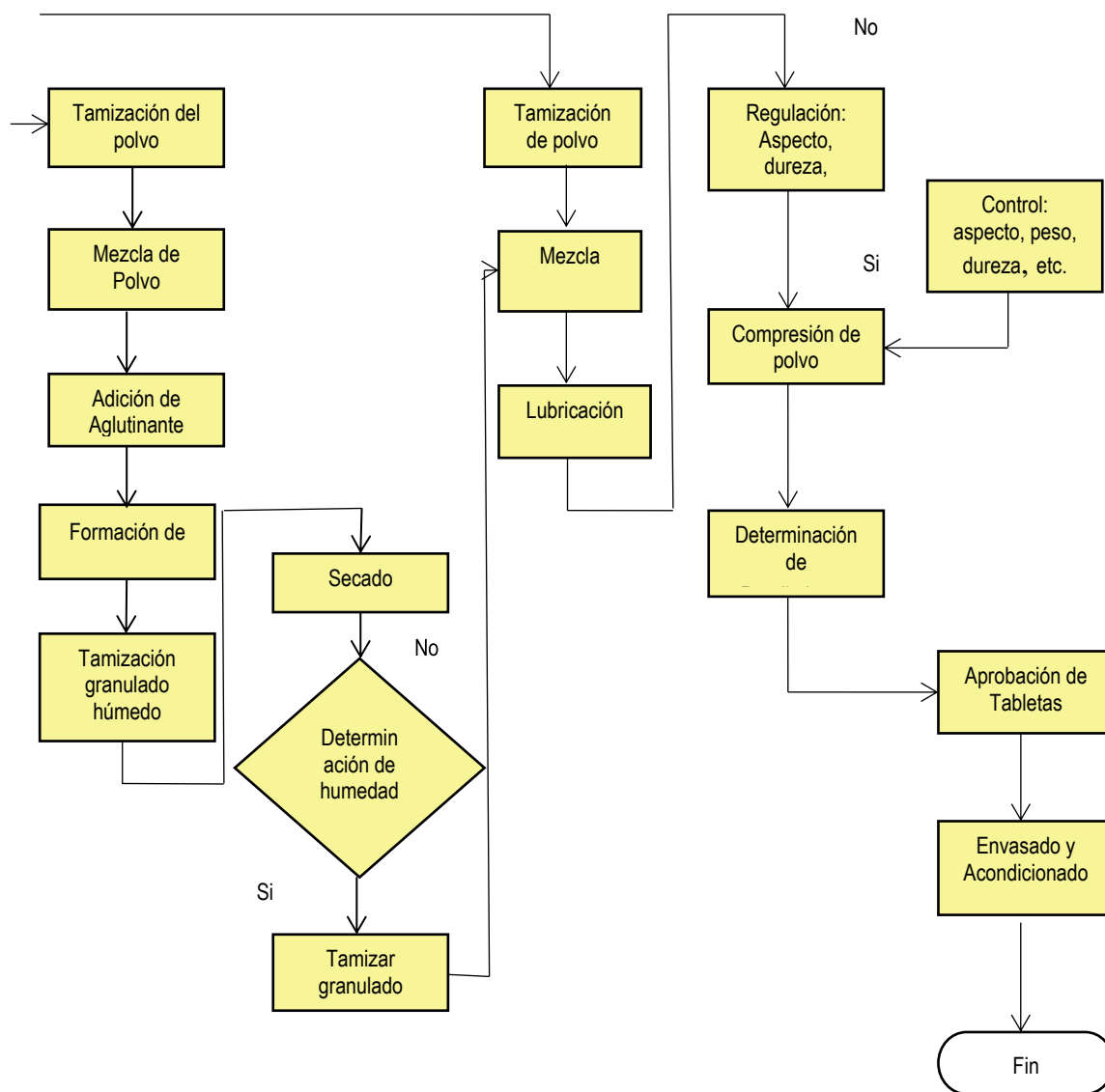
| Versión | Reemplaza a: | Fecha de Emisión | Razón del cambio  |
|---------|--------------|------------------|---|
| 01      | -----        | 2019.10.10       | Se modifica Plan de Muestreo y Análisis. adecuado a POE en los siguientes puntos:<br><br>-Inclusión del estudio de dureza en la etapa de compresión.<br><br>-Inclusión de Uniformidad de contenido en el producto terminado |
| 02      | V 01         | 2019.10.18       | Control de cambio para optimización del proceso de fabricación.   |



### Diagrama de Flujo del Proceso de Manufactura Piloto N°1

| Granulación | Secado | Mezcla | Compresión | Controles en Proceso | Acondicionado |
|-------------|--------|--------|------------|----------------------|---------------|
|-------------|--------|--------|------------|----------------------|---------------|

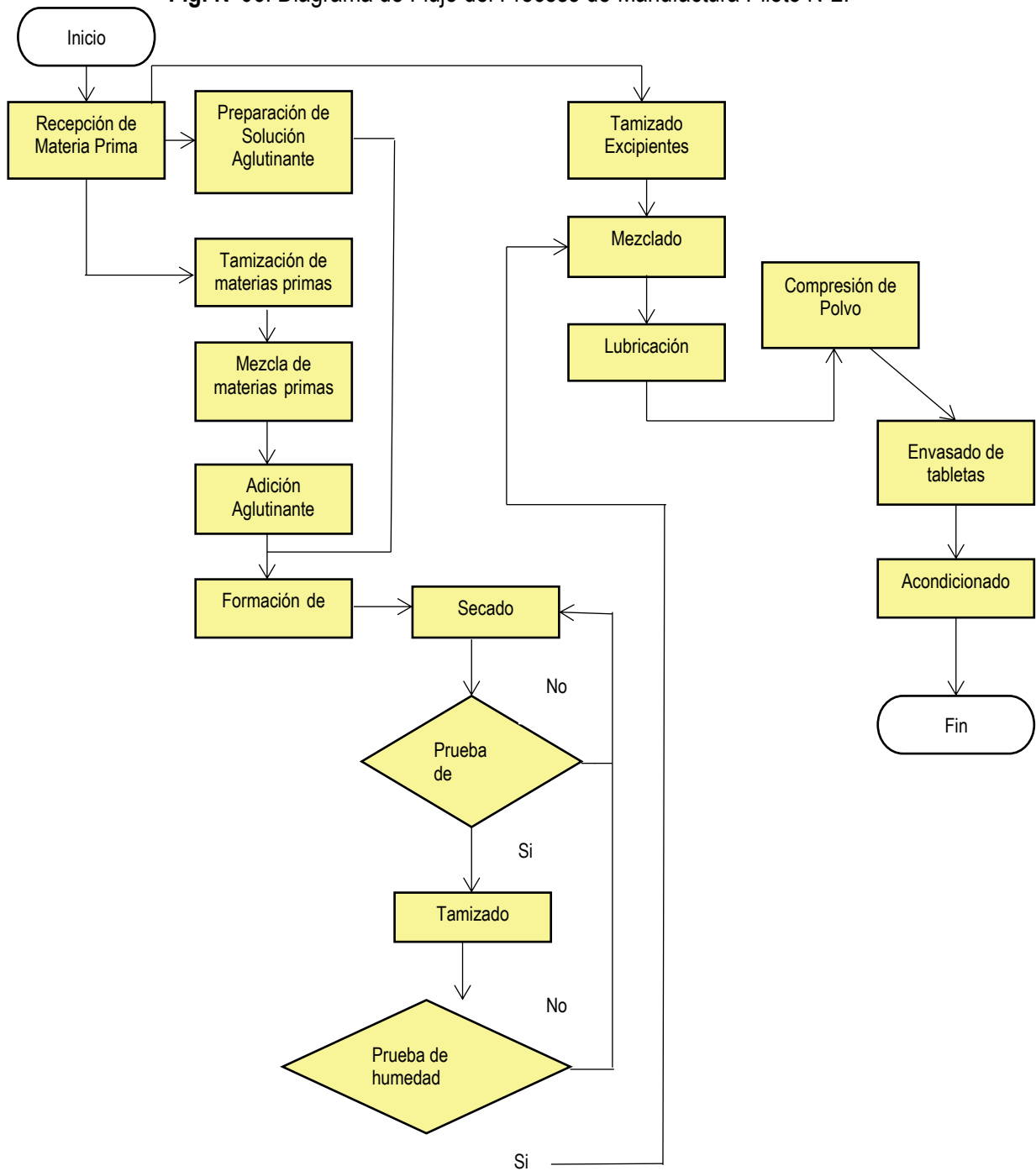
Fig. N°05. Diagrama de Flujo del Proceso de Manufactura Piloto N°1



## Diagrama de Flujo del Proceso de Manufactura Piloto N°2

| Dispensación           | Granulación                                  | Secado                        | Mezcla                 | Compresión               | Acondicio-<br>nado  |
|------------------------|--|-------------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------|
| Balanza Mettler Toledo | Granuladora Turbo mezclador MIC P 100 Comasa | Secador de Lecho Fluido Glatt | Mezcladora en V Imulsa | Tableteadora Clit I o II | Sacheteadora Uhlman |

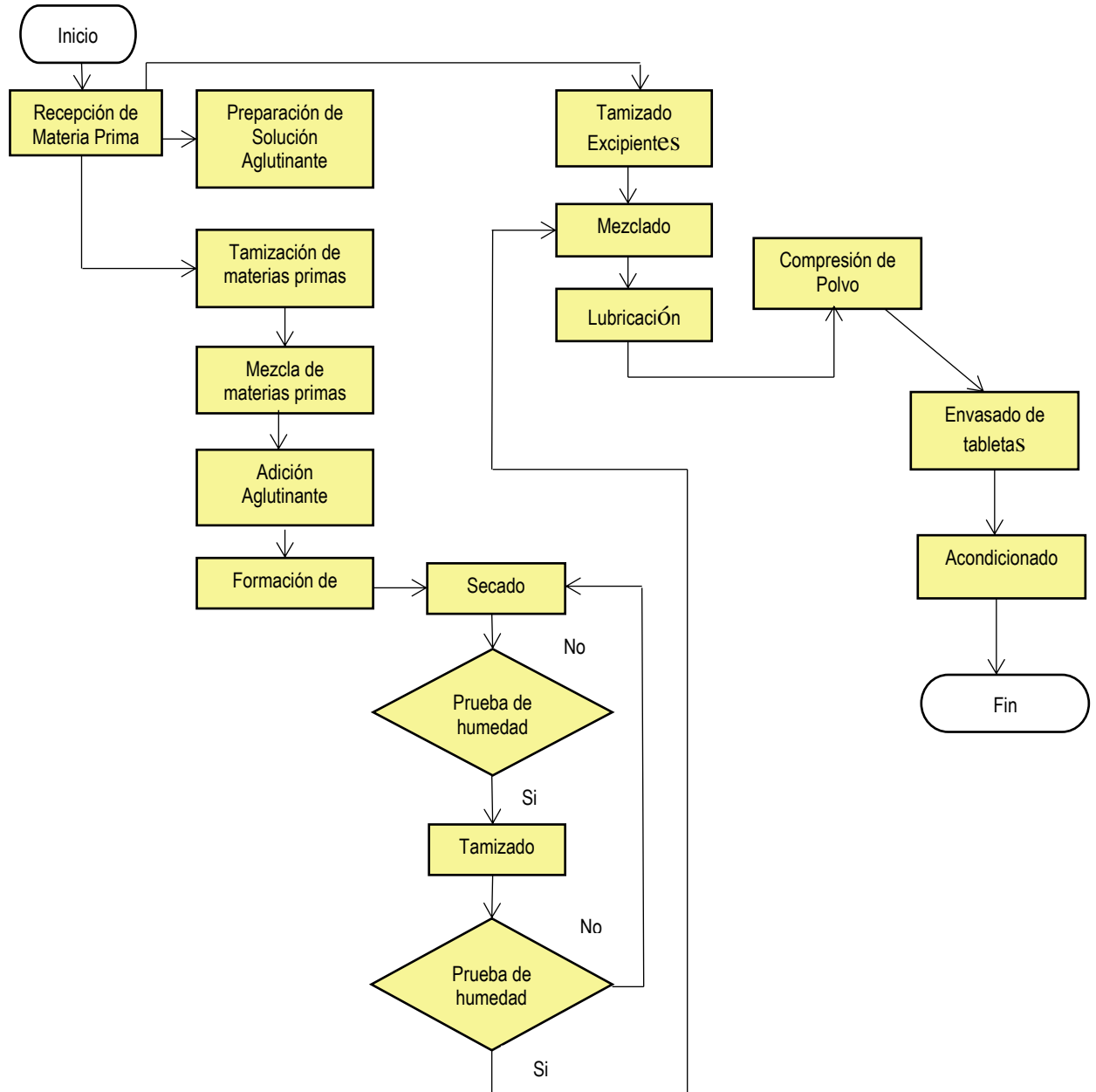
**Fig. N°06.** Diagrama de Flujo del Proceso de Manufactura Piloto N°2.



### Diagrama de Flujo del Proceso de Manufactura Piloto N°3

| Dispensación           | Granulación                           | Secado                        | Mezcla               | Compresión               | Acondicionado       |
|------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|
| Balanza Mettler Toledo | Granuladora High Shear Turbomezclador | Secador de Lecho Fluido Glatt | Mezcladora en V PK20 | Tableteadora Clit I o II | Sacheteadora Ulhman |

Fig. N°07. Diagrama de Flujo del Proceso de Manufactura Piloto N°3.



### 3.5. Técnicas de procesamiento y análisis de datos

#### PARTE EXPERIMENTAL

##### EQUIPOS, MATERIALES, MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS

###### Equipos de fabricación

Los equipos se deben diseñar, construir, adaptar, ubicar, y mantener de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar. El diseño y ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores, y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos según Informe 32 de OMS anexo 1 (Buenas Prácticas de Fabricación). Entre los equipos de fabricación utilizados en la manufactura de tabletas tenemos:

- Recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada: utilizado para la preparación de la solución aglutinante (agua purificada, alcohol etílico, povidona)

**Fig. N°08.** Recipiente de acero inoxidable



- Molino Fitz Mill: se utiliza para reducir el tamaño, la pulverización y la dispersión de productos húmedos y secos en la industria farmacéutica.

**Fig. N°09. Molino Fitz Mill**



- Granulador Alexanderwerk: son dispositivos que tienen un sistema mecánico cuya función es reducir las partículas desde su tamaño original hasta dimensiones previamente establecidas mediante parámetros de granulometría con diferentes medidas, conduce a la obtención de tamaño de partículas deseado.

**Fig. N°10. Granulador Alexanderwerk**



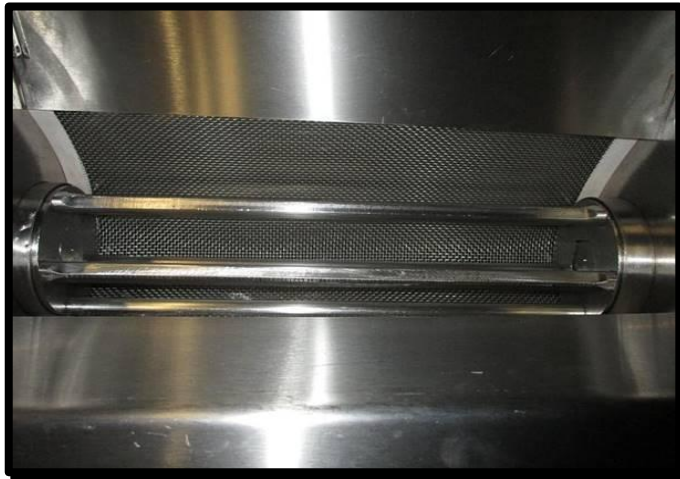
- Granulador de lecho fluido Glatt: La granulación de lecho fluido es un proceso en el que se efectúa la granulación completa y el secado del granulado. En los granulados fluidizados, las partículas se mantienen en movimiento por aire, más que por agitación mecánica. El líquido aglutinante es pulverizado a través de una boquilla nebulizadora localizada en la parte superior del cuerpo del lecho.

**Fig. N°11.** Granulador de lecho fluido Glatt



- Granulador oscilante Frewiit: el granulador oscilante tiene un rotor que oscila sobre un eje horizontal. La malla del tamaño requerido está montada en la parte inferior del rotor que se puede remover y volver a montar fácilmente con tensión ajustable.

**Fig. N°12.** Granulador oscilante Frewiit



- Mezclador en V: para sólidos consta de un tambor rotativo que gira a baja velocidad, haciendo deslizar suavemente el producto por sus paredes lisas interiores, realizándose la mezcla no forzada del producto.

**Fig. N°13. Mezclador en V**



- Máquina Tableteadora Cit: son capaces de producir una gran cantidad de tabletas por minuto, mejorando la capacidad de una empresa; así mismo pueden controlar el peso, tamaño y dureza de la tableta, lo cual es fundamental en el control de calidad.

**Fig. N°14. Máquina Tableteadora Cit**



### Equipos de análisis

- Analizador de Humedad Halógeno Ohaus MB45: puede utilizarse para determinar el contenido de humedad de prácticamente cualquier sustancia. El equipo funciona sobre la base del principio termogravimétrico: Al comienzo de la medida, el analizador de humedad determina el peso de la muestra, a continuación, la muestra se calienta rápidamente por medio de la unidad halógena desecadora y la humedad se evapora.

**Fig. N°15.** Analizador de Humedad Halógeno Ohaus MB45



- Durómetro Erweka: para la determinación analítica de la fuerza de ruptura se utiliza el Durómetro, las platinas deben ser paralelas; tanto la velocidad de movimiento de la platina como la velocidad con la cual se aplica la fuerza de compresión (es decir, la velocidad de carga) deben ser constantes. Las mediciones de la fuerza de ruptura no tienen en cuenta las dimensiones ni la forma de la tableta. La orientación y la fractura de la tableta deben guardar relación con orientación usada y la fractura observada durante el desarrollo de la forma farmacéutica.

**Fig. N°16.** Durómetro Erweka





- Friabilizador Erweka: usa un tambor de polímero sintético transparente, con un diámetro interno entre 283 y 291 mm y una profundidad entre 36 y 40 mm, que tenga superficies internas pulidas y que sufra acumulación de estática mínima. Un lado del tambor es desmontable. Las tabletas dan vuelcos en cada vuelta del tambor por medio de una proyección curvada. El tambor está sujeto al eje horizontal de un dispositivo que rota a  $25 \pm 1$  rpm. De esta manera, en cada vuelta las tabletas ruedan o se deslizan y chocan con la pared del tambor o entre ellas.

**Fig. N°17.** Friabilizador Erweka



- Desintegrador ElectroLaab: consta de un montaje de canastilla-gradilla, un vaso de precipitado de 1000 mL de paredes bajas, con una altura entre 138 – 160 mm y con un diámetro interno de 97 – 115 mm para el líquido de inmersión, una disposición termostática para calentar el líquido entre 35° - 39° y un dispositivo para elevar la canastilla en el líquido de inmersión a una frecuencia constante entre 29 – 32 ciclos/minuto recorriendo una distancia de 53 mm y no más de 57mm

**Fig. N°18. Desintegrador ElectroLaab**



- Medidor de Densidad Sotax: la densidad y los volúmenes de polvos, gránulos, pellets, y otros es útil en estudios de compresión y fluidez de polvo, así como para determinar la cantidad de sedimentación durante el tránsito y el empaque se miden de acuerdo con las normativas USP.

**Fig. N°19. Medidor de Densidad Sotax**



- Disolutor: es un equipo para proporcionar una plataforma de pruebas de disolución integral para la industria farmacéutica. El recipiente de disolución de precisión que se compone de vaso de 1L y un sistema de precisión en las 8 posiciones para que el recipiente quede en posición fija y centrada.

Tenemos diferentes marcas de equipos como Hanson, Erweka, Elite, Sotax.

**Fig. N°20. Disolutor**



- **Cromatografía:** la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) se utiliza frecuentemente en bioquímica y química analítica para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias a analizar (contenidas en la fase móvil), y la columna cromatográfica (fase estacionaria), mediante el bombeo de la fase móvil a través de la columna.

Tenemos diferentes marcas de equipos como Perkin Elmer, Elite Lachrom, Thermo Fisher.

**Fig. N°21. Cromatografía:**



### **Materiales de fabricación**

- Bolsas plásticas
- Cucharones de acero inoxidable
- Mallas
- Envases plásticos (tachos de 100kg y 50kg)

### **Materiales de análisis**

- Columnas cromatográficas
- Membrana de filtración 0.45um
- Fiolas
- Pipetas volumétricas
- Mortero y pilón
- Frasco de borosilicato de 1L, 500mL

## **Materias primas de fabricación:**

Denominación Técnica: Paracetamol USP

Unidad de medida: Miligramos

Descripción general: Materia prima grado farmacéutico empleado para preparación formulaciones farmacéuticas.

Fórmula molecular: (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>02</sub>)

Peso molecular: 151.163 g/mol

Sinónimo: Acetaminofén, Paracetamol, paracetaminofenol, p-acetilaminofenol, N-acetil-paminofenol, 4-hidroxiacetanilida, p-hidroxiacetanilida, 4hidroxifenilAcetanilida

Características específicas

Características físicas: Antiinflamatorio no esteroide. Contiene 98,0 % - 102.0% en base sustancia seca

Color: polvo cristalino blanco.

Sabor: Sabor ligeramente amargo

Olor: Inodoro

Solubilidad: Agua, acetona, alcohol

Punto de fusión: 169°C

Precauciones: Incompatible con agentes oxidantes fuertes; se descompone en presencia de óxidos de nitrógeno, nitrógeno, monóxido y dióxido de carbono, gases y vapores tóxicos e irritantes.

Conservación: Conservar los recipientes en un lugar hermético y resistente a la luz a temperatura ambiente. Proteger de humedad y calor.

Denominación Técnica: Povidona K90 USP

Unidad de medida: Gramos

Descripción general: Povidona es un polímero sintético lineal que se obtiene por polimerización de 1-vinil-2-pirrolidinona y su grado de polimerización puede producir polímeros de diversos pesos moleculares.

Fórmula molecular:  $(C_6H_9NO)_n$

Peso molecular: 2.500 – 3.000.000

Sinónimo: Povidona. Crospovidona. Polividona. PVP, los diferentes grados de viscosidad que generan sus soluciones acuosas se designan con la letra K.

#### Características específicas

Características físicas: Como agente aglutinante, viscosante. Contiene 81,0 – 97,2 % (K90)

Color: Polvo o escamas, de color blanco o blanco-amarillento, higroscópico

Sabor: Sabor ligeramente amargo

Olor: No huele o ligeramente con especial olor, de mal gusto

Solubilidad: Fácilmente soluble en agua, en etanol al 96 por ciento en metanol, muy poco soluble en acetona.

Punto de fusión: 150°C

Precauciones: Puede formar concentraciones de polvo combustible en el aire.

Conservación: Conservar en envases herméticos. Etiquetado: etiquételo para indicar, como parte del título oficial, el Valor K o rango de valores K de povidona.

Denominación técnica: Almidón de maíz NF o USP

Unidad de medida: Gramos

Descripción general: Materia prima grado farmacéutico empleado para la preparación de fórmulas magistrales.

Formula molecular:  $(C_6H_{10}O_5)_x$

Peso molecular: No hay información disponible

Sinónimo: Almidón, almidón de maíz

#### Características específicas

Características físicas: Polisacárido Contiene no menos de 98.0% y no más De 102 % De Ácido Salicílico ( $C_7H_6O_3$ ) En Base A Sustancia Seca

Color: Polvo fino color blanco a amarillo pálido, derivados de los granos maduros del maíz (*Zea mays* Linne).

Sabor: Suave característico

Olor: Inodoro

Solubilidad: Insoluble en agua fría y Etanol 96. pH: 4-7

Punto de fusión: No hay información disponible.

Precauciones: Puede formar concentraciones de polvo combustible en el aire.

Conservación: Conservar Bien cerrado. Seco.

Precauciones: No existen datos disponibles

Conservación: Mantener el recipiente herméticamente cerrado. Almacenar en un lugar seco.

Denominación técnica: Celulosa Microcristalina NF o USP

Unidad de medida: Gramos

Descripción general: Se trata de una celulosa purificada y parcialmente despolimerizada, preparada por tratamiento con ácidos minerales de la  $\alpha$ -celulosa, obtenida en forma de pulpa a partir de materiales fibrosos.

Materia prima grado farmacéutico empleado para la preparación de fórmulas farmacéuticas.

Formula molecular:  $(C_6H_{10}O_5)_n$  (n = aprox. 220)

Peso molecular: Aprox. 36000

Sinónimo: Celulosa micro granulada, celulosa gel, E-460.

Características específicas

Características físicas: Diluyente y disgregante en comprimidos, tanto por granulación húmeda como por compresión directa.

Color: Blanco o casi blanco, polvo fino o granular. Consiste en partículas de flujo libre, no fibrosas.

Sabor: Esta información no está disponible

Olor: Inodoro

Solubilidad: Prácticamente insoluble en solución de hidróxido de sodio (1 en 20); insoluble en agua; en ácidos diluidos y en la mayoría de los disolventes orgánicos.

Punto de fusión: 260 – 270 °C (carboniza)

Precauciones: Puede formar concentraciones de polvo combustible en el aire.

Conservación: Conservar Bien cerrado. Seco.

Precauciones: Agentes fuertemente oxidantes.

Conservación: En envases bien cerrados. Proteger de la luz.



Denominación técnica: Croscarmelosa sódica NF o USP

Unidad de medida: Gramos

Descripción general: Croscarmelosa de sodio es la sal de sodio de un reticulado, celulosa parcialmente 0- (carboximetilada).

Materia prima grado farmacéutico empleado para la preparación de fórmulas farmacéuticas.

Formula molecular: (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)

Peso molecular: (162,141) n

Sinónimo: Carboximetilcelulosa sódica reticulada

#### Características específicas

Características físicas: Carboximetilcelulosa sódica reticulada y se usa como superdesintegrante. El grado de sustitución es 0,60-0.85 sobre la base seca

Color: Polvo blanco o blanco grisáceo

Sabor: Suave característico

Olor: Inodoro

Solubilidad: Insoluble en agua fría y Etanol 96. pH: 4-7

Punto de fusión: No hay información disponible.

Precauciones: Puede formar concentraciones de polvo combustible en el aire.

Conservación: Conservar Bien cerrado. Seco.

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Denominación técnica:       | Alcohol USP  |
| Unidad de medida:           | Litros   |
| Descripción general:        | Líquido incoloro, claro, volátil y móvil. Aún a bajas temperaturas se volatiliza rápidamente. Es inflamable. Materia prima grado farmacéutico empleado para la preparación de fórmulas farmacéuticas.      |
| Formula molecular:          | C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O  |
| Peso molecular:             | 46.07 g/m  |
| Sinónimo:                   | Etanol; Alcohol etílico  |
| Características específicas |  |
| Concentración o grado:      | Farmacéutico   |
| Características físicas:    | Hidrocarburo Alifático. Contiene no menos del 92.3 % y no más del 93.8 % (m/m) de alcohol, que corresponden a no menos del 94.9 % y no más del 96 % (v/v) a 15.56 °C de C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O H. |
| Color:                      | Líquido transparente e incoloro.   |
| Sabor:                      | Suave característico   |
| Olor:                       | Característico alcohólico  |
| Solubilidad:                | Soluble en agua, Cloroformo y Alcohol Metílico.  |
| Punto de fusión:            | -114°C   |
| Precauciones:               | Lejos de fuentes de calor e ignición   |
| Conservación:               | Conservar en envases herméticamente cerrados. Proteger de la luz.  |

Denominación técnica: Estearato de magnesio USP

Unidad de medida: Gramos

Descripción general: Bajo la denominación de magnesio estearato encontramos una mezcla de estearato y palmitato de magnesio.

Materia prima grado farmacéutico empleado para la preparación de fórmulas farmacéuticas.

Formula molecular:  $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$

Peso molecular 591,27 g/mol

Sinónimo: Octadecanoato de magnesio, estearato dibásico de magnesio.

Características específicas

Concentración o grado: Farmacéutico

Características físicas: Los ácidos grasos se obtienen a partir de fuentes comestibles. Estearato de magnesio debe contener el equivalente a no menos de 4,0 por ciento y no más de 5,0 por ciento de Mg, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Color: Polvo ligero muy fino, blanco, graso al tacto.

Sabor: Suave característico

Olor: Inodoro

Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua y etanolanhidro

Punto de fusión: 140°C

Precauciones: A la fecha no se conocen síntomas y efectos

Conservación: En envases bien cerrados. Almacenar en lugar seco. Proteger de la luz.

Denominación técnica: Dióxido de Silicio Coloidal USP

Unidad de medida: Gramos

Descripción general: Polvo ligero, blanco, que no se agrieta de tamaño de partícula extremadamente fino (alrededor de 15 nm).

Materia prima grado farmacéutico empleado para preparación formulaciones farmacéuticas.

Formula molecular:  $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$

Peso molecular 591,27 g/mol

Sinónimo: Octadecanoato de magnesio, estearato dibásico de magnesio.

Características específicas

Concentración o grado: Farmacéutico

Características físicas: Deslizante y/o antiaglutinante agente; agente de suspensión y/o de aumento de la viscosidad; desintegrante.

Color: Polvo blanco

Sabor: No existen datos disponibles

Olor: Inodoro

Solubilidad: Soluble en calientes soluciones de hidróxidos alcalinos; insoluble en agua y en ácido (excepto fluorhídrico).

Punto de fusión: 1,610°C

Precauciones: No se clasifica como tóxico específico en determinados órganos (exposición única y repetidas).

Conservación: Almacenar en un lugar seco. Mantener el recipiente herméticamente cerrado.

### **Reactivos de análisis**

- Metanol
- Ácido clorhídrico
- Ácido acético
  
- Cloroformo
- Agua

### **Estándar de análisis**

- Paracetamol
  
- Bacitracina
  
- Polimixina
- Neomicina
- Ibuprofeno
- Naproxeno sódico

## Capítulo IV. Presentación y análisis de los resultados

### 4.1. Presentación de resultados

#### Formulaciones

- Datos cualitativos de las formulaciones:

#### Fórmula Primer Lote Piloto 1

#### Formula Maestra del Producto Semi Elaborado

Código Semielaborado: **A1001600.00**

Cada 650 mg contiene:

Acetaminofén 0,500g. Entonces para: 65 kg de Granel se requiere: 50,000kg.

Sobredosificación: 5%.

**Tabla N°09.** Fórmula del Primer Lote Piloto 1

| N.º                        | Código   | Materia Prima                        | Función                 | UM | Cantidad | %              |
|----------------------------|----------|--------------------------------------|-------------------------|----|----------|----------------|
| 1                          | 10101177 | Acetaminofén <sup>(1)</sup>          | <b>Principio Activo</b> | kg | 52,500   | 80,77%         |
| 2                          | 10101009 | Povidona K 90                        | Aglutinante             | kg | 2,600    | 4,00%          |
| 3                          | 10101001 | Almidón de Maíz                      | Diluyente               | kg | 2,340    | 3,60%          |
| 4                          | 10101044 | Celulosa Microcristalina (Grado 102) | Diluyente               | kg | 1,700    | 2,62%          |
| 5                          | 10101025 | Croscarmelosa Sódica                 | Desintegrante           | kg | 5,260    | 8,09%          |
| 6                          | 10100202 | Alcohol Etilico 96°                  | Solvente                | kg | 14,000   | 0,00%          |
| 7                          | 10101129 | Estearato de Magnesio                | Lubricante              | kg | 0,400    | 0,62%          |
| 8                          | 10100901 | Dióxido de Silicio Coloidal          | Deslizante              | kg | 0,200    | 0,31%          |
| PESO TOTAL DEL GRANEL SECO |          |                                      |                         | kg | 65,000   | <b>100,00%</b> |

Ajustar el peso de acuerdo con la potencia real.

- **Fórmula Segundo Lote Piloto 2**

**Formula Maestra del Producto Semi Elaborado**

Código Semielaborado: **A1001600.01**

Cada 650 mg contiene:

Acetaminofén 0,500g. Entonces para: 65 kg de Granel se requiere: 50,000kg.

Sobredosificación: 5%

**Tabla N°10. Fórmula del Primer Lote Piloto 2**

| N.º                        | Código   | Materia Prima                        | Función                 | UM | Cantidad | %       |
|----------------------------|----------|--------------------------------------|-------------------------|----|----------|---------|
| 1                          | 10101177 | <b>Acetaminofén <sup>(1)</sup></b>   | <b>Principio Activo</b> | kg | 52,500   | 80,77%  |
| 2                          | 10101009 | Povidona K 90                        | Aglutinante             | kg | 2,600    | 4,00%   |
| 3                          | 10101001 | Almidón de Maíz                      | Diluyente               | kg | 2,340    | 3,60%   |
| 4                          | 10101044 | Celulosa Microcristalina (Grado 102) | Diluyente               | kg | 1,700    | 2,62%   |
| 5                          | 10101025 | Croscarmelosa Sódica                 | Desintegrante           | kg | 5,260    | 8,09%   |
| 6                          | 10100202 | Alcohol Etilico 96°                  | Solvente                | kg | 14,000   | 0,00%   |
| 7                          | 10101129 | Estearato de Magnesio                | Lubricante              | kg | 0,400    | 0,62%   |
| 8                          | 10100901 | Dióxido de Silicio Coloidal          | Deslizante              | kg | 0,200    | 0,31%   |
| PESO TOTAL DEL GRANEL SECO |          |                                      |                         | kg | 65,000   | 100,00% |

(1) No es necesario ajustar el peso.

- **Fórmula Tercer Lote Piloto 3**

**Formula Maestra del Producto Semi Elaborado**

Código Semielaborado: **A1001600.02**

Cada 650 mg contiene:

Acetaminofén 0,500 g. Entonces para 260 Kg de Granel se requiere 200 Kg. Sobre dosificando 5%

**Tabla N°11. Fórmula del Primer Lote Piloto 3**

| N.º                               | Código   | Materia Prima                        | Función                 | UM        | Cantidad       | %              |
|-----------------------------------|----------|--------------------------------------|-------------------------|-----------|----------------|----------------|
| 1                                 | 10101177 | <b>Acetaminofén <sup>(1)</sup></b>   | <b>Principio Activo</b> | kg        | 210,000        | 80,77%         |
| 2                                 | 10101009 | Povidona K 90 <sup>(1)</sup>         | Aglutinante             | kg        | 10,400         | 4,00%          |
| 3                                 | 10101001 | Almidón de Maíz <sup>(1)</sup>       | Diluyente               | kg        | 9,360          | 3,60%          |
| 4                                 | 10101044 | Celulosa Microcristalina (Grado 102) | Diluyente               | kg        | 6,800          | 2,62%          |
| 5                                 | 10101025 | Croscarmelosa Sódica <sup>(2)</sup>  | Desintegrante           | kg        | 21,040         | 8,09%          |
| 6                                 | 10100901 | Dióxido de Silicio Coloidal          | Deslizante              | kg        | 0,800          | 0,31%          |
| 7                                 | 10101129 | Estearato de Magnesio                | Lubricante              | kg        | 1,600          | 0,62%          |
| 8                                 | 10100202 | Alcohol Etilico 96º                  | Solvente                | kg        | 50,200         | 0,00%          |
| <b>PESO TOTAL DEL GRANEL SECO</b> |          |                                      |                         | <b>kg</b> | <b>260,000</b> | <b>100,00%</b> |

<sup>(1)</sup> En la dispensación dividir en 8 fracciones iguales. No ajustar el peso del acetaminofén.

<sup>(2)</sup> En la dispensación, dividir la croscarmelosa en 9 partes: una en 10,520 kg y las otras en 8 partes iguales de 1,315 kg.



### Procedimiento de fabricación

El proceso de manufactura del producto Acetaminofén 500 mg tabletas, con código A1001600 y guía de fabricación de piloto, ha sido realizado empleando como referencia el Protocolo de Escalamiento de Acetaminofén 500 mg tabletas (PE. A1001600.01). Se ha evaluado el siguiente piloto de escalamiento:

**Tabla N°12.** Procedimiento de fabricación

| <b>N.º</b> | <b>N.º Piloto</b> |
|------------|-------------------|
| <b>3</b>   | <b>0047</b>       |
| <b>2</b>   | <b>0042</b>       |
| <b>1</b>   | <b>0038</b>       |

| <b>Código Semielaborado</b> | <b>Semielaborado</b>         |
|-----------------------------|------------------------------|
| A1001600                    | Acetaminofeno 500mg tabletas |

### PLANTEAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA

El proceso de manufactura aplicado en el Tercer lote de escalamiento fue desarrollado empleando la Guía de Manufactura Piloto para Acetaminofén 500mg tabletas.

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### 1. Planteamiento del Proceso de Fabricación

El proceso de manufactura aplicado en el Tercer lote de escalamiento fue desarrollado empleando la Guía de Manufactura Piloto para Acetaminofén 500mg tabletas, versión 02, octubre 2019

**Tabla N°13.** Planeamiento del Proceso de Fabricación

| N° | Etapas                              | Insumos               | Cantidad | Descripción   | 1er Lote de Escalamiento  | 2do Lote de Escalamiento   | 3er Lote de Escalamiento   | Observación  |
|----|-------------------------------------|-----------------------|----------|---|---|--|--|--|
| 1  | Preparación de solución aglutinante | Alcohol Etílico 96°   | 14,000 L | <ol style="list-style-type: none"> <li>En un recipiente de no menos de 20 L acoplado con el agitador eléctrico colocar el ALCOHOL ETÍLICO 96° y Encender el agitador a ____ rpm (____ Hz) de velocidad y luego;</li> <li>Incorporar la POVIDONA K-90</li> <li>Terminada la incorporación agitar a mas de 30 Hz por no menos de 30 minutos, hasta observar la completa disolución de la Povidona K-90</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Velocidad de agitación del Alcohol pre-incorporación: 15 Hz.</li> <li>La incorporación se realiza lentamente y en partes y demoró cerca de 5 minutos. Durante la incorporación se tuvo que subir a 30 Hz para que pueda seguir agregando la Povidona.</li> <li>Velocidad de agitación post incorporación: 60Hz. Tiempo de agitación: 1 hora y 30 minutos.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Velocidad de agitación del Alcohol pre-incorporación: 15 Hz. Se reservó 1 kg de alcohol para los enjuagues y para ser incorporados en la granulación si eran necesarios.</li> <li>La incorporación se realiza lentamente y en partes y demoró cerca de 3 minutos. Durante la incorporación se tuvo que subir a 30 Hz para que pueda seguir agregando la Povidona.</li> <li>Velocidad de agitación post incorporación: 50 - 60Hz. Tiempo de agitación: 35 minutos. Se utilizó la hélice cortadora con doble hélice.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Velocidad de agitación del Alcohol pre-incorporación: 15 Hz. Se reservó 1,2 kg de alcohol para los enjuagues y para ser incorporados en la granulación si eran necesarios.</li> <li>La incorporación se realiza lentamente y en partes y demoró cerca de 3 minutos. Durante la incorporación se tuvo que subir a 30 Hz para que pueda seguir agregando la Povidona.</li> <li>Velocidad de agitación post incorporación: 50 - 60Hz. Tiempo de agitación: 30 minutos. Se utilizó la hélice cortadora con doble hélice.</li> </ol> | <p><u>Conforme.</u> La solución no presentaba grumos, pero si abundante burbuja.<br/>Ver RE-1 a RE-2</p> |
|    |                                     | Povidona K-90         | 2,600 kg |   |   |  |  |  |
| 2  | Tamizado (1er parcial)              | Almidón de maíz       | 1,170 kg | Tamizar los excipientes por malla N° 20 (850 µm) e incorporarlos al mezclador MIC-P100.   | Según guía de fabricación   | Según guía de fabricación  | Según guía de fabricación  | Conforme   |
|    |                                     | Croscarmelos a sódica | 1,315 kg |   |   |  |  |  |
|    |                                     | Acetaminofen          | 26,50 kg |   |   |  |  |  |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

| N.º | Etapas                    | Insumos  | Cantidad | Descripción  | 1er Lote de Escalamiento   | 2do Lote de Escalamiento   | 3er Lote de Escalamiento   | Observación     |
|-----|---------------------------|--|----------|--|--|--|--|-----------------|
| 3   | Granulación (1er parcial) | Primera Mitad de la Solución aglutinante preparada en paso 1 | N.A.     | <ol style="list-style-type: none"> <li>Mezclar los insumos tamizados del paso anterior por 5 a 10 minutos de 100 a 140 rpm.</li> <li>Pesar la primera mitad de la solución aglutinante preparada en el paso 1.</li> <li>Reducir a velocidad si es necesario (hasta 90 rpm) y luego incorporar lentamente la Primera mitad de la Solución aglutinante del paso (1)</li> <li>Granular con el impulsor a 140 rpm por 1 a 3 minutos.</li> <li>Apagar el equipo y reincorporar el granulado adherido a las paredes internas.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Tiempo de mezclado: 10 minutos. Velocidad del impulsor: 120 rpm</li> <li>No se peso.</li> <li>Se redujo la velocidad del impulsor a 90 rpm y se incorporó lentamente el 50% de la Primera mitad de la solución aglutinante del paso 1, manteniendo el 50% de solución. Esta incorporación tomo aproximadamente 20 segundos.</li> <li>Se granuló con el impulsor a 140 rpm por 1 minuto y 30 segundos.</li> <li>Se apago el equipo y se reincorporó el granulado adherido a las paredes internas. <u>El granulado tenía aspecto "suelto" (con grandes porciones de polvo suelto totalmente seco), evidenciándose que aún faltaba más solución y/o tiempo de granulación.</u> Luego se incorporó aproximadamente un 40% (del 50% restante) de la primera mitad de solución granuladora. Esta incorporación tomó también aproximadamente 20 segundos.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Tiempo de mezclado de tamizados: 10 minutos. Velocidad del impulsor: 120 rpm</li> <li>Peso neto de primera mitad de solución aglutinante 6,220 kg.</li> <li>Se redujo la velocidad del impulsor a 90 rpm y se incorporó lentamente ¼ partes de la Primera mitad de la solución aglutinante del paso 1, manteniendo 1/4 de solución. Esta incorporación tomo aproximadamente 30 segundos.</li> <li>Se granuló con el impulsor a 120 rpm por 1 minuto.</li> <li>Se apago el equipo y se reincorporó el granulado adherido a las paredes internas. <u>El granulado tenía aspecto muy ligeramente "suelto", es decir con pequeñas porciones de polvo suelto o seco, evidenciándose que faltaba más solución y/o tiempo de granulación.</u> Luego se incorporó el ¼ de solución granuladora restante de la primera mitad de solución granuladora. Esta incorporación tomó también aproximadamente 25 segundos</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Tiempo de mezclado de tamizados: 10 minutos. Velocidad del impulsor: 120 rpm.</li> <li>Peso neto de primera mitad de solución aglutinante 6,200 Kg.</li> <li>Se redujo la velocidad del impulsor a 90 rpm y se incorporó lentamente ¼ partes de la Primera mitad de la solución aglutinante del paso 1, manteniendo 1/4 de solución. Esta incorporación tomo aproximadamente 30 segundos.</li> <li>Se granuló con el impulsor a 120 rpm por 1 minuto.</li> <li>Se apago el equipo y se reincorporó el granulado adherido a las paredes internas. <u>El granulado tenía aspecto "muy ligeramente suelto", es decir con pequeñas porciones de polvo suelto o seco, evidenciándose que faltaba más solución y/o tiempo de granulación.</u> Luego se incorporó el ¼ de solución granuladora restante de la primera mitad de solución granuladora. Esta incorporación tomó también aproximadamente 20 segundos.</li> </ol> | Ver RE-3 a RE-4 |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

| Nº | Etapa                     | Insumos  | Cantidad  | Descripción  | 1er Lote de Escalamiento   | 2do Lote de Escalamiento  | 3er Lote de Escalamiento  | Observación |
|----|---------------------------|--|-----------|--|--|---|---|-------------|
|    | Granulación (1er parcial) | Primera Mitad de la Solución aglutinante preparada en paso 1 | N.A.      | <p>6. Granular con el impulsor a 140 rpm y con el picador encendido por 1 a 3 minutos.</p> <p>7. Verificar aspecto del granulado: Se deberá obtener gránulos homogéneos de color blanco a blanco cremoso con manchas grisáceas.</p> <p>8. Bajar la velocidad a 100 rpm, colocar el recipiente del secador de Lecho Fluido y accionar la descarga automática, manteniendo encendido el impulsor y el picador. Luego apagar el equipo y proseguir descargando manualmente hasta retirar todo el granulado.</p> | <p>6. Se continuó granulando con el impulsor a 140 rpm por 1 minuto y 30 segundos con el picador encendido.</p> <p>7. Se observa un granulado tenía color blanco cremoso y presentaba un aspecto ligeramente sobre amasado con grumos semi-esferoidales relativamente grandes (aproximadamente de 2 a 5 cm de diámetro), no se ve polvo en las paredes internas del granulador y además se aprecia que fuerza al Granulador.</p> <p>8. Se bajo la velocidad a 100 rpm y se intento descargar sobre el recipiente del secador de Lecho Fluido con el picador encendido, pero el granulado no podía descargarse libremente obstruyéndose en la boca. Luego se apagó el equipo y se descargó manualmente hasta retirar todo el granulado.</p> | <p>6. Se continuó granulando con el impulsor a 120 rpm por 30 segundos y luego por 20 segundos adicionales con el picador encendido.</p> <p>7. Se observa un granulado tenía color blanco cremoso y presentaba un buen aspecto, con un ligero sobre amasado, bien armado y ligeramente fluido. Aunque también se veía grumos semi-esferoidales relativamente pequeños (aproximadamente de 1 a 3 cm de diámetro), no se ve polvo en las paredes internas.</p> <p>8. Se bajo la velocidad a 100 rpm y se descargó sobre el recipiente del secador de Lecho Fluido con el picador encendido, la parte final se descargó manualmente.</p> | <p>6. Se continuó granulando con el impulsor a 120 rpm por 15 segundos y luego por 1 minuto con el picador encendido.</p> <p>7. Se observa un granulado tenía color blanco cremoso y presentaba un buen aspecto compacto y fluido, no se ve polvo en las paredes internas.</p> <p>8. Se bajo la velocidad a 100 rpm y se descargó sobre el recipiente del secador de Lecho Fluido con el picador encendido, la parte final se descargó manualmente.</p> |             |
| 4  | Tamizado (2do parcial)    | Almidón de maíz  | 1,170 kg  | Tamizar los excipientes por malla N° 20 (850 µm) e incorporarlos al mezclador MIC-P100.  | Según guía de fabricación  | Según guía de fabricación   | Según guía de fabricación   | Conforme    |
|    |                           | Croscarmelosa sódica   | 1,315 kg  |  |  |   |   |             |
|    |                           | Acetaminofen   | 26,590 kg |  |  |   |   |             |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

| N.º | Etapa                     | Insumos  | Cantidad | Descripción   | 1er Lote de Escalamiento  | 2do Lote de Escalamiento   | 3er Lote de Escalamiento  | Observación     |
|-----|---------------------------|--|----------|---|---|--|---|-----------------|
| 5   | Granulación (2do parcial) | Segunda Mitad de la Solución aglutinante preparada en paso 1 | N.A.     | <ol style="list-style-type: none"> <li>Mezclar los insumos tamizados por 5 a 10 minutos de 100 a 140 rpm.</li> <li>Pesar la segunda mitad de la solución aglutinante.</li> <li>Reducir a velocidad si es necesario (hasta 90 rpm) y luego incorporar lentamente la Segunda mitad de la solución aglutinante del paso (1)</li> <li>Granular con el impulsor a 140 rpm por 1 a 3 minutos:</li> <li>Apagar el equipo y reincorporar el granulado adherido a las paredes internas.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Tiempo de mezclado de tamizados: 10 minutos. Velocidad del impulsor: 120 rpm</li> <li>No se peso.</li> <li>Se redujo la velocidad del impulsor a 90 rpm y se incorporó lentamente el 75% de la Segunda mitad de la solución aglutinante del paso 1, manteniendo el 25% de solución. Esta incorporación tomo aproximadamente 25 segundos.</li> <li>Se granuló con el impulsor a 120 rpm por 1 minuto.</li> <li>Se apago el equipo y se reincorporó el granulado adherido a las paredes internas. El granulado tenía aspecto "suelto" (con grandes porciones de polvo suelto totalmente seco), evidenciándose que aun faltaba más solución y/o tiempo de granulación. Luego se incorporó el saldo (25%) de la solución aglutinante, que tomó también aproximadamente 10 segundos y luego;</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Tiempo de mezclado de tamizados: 10 minutos. Velocidad del impulsor: 120 rpm</li> <li>La segunda parte peso 6.768 kg</li> <li>Se redujo la velocidad del impulsor a 90 rpm y se incorporó lentamente el 75% de la Segunda mitad de la solución aglutinante del paso 1, manteniendo el 25% de solución. Esta incorporación tomo aproximadamente 30 segundos.</li> <li>Se granuló con el impulsor a 120 rpm por 1 minuto.</li> <li>Se apago el equipo y se reincorporó el granulado adherido a las paredes internas. El granulado tenía aspecto casi granular, aunque con pequeñas porciones secas de polvo suelto, evidenciándose que aun faltaba más solución y/o tiempo de granulación. Luego se incorporó el saldo (25%) de la solución aglutinante, que tomó también aproximadamente 25 segundos y luego;</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Tiempo de mezclado de tamizados: 10 minutos. Velocidad del impulsor: 120 rpm</li> <li>La segunda parte peso 6.18 kg</li> <li>Se redujo la velocidad del impulsor a 90 rpm y se incorporó lentamente el 75% de la Segunda mitad de la solución aglutinante del paso 1, manteniendo el 25% de solución. Esta incorporación tomo aproximadamente 30 segundos.</li> <li>Se granuló con el impulsor a 120 rpm por 1 minuto.</li> <li>Se apago el equipo y se reincorporó el granulado adherido a las paredes internas. El granulado tenía aspecto casi granular, aunque con pequeñas porciones secas de polvo suelto, evidenciándose que aun faltaba más solución y/o tiempo de granulación. Luego se incorporó el saldo (25%) de la solución aglutinante, que tomó también aproximadamente 25 segundos y luego;</li> </ol> | Ver RE-3 a RE-4 |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

| Nº | Etapa                     | Insumos  | Cantidad | Descripción  | 1er Lote de Escalamiento   | 2do Lote de Escalamiento  | 3er Lote de Escalamiento   | Observación     |
|----|---------------------------|--|----------|--|--|---|--|-----------------|
| 5  | Granulación (2do parcial) | Segunda Mitad de la Solución aglutinante preparada en paso 1 | N.A.     | <p>6. Granular con el impulsor a 140 rpm y con el picador encendido por 1 a 3 minutos.</p> <p>7. Verificar aspecto del granulado: Se deberá obtener gránulos homogéneos de color blanco a blanco cremoso con manchas grisáceas.</p> <p>8. Bajar la velocidad a 100 rpm, colocar el recipiente del secador de Lecho Fluido y accionar la descarga automática, manteniendo encendido el impulsor y el picador. Luego apagar el equipo y proseguir descargando manualmente hasta retirar todo el granulado.</p> | <p>6. Se granuló con el impulsor a 120 rpm por 30 segundos con el picador encendido. Se observó que el granulado todavía no tenía buen aspecto, es decir había polvo suelto. Se subió la velocidad del impulsor a 140 rpm y se continuó granulado por 30 segundos más.</p> <p>7. Tras los cuales se observó que el granulado comenzaba a tener un mejor aspecto, más cuajado y con gránulos enteros y aún fluido y comenzaba luego mostrar un ligero aspecto sobre amasado.</p> <p>8. Inmediatamente se procedió a bajar la velocidad a 100 rpm y se activó la descarga con el picador encendido, logró descargarse de forma automática aproximadamente <math>\frac{3}{4}</math> del granulado y el <math>\frac{1}{4}</math> restante se descargó manualmente.</p> | <p>6. Se granuló con el impulsor a 120 rpm y con el picador encendido por 25 segundos.</p> <p>7. Se observó que el granulado tenía un ligero aspecto sobre amasado, pero con gránulos enteros.</p> <p>8. Inmediatamente se procedió a bajar la velocidad a 100 rpm y se activó la descarga con el picador encendido. La última parte se descargó manualmente.</p> | <p>6. Se granuló con el impulsor a 120 rpm 5 segundos sin picador y luego con el picador encendido por 1 minuto.</p> <p>7. Se observa un granulado tenía color blanco cremoso y presentaba un buen aspecto, bien armado y ligeramente fluido, no se ve polvo en las paredes internas.</p> <p>8. Inmediatamente se procedió a bajar la velocidad a 100 rpm y se activó la descarga con el picador encendido. La última parte se descargó manualmente.</p> | Ver RE-3 a RE-4 |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

| N.º | Etapa                      | Insumos | Cantidad | Descripción   | 1er Lote de Escalamiento   | 2do Lote de Escalamiento   | 3er Lote de Escalamiento   | Observación |
|-----|----------------------------|---------|----------|---|--|--|--|-------------|
| 6   | Secado (1er y 2do parcial) | N.A.    | N.A.     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Programar Ventilación por 15 minutos.</li> <li>2. Tomar una muestra y determinar la humedad residual en el Determinador Halógeno de Humedad a 105 °C con criterio de desconexión de 3.</li> <li>3. Si no logra alcanzar la humedad, programar Secado por 5 minutos a 50°C</li> <li>4. A continuación, anotar los siguientes Parámetros de Trabajo: Temperatura del Aire de Ingreso, Temperatura del Aire de Salida, Caudal del Flujo de Aire, Tiempo que demora en alcanzar la Temperatura deseada, Temperatura Inicio del Bulk, Temperatura Final del Bulk.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se programó Ventilación por 5 minutos.</li> <li>2. No se determinó humedad en este paso. No se consideró necesario.</li> <li>3. Se programó Secado a 50°C por 5 minutos. Tardó aproximadamente esos 5 minutos en llegar hasta 47,6°C. Se apagó el equipo. El Granulado no se veía homogéneamente seco, es decir se apreciaba zonas secas y zonas húmedas con grumos semi-esferoidales y grumos de forma irregular de unos 2 a 3 cm de diámetro.</li> <li>4. Parámetros de Trabajo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temperatura del Aire de Ingreso: 17,8°C.</li> <li>- Temperatura del Aire de Salida: 47,6°C.</li> <li>- Caudal del Flujo de Aire: 100%.</li> <li>- Tiempo que toma llegar a la Temperatura: 5 minutos</li> <li>- Temperatura Inicio del Bulk: 20,2°C</li> <li>- Temperatura Final del Bulk: 37°C</li> </ul> </li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se programó Ventilación por 5 minutos.</li> <li>2. No se determinó humedad en este paso.</li> <li>3. Se programó Secado a 50°C por 5 minutos. Tardó aproximadamente esos 4 minutos en llegar hasta 48°C. Se apagó el equipo. El Granulado no se veía homogéneamente seco, es decir se apreciaba zonas secas y zonas húmedas con grumos semi-esferoidales y grumos de forma irregular de unos 2 a 3 cm de diámetro.</li> <li>4. Parámetros de Trabajo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temperatura Aire de Ingreso: 19,7°C.</li> <li>- Temperatura Aire de Salida: 50,9°C.</li> <li>- Caudal del Flujo de Aire: 50%.</li> <li>- Tiempo que toma llegar a la Temperatura: 4 minutos</li> <li>- Temperatura Inicio del Bulk: 22,6°C</li> <li>- Temperatura Final del Bulk: 39,7°C</li> </ul> </li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se programó Ventilación por 5 minutos.</li> <li>2. No se determinó humedad en este paso.</li> <li>3. Se programó Secado a 50°C por 5 minutos. Tardó aproximadamente esos 4 minutos en llegar hasta 48°C. Se apagó el equipo. El Granulado se veía homogéneamente seco.</li> <li>4. Parámetros de Trabajo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temperatura Aire de Ingreso: 17,6°C.</li> <li>- Temperatura Aire de Salida: 49,1°C.</li> <li>- Caudal del Flujo de Aire: 50%.</li> <li>- Tiempo que toma llegar a la Temperatura: 4 minutos</li> <li>- Temperatura Inicio del Bulk: 22,6°C</li> <li>- Temperatura Final del Bulk: 45,1°C</li> </ul> </li> </ol> | Conforme    |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

| Nº | Etapa                       | Insumos | Cantidad | Descripción   | 1º Lote de Escalamiento  | 2º Lote de Escalamiento   | 3º Lote de Escalamiento   | Observación |
|----|-----------------------------|---------|----------|---|--|---|---|-------------|
|    | Secado<br>(1º y 2º parcial) | N.A.    | N.A.     | <p>5. Apagar el equipo y determinar la humedad residual</p> <p>6. Si no se logra alcanzar la humedad requerida, programar más tiempo de secado, entre 3 a 20 minutos adicionales hasta lograr obtener la humedad requerida.</p> <p>7. Al terminar el secado sacudir fuertemente las mangas y remover todo el granulado posible de las mangas del equipo y luego retirar el recipiente del Lecho Fluido.</p> | <p>5. Se tomó una muestra de aproximadamente un kilo y se hizo pasar por el Molino Tomado, obteniéndose una humedad de 2,17 %.</p> <p>6. No fue necesario secar por más tiempo.</p> <p>7. Se removió el granulado del lecho fluido</p> | <p>5. Se tomó la humedad y se obtuvo 3,48%. Paralelamente se hizo pasar una muestra de aproximadamente 1 kg de granulado seco por el molino tomado, a la que luego de hacerse la prueba de humedad se obtuvo un valor de 1,65%</p> <p>6. Al observarse que el granulado aun estaba húmedo se decidió dar 3 minutos más de secado. Obteniéndose una humedad de 2,95%. Paralelamente se tomó la humedad a una muestra pasada por el molino tomado, obteniéndose una humedad de 1,72%.</p> <p>7. Se removió el granulado seco del secador de lecho fluido.</p> | <p>5. Se hizo pasar una muestra de aproximadamente 1 kg de granulado seco por el molino tomado, a la que luego de hacerse la prueba de humedad se obtuvo un valor de 1,30%.</p> <p>6. No fue necesario secar por más tiempo</p> <p>7. Se removió el granulado seco del secador de lecho fluido.</p> | Conforme    |



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

| N.º | Etapa    | Insumos | Cantidad | Descripción  | 1er Lote de Escalamiento   | 2º Lote de Escalamiento   | 3er Lote de Escalamiento   | Observación |
|-----|----------|---------|----------|--|--|---|--|-------------|
| 7   | Tamizado | N.A.    | N.A.     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pasar el granulado seco por Molino Tornado malla 1,5mm (Alternativo Molino CPS Line malla de 1,5 mm velocidad de 400 a 1000 rpm).</li> <li>2. Cargar la tolva lenta y cuidadosamente para prevenir atascamiento y rotura de malla. Recibir el granulado en bolsas de polietileno y colocarlas dentro de una tambora de polietileno limpia.</li> <li>3. Verificación de Malla: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de Malla.</li> <li>- Integridad Previa.</li> <li>- Integridad Posterior:</li> </ul> </li> <li>4. Tomar muestras de los granulados tamizados y determinar la humedad Especificación: Referencial. (Óptimo 1,6% a 2,5 %).</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se utilizó el Molino Tornado malla 1,5 mm. El fabricante sugiere utilizar siempre este molino ya que con el Molino CPS no deja caer el Acetaminofen por sus características mecánicas o de funcionalidad (mas denso o pesado)</li> <li>2. Se cargo la tolva lentamente.</li> <li>3. Verificación de Malla: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de Malla: 1,5 mm</li> <li>- Integridad Previa: Conforme</li> <li>- Integridad Posterior: Conforme</li> </ul> </li> <li>4. Se tomó una nueva muestra para determinar la humedad del Tamizado, obteniéndose un resultado de: 2,02%. (15:50h)</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se utilizó el Molino Tornado malla 1,5 mm.</li> <li>2. Se cargo la tolva lentamente.</li> <li>3. Verificación de Malla: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de Malla: 1,5 mm</li> <li>- Integridad Previa: Conforme</li> <li>- Integridad Posterior: Conforme</li> </ul> </li> <li>4. La humedad del Tamizado final fue de: 1,72%.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se utilizó el Molino Tornado malla 1,5 mm.</li> <li>2. Se cargo la tolva lentamente.</li> <li>3. Verificación de Malla: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de Malla: 1,5 mm</li> <li>- Integridad Previa: Conforme</li> <li>- Integridad Posterior: Conforme</li> </ul> </li> <li>4. Se tomó tres muestras de inicio medio y final del bulk del granulado molido y se les hizo la prueba de humedad los cuales salieron conforme a la especificación: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Humedad Inicio: 1,32%</li> <li>- Humedad Medio: 1,45%</li> <li>- Humedad Final: 1,41%</li> </ul> </li> </ol> | Conforme    |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

| N.º | Etapa     | Insumos                               | Cantidad | Descripción   | 1er Lote de Escalamiento   | 2do Lote de Escalamiento   | 3er Lote de Escalamiento   | Observación |
|-----|-----------|---------------------------------------|----------|---|--|--|--|-------------|
| 8   | Mezclado  | Celulosa Microcristalina. (Grado 102) | 1,700 kg | Adicionar el granulado molido al mezclador V. Tamizar los excipientes por malla N.º 30 (600 µm). Mezclar el contenido por 15 minutos.                           | Según guía de fabricación.   | Según guía de fabricación.   | Según guía de fabricación.   | Conforme    |
|     |           | Croscarmelosa sódica                  | 2,630 kg |   |  |  |  |             |
|     |           | Dióxido de silicio coloidal           | 0,200 kg |   |  |  |  |             |
| 9   | Lubricado | Estearato de Magnesio                 | 0,400 kg | Tamizarlo por malla Nº 50 (300µm) e incorporarlo al mezclador V. Mezclar el contenido por 5 minutos. Determinar la humedad del granulado (óptimo: 1,5% a 2,7 %) | Según guía de fabricación.<br><br>La humedad del granulado final fue de 2,09%. | Según guía de fabricación.<br><br>La humedad del granulado final fue de 1,95%. | Según guía de fabricación.<br><br>La humedad del granulado final fue de 1,86%. | Conforme    |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

| Nº | Etapa      | Insumos | Cantidad | Descripción   | 1er Lote de Escalamiento  | 2do Lote de Escalamiento   | 3er Lote de Escalamiento   | Observación |
|----|------------|---------|----------|---|---|--|--|-------------|
| 10 | Compresión | N.A.    | N.A.     | Armar y programar y regular el equipo considerando los parámetros de compresión y las especificaciones del producto | <p>Se utilizó la tableteadora Riva I con 24 punzones hábiles con despolvador y detector de Metales.</p> <p>Se reguló inicialmente con dureza "baja" de 4 kp a 9 kp, tableteándose alrededor de 1000 tabletas.</p> <p>Luego se reguló con dureza "alta" de 10 kp a 16 kp, que fue la mas alta que pudo lograrse y se tableteo también aproximadamente 1000 tabletas.</p> <p>Las muestras de ambos estudios de dureza se mantendrán guardadas solo por precaución.</p> <p>Luego se trabajó con una dureza entre 8 a 9 kp y se comprimio todo el lote.</p> | <p>Se utilizó la tableteadora Riva I con 24 punzones hábiles con despolvador y detector de Metales.</p> <p>Se reguló inicialmente con dureza "baja" de aproximadamente 4 kp a 9 kp, tableteándose alrededor de 1000 tabletas.</p> <p>Luego se reguló con dureza "alta" de aproximadamente 12 kp a 21 kp, que fue la mas alta que pudo lograrse y se tableteo también aproximadamente 1000 tabletas.</p> <p>Se solicitó análisis de disolución de ambas muestras.</p> <p>En este punto se observa que el granulado no llega fácilmente a durezas altas, que pese a que la humedad obtenida fue buena y aunque no se observa que se pegue el granulado a los punzones pareciera que el granulado esta ligeramente húmedo.</p> <p>Luego se trato de comprimir el resto del lote con una dureza entre 6 a 10 kp.</p> | <p>Tiempo de Reposo: Se le dio al bulk un tiempo de reposo de aproximadamente 4 horas y media antes de iniciar a comprimirlo y se hizo la prueba de humedad: 1,58%</p> <p>Se utilizó la tableteadora Riva II con 25 punzones hábiles con despolvador y detector de Metales.</p> <p>Se reguló a una dureza entre 7kp a 12kp. Se hizo la prueba de dureza Inicio, Medio y Final.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio: 8,1kp a 10,6kp</li> <li>- Medio: 7,0kp a 10,3kp</li> <li>- Final: 8,3kp a 11,9kp</li> <li>- Humedad Inicio: 1,32%</li> <li>- Humedad Medio: 1,45%</li> <li>- Humedad Final: 1,41%</li> </ul> <p>Se solicitó análisis de disolución y dosaje de las tres muestras tomadas del bulk.</p> | Ver RE-6    |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |



| Nº | Etapas     | Insumos                          | Cantidad | Descripción  | 1er Lote de Escalamiento  | 2do Lote de Escalamiento   | 3er Lote de Escalamiento   | Observación     |
|----|------------|----------------------------------|----------|--|---|--|--|-----------------|
| 11 | Sacheteado | Cromopel de 144 mm (De Bismutol) | 1.00 kg  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Envasar 3000 Tabletas en la Sacheteadora, utilizando Cinta Cromopel del Bismutol y dosificando 2 tabletas por cada sachet.</li> <li>2. Codificar los sachets indicando el Nombre del Semielaborado "Acetaminofen 500 mg Tabletas", el número de Piloto, el material de envasado y el texto "Muestra para Estabilidad"</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No se pudo envasar automáticamente en la maquina Sacheteadora porque el espesor de las tabletas era mayor a la tolerancia de las gargantas dosificadoras. Lo que se hizo fue formar los sachets vacios en la misma máquina Sacheteadora, se corto el extremo superior de los sachets, luego se colocaron las tabletas manualmente y finalmente se sellaron los sachets con un sellador a pedal. Cantidad envasada 1353 sachets x 2 Tabletas.</li> <li>2. Se codificaron los sachets según lo indicado en la guía de acondicionado.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No se pudo envasar automáticamente en la maquina Sacheteadora porque el espesor de las tabletas era mayor a la tolerancia de las gargantas dosificadoras. Lo que se hizo fue formar los sachets vacios en la misma maquina Sacheteadora, se corto el extremo superior de los sachets, luego se colocaron las tabletas manualmente y finalmente se sellaron los sachets con un sellador a pedal. Cantidad envasada 700 sachets x 2 Tabletas.</li> <li>2. Se codificaron los sachets según lo indicado en la guía de acondicionado.</li> </ol> | <p>No se realizó el envasado. En una reunión realizada el viernes 23 de octubre se acordó no envasar las muestras de este piloto para no saturar la capacidad análisis, considerando que sus resultados de Disolución eran similares al piloto anterior y que los resultados del primer mes de estabilidad no evidenciaban tendencia de reducción.</p> <p>Sin embargo, las tabletas envasadas servirán para realizar la prueba en maquina de sacheteado.</p> | <u>Ver RE-7</u> |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

|    |           |   |   |   |  |   |   |                 |
|----|-----------|---|---|---|--|---|---|-----------------|
| 12 | Blisteado | Aluminio<br>PVC Cristal<br>PVDC<br>Cristal<br>PVC<br>Ámbar<br>PVDC<br>Ámbar | 1,00 kg<br>3,00 kg<br>3,00 kg<br>3,00 kg<br>3,00 kg | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Blistear 2000 tabletas en cada uno de los 4 materiales indicados.</li> <li>2. Codificar los blísters indicando el Nombre: "Acetaminofén 500 mg Tabletás", el número de Piloto, el material de envasado y el texto "Muestra para Estabilidad"</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se blisteó en la Blistera aproximadamente 1500 tabletas en cada uno de los 4 materiales indicados.</li> <li>2. Se codificaron los blisters según lo indicado.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se blisteó en Blistera C aproximadamente 1500 tabletas en cada uno de los 4 materiales indicados.</li> <li>2. Se codificaron los blisters según lo indicado.</li> </ol> | No se blistearan las muestras a estabilidad por las razones explicadas anteriormente. | <u>Ver RE-8</u> |
|----|-----------|---|---|---|--|---|---|-----------------|

## 2. Materia Prima

**Tabla N°14. Materia Prima**

| Código   | Descripción  | Referencia | Proveedor     | Fabricante | Lote de fabricante | 1º Lote | 2º Lote | 3º Lote |
|----------|--------------|------------|---------------|------------|--------------------|---------|---------|---------|
| 10101177 | Acetaminofén | 29000348   | GRANOLAB S.A. | TIANJIN    | ---                | √       | √       | √       |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### 3. Resultados de la etapa de fabricación

**Tabla N°15.** Resultados de la etapa de fabricación

| PRODUCTO INTERMEDIO         | ATRIBUTO CRÍTICO | CRITERIO DE ACEPTACIÓN   | RESULTADO PRIMER LOTE | RESULTADO SEGUNDO LOTE | RESULTADO TERCER LOTE            | OBSERVACIONES   | CONCLUSIÓN |
|-----------------------------|------------------|--|-----------------------|------------------------|----------------------------------|---|------------|
| Solución aglutinante        | Aspecto          | Solución transparente incolora a ligeramente amarillento sin presencia de grumos.      | Cumple                | Cumple                 | Cumple                           | Se observó abundantes burbujas al terminar la preparación                             | Conforme   |
| API y excipientes tamizados | Aspecto          | Polvo de color blanco a blanco cremoso sin presencia de partículas metálicas.          | Cumple                | Cumple                 | Cumple                           | Se observó pequeños cristales ligeramente rosáceos, que quedaron retenido en la malla | Conforme   |
| Granulado húmedo            | Aspecto          | Gránulos húmedos homogéneos de color blanco a blanco cremoso.                          | Cumple                | Cumple                 | Cumple                           | Descripción indicada en 3   | Conforme   |
| Granulado seco              | Aspecto          | Gránulos secos homogéneos de color blanco a blanco cremoso.                            | Cumple                | Cumple                 | Cumple                           | Descripción indicada en 3   | Conforme   |
| Granulado Tamizado          | Aspecto          | Gránulos secos homogéneos de color blanco a blanco cremoso.                            | Cumple                | Cumple                 | Cumple                           | Descripción indicada en 3   | Conforme   |
|                             | Humedad          | 1,3 % - 2,5 %  | 2,02 %                | 1,72 %                 | I: 1,32%<br>M: 1,45%<br>F: 1,41% |   | Conforme   |
| Granulado final             | Aspecto          | Polvo granuloso de color blanco a blanco cremoso sin presencia de partículas extrañas. | Cumple                | Cumple                 | Cumple                           | Descripción indicada en 3   | Conforme   |
|                             | Humedad          | 1,5 % - 2,7 %  | 2,09 %                | 1,95 %                 | 1,86%                            | Descripción indicada en 3   | Conforme   |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

#### 4. Atributos adicionales

Tabla N°16. Atributos adicionales

| Etapa                 | Atributo                           | Criterio de aceptación | Resultados Primer Lote                                    | Resultados Segundo Lote                                   | Resultados Tercer Lote                                     | Observaciones  |
|-----------------------|------------------------------------|------------------------|---|---|--|--|
| Granulado<br>Tamizado | Granulometría                      | Por definir            | Malla 20 (850µm): 12,28%                                  | Malla 20 (850µm): 7,05%                                   | Malla 20 (850µm): 20,23%                                   | El resultado mostrado es el promedio de la realización de dos pruebas por cada lote.<br><u>Ver anexo</u> |
|                       |                                    |                        | Malla 35 (500µm): 32,83%                                  | Malla 35 (500µm): 30,32%                                  | Malla 35 (500µm): 35,47%                                   |  |
|                       |                                    |                        | Malla 40 (425µm): 8,91%                                   | Malla 40 (425µm): 10,10%                                  | Malla 40 (425µm): 9,73%                                    |  |
|                       |                                    |                        | Malla 60 (250µm): 18,08%                                  | Malla 60 (250µm): 22,76%                                  | Malla 60 (250µm): 17,45%                                   |  |
|                       |                                    |                        | Malla 100 (150µm): 10,22%                                 | Malla 100 (150µm): 14,38%                                 | Malla 100 (150µm): 9,39%                                   |  |
|                       |                                    |                        | Malla 200 (75µm): 7,70%                                   | Malla 200 (75µm): 9,74%                                   | Malla 200 (75µm): 3,91%                                    |  |
| Mezcla Final          | Granulometría                      | Por definir            | Malla 20 (850µm): 15,22%                                  | Malla 20 (850µm): 13,75%                                  | Malla 20 (850µm): 10,74%                                   | El resultado mostrado es el promedio de la realización de dos pruebas por cada lote.<br><u>Ver anexo</u> |
|                       |                                    |                        | Malla 35 (500µm): 40,33%                                  | Malla 35 (500µm): 40,10%                                  | Malla 35 (500µm): 30,27%                                   |  |
|                       |                                    |                        | Malla 40 (425µm): 9,79%                                   | Malla 40 (425µm): 10,63%                                  | Malla 40 (425µm): 8,74%                                    |  |
|                       |                                    |                        | Malla 60 (250µm): 17,22%                                  | Malla 60 (250µm): 18,69%                                  | Malla 60 (250µm): 16,52%                                   |  |
|                       |                                    |                        | Malla 100 (150µm): 7,23%                                  | Malla 100 (150µm): 7,64%                                  | Malla 100 (150µm): 10,60%                                  |  |
|                       |                                    |                        | Malla 200 (75µm): 4,75%                                   | Malla 200 (75µm): 4,29%                                   | Malla 200 (75µm): 8,00%                                    |  |
|                       | Densidad aparente sin compactación | Por definir            | 0,585 g/ml<br>Índice de Compresibilidad: 19,86 (Adecuada) | 0,588 g/ml<br>Índice de Compresibilidad: 18,78 (Adecuada) | 0,601 g/ml<br>Índice de Compresibilidad: 22,25 (Aceptable) | Según Escala USP   |
|                       | Densidad aparente con compactación | Por definir            | 0,730 g/ml<br>Índice de Hausner: 1,25 (Adecuada)          | 0,724 g/ml<br>Índice de Hausner: 1,232 (Adecuada)         | 0,773 g/ml<br>Índice de Hausner: 1,286 (Aceptable)         | Según Escala USP   |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### 5. Resultados de la Compresión

**Tabla N°17.** Resultados de la compresión

| PRODUCTO INTERMEDIO | ATRIBUTO CRÍTICO | CRITERIO DE ACEPTACIÓN   | RESULTADOS 1ER LOTE                       |   |   | RESULTADOS 2DO LOTE                                 |   |  | RESULTADOS 3ER LOTE                                 |  |  | CONCLUSIÓN                        |
|---------------------|------------------|--|---|---|---|---|---|--|---|--|--|-----------------------------------|
|                     |                  |  | Inicio                                    | Medio                                   | Final                                   | Inicio  | Medio   | Final  | Inicio  | Medio  | Final  |                                   |
| Tabletas            | Aspecto          | Tabletas redondas de color blanco a blanco cremoso, biplanas con ranura central en una de sus caras. | Cumple                                    | Cumple                                  | Cumple                                  | Cumple  | Cumple  | Cumple   | Cumple  | Cumple   | Cumple   | Conforme                          |
| Tabletas            | Peso (mg)        | 617,5 - 682,5  | Prom: 649,3<br>Min: 638<br>Max: 656       | Prom: 652,1<br>Min: 637<br>Máx.: 669    | Prom: 650,4<br>Min.: 643<br>Máx.: 659   | Prom: 651,4<br>Min.: 644<br>Máx.: 661<br>DSR: 0,69% | Prom: 645,8<br>Min.: 638<br>Máx.: 651<br>DSR: 0,43% | Prom: 650,3<br>Min.: 643<br>Máx.: 658<br>DSR: 0,68%  | Prom: 654,7<br>Min.: 646<br>Máx.: 664<br>DSR: 0,51% | Prom: 655,6<br>Min.: 646<br>Máx.: 668<br>DSR: 0,61%  | Prom: 651,5<br>Min.: 643<br>Máx.: 665<br>DSR: 0,65%  | Conforme<br><u>Ver anexo 9.4.</u> |
| Tabletas            | Diámetro (mm)    | 12,75 - 13,25  | Prom: 13,05<br>Min.: 13,02<br>máx.: 13,09 |   |   | Prom.: 13,05<br>Min.: 13,02<br>máx.: 13,06          |   |  | Prom.: 13,054<br>Min.: 13,01<br>máx.: 13,11         |  |  | Conforme                          |
|                     | Espesor (mm)     | 3,50 – 4,50  | Prom.: 4,28<br>Min.: 4,25<br>máx.: 4,32   | Prom.: 4,30<br>Min.: 4,29<br>máx.: 4,37 | Prom.: 4,28<br>Min.: 4,21<br>máx.: 4,31 | Prom.: 4,233<br>Min.: 4,19<br>máx.: 4,28            | Prom.: 4,206<br>Min.: 4,17<br>máx.: 4,22            | Prom.: 4,245<br>Min.: 4,21<br>máx.: 4,26             | Prom.: 4,64<br>Min.: 4,18<br>máx.: 4,25             | Prom.: 4,27<br>Min.: 4,23<br>máx.: 4,30              | Prom.: 4,23<br>Min.: 4,20<br>máx.: 4,25              | Conforme                          |
| Tabletas            | Dureza (kp)      | > 6,0 kp   | Min.: 7,0<br>Máx.: 9,2                    | Min.: 7,5<br>Máx.: 11,7                 | Min.: 7,7<br>Máx.: 9,5                  | Prom: 8,3<br>Min.: 6,7<br>Máx.: 9,0<br>DSR: 6,03%   | Prom: 8,5<br>Min.: 7,8<br>Máx.: 9,3<br>DSR: 4,81%   | Prom.: 10,1<br>Min.: 9,4<br>Máx.: 11,0<br>DSR: 4,54% | Prom.: 9,3<br>Min.: 8,1<br>Máx.: 10,6<br>DSR: 8,36% | Prom.: 9,2<br>Min.: 7,0<br>Máx.: 10,3<br>DSR: 10,42% | Prom.: 10,2<br>Min.: 8,3<br>Máx.: 11,9<br>DSR: 8,72% | Conforme                          |
| Tabletas            | Friabilidad      | < 1%   | 0,20                                      |   |   | 0,18%   |   |  | 0,14%   |  |  | Conforme                          |
| Tabletas            | Desintegración   | < 30 minutos   | 1,83 minutos                              |   |   | 1,73 minutos  |   |  | 1,60 minutos  |  |  | Conforme                          |



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

6. Resultados de la Etapa de Sacheteado

Tabla N°18. Resultados de la Etapa de Sacheteado

| Prueba     | Especificación   | Resultados 1 <sup>er</sup> Lote   | Resultados 2 <sup>do</sup> Lote  | Resultados 3 <sup>er</sup> Lote  |  |  | Conclusión |
|------------|------------------|---|--|--|--|--|------------|
|            |                  |   |  | Inicio   | Medio  | Final  |            |
| Dosaje     | 90% - 110%       | 96,7%<br>(483,33 mg/tab.)   | 103,98%<br>(519,88 mg/tab.)  | 103,04%<br>(515,18 mg/tab)   | 105,88%<br>(529,42 mg/tab)   | 105,29%<br>(526,46 mg/tab)   | Conforme   |
| Disolución | No menor 80% (Q) | D1: 101,99%;<br>D2: 101,69%;<br>D3: 102,02%;<br>D4: 101,94%;<br>D5: 100,59%;<br>D6: 100,72% | D1: 89,1%<br>D2: 92,5%<br>D3: 87,3%<br>D4: 86,0%<br>D5: 87,4%<br>D6: 90,8% | D1: 87,4%<br>D2: 86,3%<br>D3: 90,3%<br>D4: 87,3%<br>D5: 96,3%<br>D6: 86,8% | D1: 88,9%<br>D2: 89,5%<br>D3: 92,0%<br>D4: 97,6%<br>D5: 86,8%<br>D6: 87,0% | D1: 87,6%<br>D2: 90,7%<br>D3: 86,3%<br>D4: 90,9%<br>D5: 87,8%<br>D6: 93,7% | Conforme   |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### 7. Estudio de Rango de Fuerza de Ruptura (Dureza)

En el estudio de Dureza se obtuvieron los siguientes datos

**Tabla N°19.** Estudio de Rango de Fuerza de Ruptura (Dureza)

| Prueba     | Especificación   | Muestras con Dureza Baja (4 - 8kp)  | Muestras con Dureza Alta (12 – 21 kp)   | Conclusión |
|------------|------------------|---|---|------------|
| Disolución | No menor 80% (Q) | D1: 87,5%.<br>D2: 89,2%.<br>D3: 86,03%.<br>D4: 91,2%.<br>D5: 79,0%.<br>D6: 88,2%.<br>D7: 92,0%.<br>D8: 89,7%.<br>D9: 91,6%.<br>D10: 86,1%.<br>D11: 91,9%.<br>D12: 95,5% | D1: 89,3%.<br>D2: 86,3%.<br>D3: 89,7%.<br>D4: 100,75%.<br>D5: 96,1%.<br>D6: 96,5% | Conforme   |

se analizó la disolución con dureza baja y alta, teniendo resultados conformes no habiendo diferencias entre albas durezas

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

## 8. Recomendaciones

**Tabla N°20.** Recomendaciones de los procesos

| N.º  | DESCRIPCIÓN  | RECOMENDACIÓN   |
|------|--|---|
| RE-1 | <u>Preparación de solución aglutinante:</u><br>Se utilizó la hélice cortadora, lo que ayudó a preparar la solución más rápidamente.<br>Se reservó 1 kg de alcohol en para el enjuague de los recipientes, en caso fuera necesario.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mantener esta indicación en la guía de fabricación.</li> <li>- Reservar una cantidad de alcohol para el enjuague de los recipientes.</li> </ul>  |
| RE-2 | Con la hélice cortadora utilizada se trabajó con una velocidad de 13 a 18 Hz, y luego de incorporar la Povidona se trabajó con velocidad de hasta 60 Hz.<br>El tiempo de agitación fue de 35 minutos.<br>Al finalizar, se apagó el agitador y se dividió la solución en dos mitades, una para cada parcial de granulación. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicar como velocidad de agitación pre-incorporación de Povidona de 10 a 20 Hz, y como velocidad post incorporación de 50 a 60 Hz.</li> <li>- Una vez preparada la solución. Dividir la solución en dos mitades iguales, el cual será utilizado para el granulado del segundo parcial, y la primera para el primer parcial.</li> </ul>  |
| RE-3 | <u>Granulación (Primer y Segundo parcial):</u><br>Durante la granulación se mezcló los insumos tamizados a 120 rpm por 10 minutos luego se incorporó lentamente la primera mitad de la solución aglutinante.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Establecer 120 rpm la Velocidad de Mezclado de las materias primas tamizado y secas.</li> <li>- Incorporar la solución aglutinante en dos partes, la primera que sea de las ¾ partes y la última del ¼ restante, estableciendo el tiempo máximo de cada incorporación como máximo 30 segundos para el primero y no más de 15 segundos para el último.</li> </ul>   |
| RE-4 | Durante la granulación se ajustaron los parámetros operativos como: velocidad de impulsor, tiempo de agitación con el impulsor y tiempo de uso del picador.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Establecer que:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. La velocidad de granulación del impulsor sea de 120 rpm.</li> <li>b. El tiempo de granulación en la primera parte (después de agregar los ¾ de solución aglutinante) sea de 1 minuto sin picador.</li> <li>c. El tiempo de granulación de la segunda parte (después de agregar el saldo de ¼ de solución aglutinante) sea de 30 segundos a 1 minuto con picador.</li> </ol> </li> </ul>  |
| RE-5 | <u>Secado (1er y 2º parcial):</u><br>Durante el secado se observó la no homogeneidad de los gránulos y la consistencia ligeramente pastosa, se programó ventilación 5 minutos y 5 minutos con calefacción a 50°C.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Establecer:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Un tiempo de ventilación de 5 minutos.</li> <li>b. Tiempo mínimo programado inicial para el Secado de 3 minutos a la temperatura de 50°C.</li> <li>c. Ajustar la especificación de Humedad de 1,3% a 2,5% en el secado, considerando además que la muestra debe ser tamizada previamente por molino tornado.</li> <li>d. Definir como Humedad Referencial de muestra tamizada un Rango de trabajo de 1,3% a 2,8%.</li> </ol> </li> </ul> |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

| N.º  | DESCRIPCIÓN  | RECOMENDACIÓN  |
|------|--|--|
| RE-6 | <p><u>Compresión</u><br/>La regulación de la compresión se realizó casi inmediatamente después terminar el mezclado, por lo que al parecer no se dio suficiente tiempo para terminar de evaporar el alcohol de la mezcla, ya que se observó que no lograba alcanzar durezas altas, además en el Durómetro no se observa que las tabletas se partan abruptamente por la mitad por la mitad como es lo usual. Se tomó la humedad del granulado antes de comprimir y se obtuvo un valor de 2,34%, más alto que el valor obtenido en el tamizado y en la mezcla.<br/>En la regulación no se podía alcanzar durezas mayores a 10 kp. Se dejó regulado en el turno día para que inicie la compresión en la noche con Dureza de 6 a 8 kp Máximo para evitar daño del equipo. En el turno noche ya se pudo alcanzar durezas más altas y se trabajó con normalidad.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicar que luego el mezclado, se espere por lo menos 3 horas antes de iniciar la compresión.</li> <li>- Establecer un Rango de Especificación de Dureza 4 kp a 22 kp e incorporar un rango óptimo de trabajo 6 kp a 12 kp.</li> </ul>  |
| RE-7 | <p><u>Sacheteado:</u><br/>No se pudo sachetear en máquina porque el diámetro interior de las gargantas era menor al espesor de las tabletas.</p>   | <p><u>Sacheteado:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adecuar la máquina para poder realizar el envasado automático en la Sacheteadora del Bismutol (Instalar una garganta de mayor diámetro).</li> <li>- Realizar Pruebas de Máquina con material (Cinta Cromopel) de dimensiones adecuadas.</li> <li>- Los resultados de a la prueba de máquina de sacheteado será adicionados como una adenda al presente reporte</li> </ul> |
| RE-8 | <p><u>Blisteadado:</u><br/>Se Blistearon muestras para Estabilidad en la Blistera C (Mario Cricca) con el antiguo formato de Acetaminofén (Blister x 10) con los siguientes materiales:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. PVC Cristal</li> <li>b. PVDC Cristal</li> <li>c. PVC Ámbar</li> <li>d. PVDC Ámbar</li> </ol>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguir evaluando la compra de Formato de IMAS para que el blisteadado se haga en esa máquina, ya que esta tiene precorte que es un requisito para participar en Licitaciones.</li> </ul>  |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN - OPERACIONES TÉCNICAS    |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

#### **Capítulo IV: Presentación y análisis de los resultados**

##### Dictamen del Reporte de Escalonamiento

El proceso de fabricación del semielaborado de Acetaminofén 500 mg Tabletas Código A1001600 fue escalado en la planta de fabricación de sólidos, con los parámetros críticos del proceso y los atributos críticos de calidad establecidos para cada etapa en el respectivo Reporte de Caracterización, concluyéndose que puede iniciarse la fabricación de lotes comerciales.

Cabe señalar que aun cuando el proceso de fabricación queda definido, este puede ser sometido a mejoras puntuales durante su etapa de fabricación de lotes comerciales, los cuales deberán tratarse como parte de un plan de mejora del proceso, de acuerdo el procedimiento de Control de Cambios SGC-PRC-006.

|   |  |                           |
|---|--|---------------------------|
| <b>DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br/>OPERACIONES TÉCNICAS</b>  |  | <b>RE. A1001600.03.00</b> |
| <b>REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA</b> |  |                           |
| <b>Proyecto</b>   | <b>OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN</b> |                           |
| <b>Producto</b>   | <b>ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS</b>             |                           |

#### 4.1. Presentación de resultados

##### 1. Análisis de Datos

- Distribución del tamaño de partículas del tamizado

Tabulación de datos

##### a. Lote Piloto 0038

**Tabla N°21. Lote Piloto 0038**

| N° de Malla  | Tamaño de luz (µm) | Intervalo de Diámetro (µm) | Primera Muestra Piloto 0038 |                |                      | Segunda Muestra Piloto 0038 |                |                      | PROMEDIOS DEL TAMIZADO DEL PILOTO 0038 |                     |                               |
|--------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|--|---------------------|-------------------------------|
|              |                    |                            | Peso retenido (g)           | % Retenido     | % Retenido Acumulado | Peso retenido (g)           | % Retenido     | % Retenido Acumulado | Diferencia de % Retenido               | % Retenido Promedio | % Retenido Acumulado Promedio |
| 20           | 850                | > 850                      | 1.51                        | 15.75%         | 15.75%               | 0.85                        | 9.43%          | 9.43%                | 6.31%                                  | 12.59%              | 12.59%                        |
| 35           | 500                | 500-850                    | 3.54                        | 36.91%         | 52.66%               | 2.74                        | 30.41%         | 39.84%               | 6.50%                                  | 33.66%              | 46.25%                        |
| 60           | 250                | 250-500                    | 2.54                        | 26.49%         | 79.14%               | 2.6                         | 28.86%         | 68.70%               | -2.37%                                 | 27.67%              | 73.92%                        |
| 100          | 150                | 125-250                    | 0.87                        | 9.07%          | 88.22%               | 1.07                        | 11.88%         | 80.58%               | -2.80%                                 | 10.47%              | 84.40%                        |
| 200          | 75                 | 75-150                     | 0.61                        | 6.36%          | 94.58%               | 0.85                        | 9.43%          | 90.01%               | -3.07%                                 | 7.90%               | 92.29%                        |
| Base         | -                  | < 75                       | 0.52                        | 5.42%          | 100.00%              | 0.9                         | 9.99%          | 100.00%              | -4.57%                                 | 7.71%               | 100.00%                       |
| <b>TOTAL</b> |                    |                            | <b>9.59</b>                 | <b>100.00%</b> |                      | <b>9.01</b>                 | <b>100.00%</b> |                      |  | <b>100.00%</b>      |                               |

##### b. Lote Piloto 0042

**Tabla N°22. Lote Piloto 0042**

| N° de Malla  | Tamaño de luz (µm) | Intervalo de Diámetro (µm) | Primera Muestra Piloto 0042 |                |                      | Segunda Muestra Piloto 0042 |                |                      | PROMEDIOS DEL TAMIZADO DEL PILOTO 0042 |                     |                               |
|--------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|--|---------------------|-------------------------------|
|              |                    |                            | Peso retenido (g)           | % Retenido     | % Retenido Acumulado | Peso retenido (g)           | % Retenido     | % Retenido Acumulado | Diferencia de % Retenido               | % Retenido Promedio | % Retenido Acumulado Promedio |
| 20           | 850                | > 850                      | 0.58                        | 6.29%          | 6.29%                | 0.85                        | 9.37%          | 9.37%                | -3.08%                                 | 7.83%               | 7.83%                         |
| 35           | 500                | 500-850                    | 2.15                        | 23.32%         | 29.61%               | 2.21                        | 24.37%         | 33.74%               | -1.05%                                 | 23.84%              | 31.67%                        |
| 60           | 250                | 250-500                    | 3.21                        | 34.82%         | 64.43%               | 3.07                        | 33.85%         | 67.59%               | 0.97%                                  | 34.33%              | 66.01%                        |
| 100          | 150                | 125-250                    | 1.49                        | 16.16%         | 80.59%               | 1.26                        | 13.89%         | 81.48%               | 2.27%                                  | 15.03%              | 81.03%                        |
| 200          | 75                 | 75-150                     | 0.91                        | 9.87%          | 90.46%               | 0.95                        | 10.47%         | 91.95%               | -0.60%                                 | 10.17%              | 91.20%                        |
| Base         | -                  | < 75                       | 0.88                        | 9.54%          | 100.00%              | 0.73                        | 8.05%          | 100.00%              | 1.50%                                  | 8.80%               | 100.00%                       |
| <b>TOTAL</b> |                    |                            | <b>9.22</b>                 | <b>100.00%</b> |                      | <b>9.07</b>                 | <b>100.00%</b> |                      |  | <b>100.00%</b>      |                               |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

c. Lote Piloto 0047

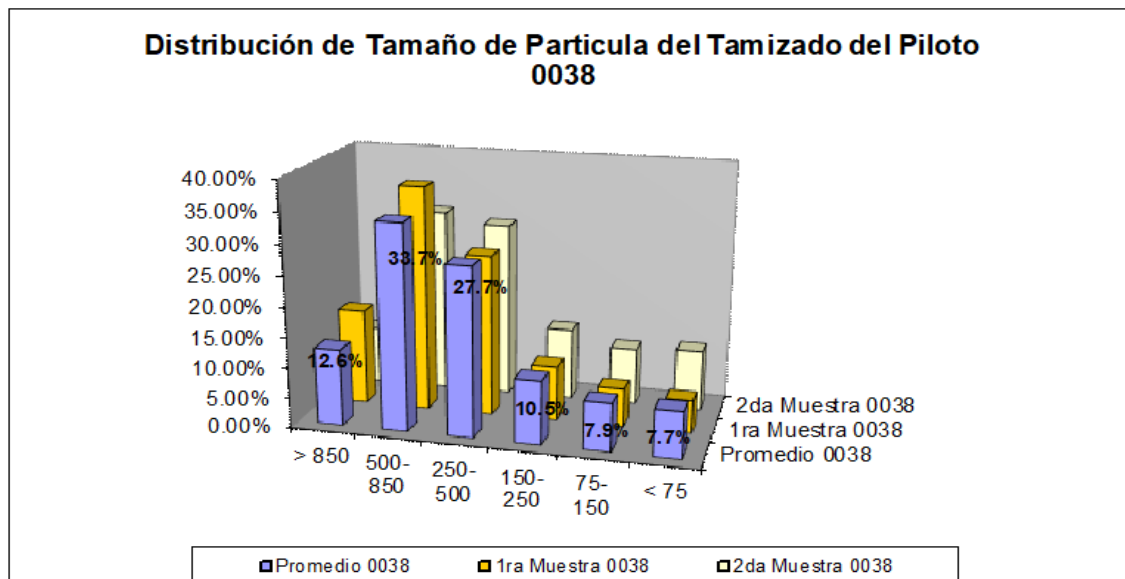
Tabla N°23. Lote Piloto 0047

| N° de Malla  | Tamaño de luz (µm) | Intervalo de Diámetro (µm) | Primera Muestra Piloto 0047 |                |                      | Segunda Muestra Piloto 0047 |                |                      | PROMEDIOS DE LA MEZCLA FINAL DEL PILOTO 0047 |                     |                               |
|--------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|--|---------------------|-------------------------------|
|              |                    |                            | Peso retenido (g)           | % Retenido     | % Retenido Acumulado | Peso retenido (g)           | % Retenido     | % Retenido Acumulado | Diferencia de % Retenido                     | % Retenido Promedio | % Retenido Acumulado Promedio |
| 20           | 850                | > 850                      | 1.98                        | 19.78%         | 19.78%               | 2.41                        | 21.67%         | 21.67%               | -1.89%                                       | 20.73%              | 20.73%                        |
| 35           | 500                | 500-850                    | 3.63                        | 36.26%         | 56.04%               | 4.05                        | 36.42%         | 58.09%               | -0.16%                                       | 36.34%              | 57.07%                        |
| 60           | 250                | 250-500                    | 2.72                        | 27.17%         | 83.22%               | 3.09                        | 27.79%         | 85.88%               | -0.61%                                       | 27.48%              | 84.55%                        |
| 100          | 150                | 125-250                    | 0.99                        | 9.89%          | 93.11%               | 1.04                        | 9.35%          | 95.23%               | 0.54%  | 9.62%               | 94.17%                        |
| 200          | 75                 | 75-150                     | 0.46                        | 4.60%          | 97.70%               | 0.38                        | 3.42%          | 98.65%               | 1.18%  | 4.01%               | 98.18%                        |
| Base         | 0                  | < 75                       | 0.23                        | 2.30%          | 100.00%              | 0.15                        | 1.35%          | 100.00%              | 0.95%  | 1.82%               | 100.00%                       |
| <b>TOTAL</b> |                    |                            | <b>10.01</b>                | <b>100.00%</b> |                      | <b>11.12</b>                | <b>100.00%</b> |                      |  | <b>100.00%</b>      |                               |

GRAFICO DE DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

a. Lote Piloto 0038

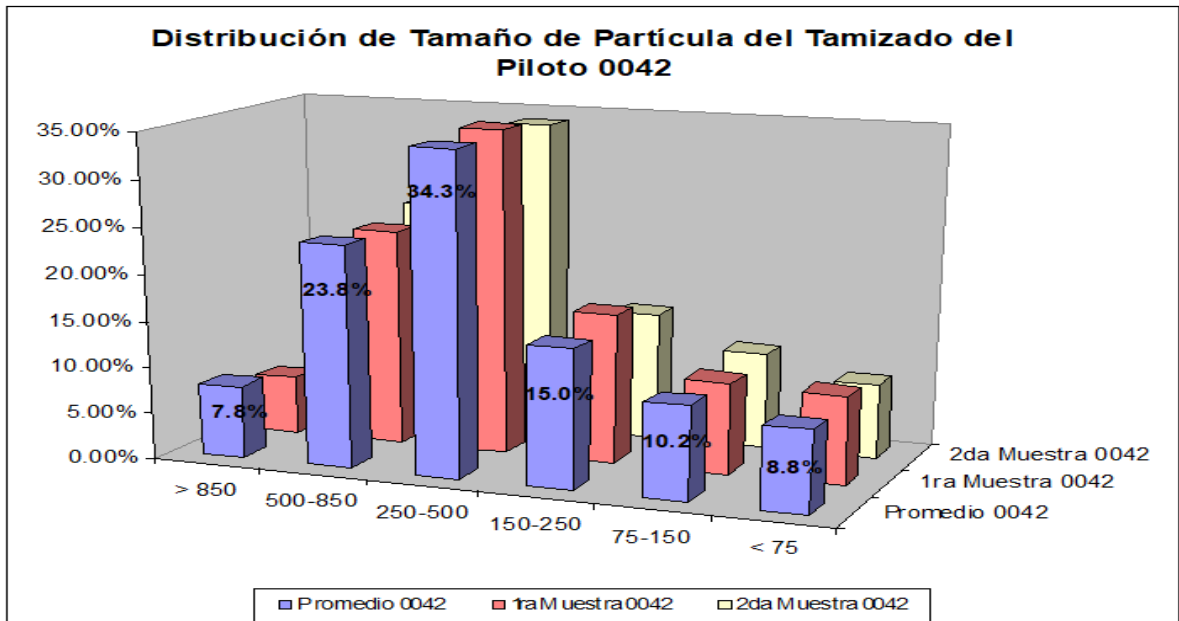
Fig. N°22. Distribución del Tamaño de Partícula del Tamizado del Piloto 0038



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

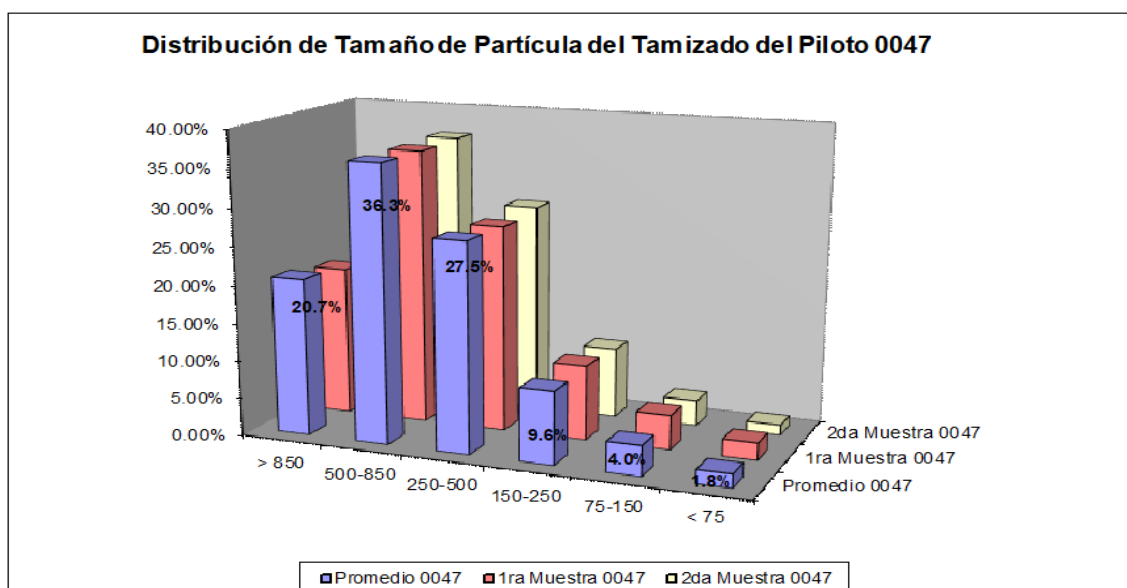
b. Lote Piloto 0042

Fig. N°23. Distribución del Tamaño de Partícula del Tamizado del Piloto 0042



c. Lote Piloto 0047

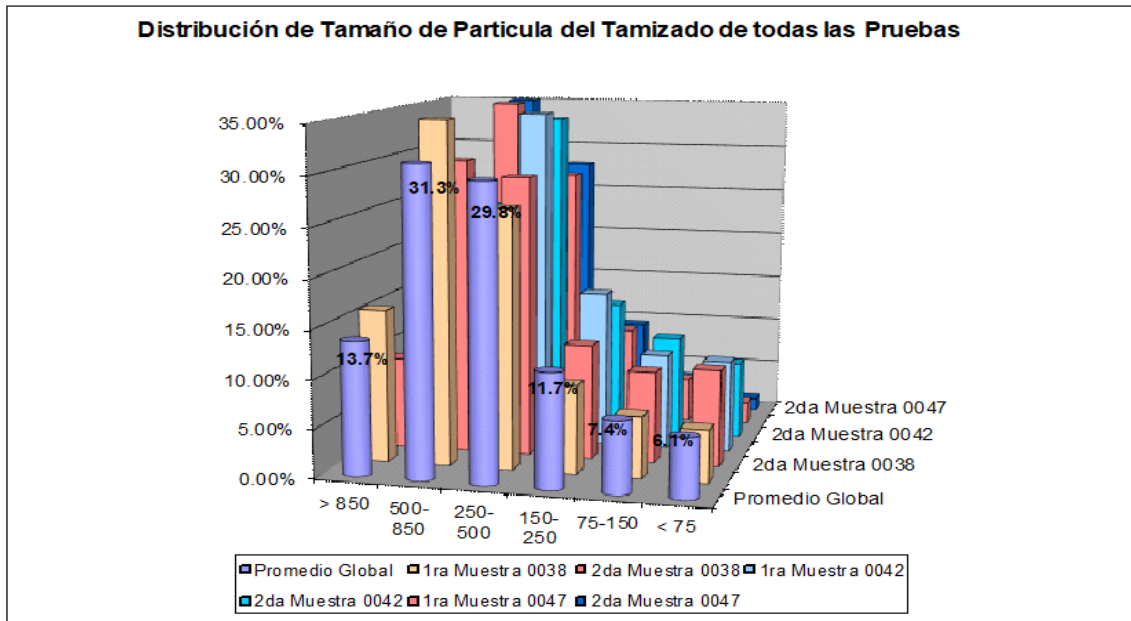
Fig. N°24. Distribución del Tamaño de Partícula del Tamizado del Piloto 0047





|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°25. Distribución del Tamaño de Partícula del Tamizado de las Pruebas



El mayor porcentaje (31,3%) corresponde a los gránulos de que tiene diámetro de 500 a 850 micras, sin embargo, las de diámetro de 250 a 500 micras también tiene una proporción considerable de 29,8%.

Si consideramos en conjunto las tres columnas principales podemos decir que el 74,8% de los gránulos tienen un tamaño entre 250 micras.

El porcentaje de partículas menores a 150 micras es de 13,5%, siendo el porcentaje de partículas finas (menores a 75 micras) de 6,1%.

Asimismo, tenemos un 11,7% de partículas de tamaño mayor a 150 a 250 micras.

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

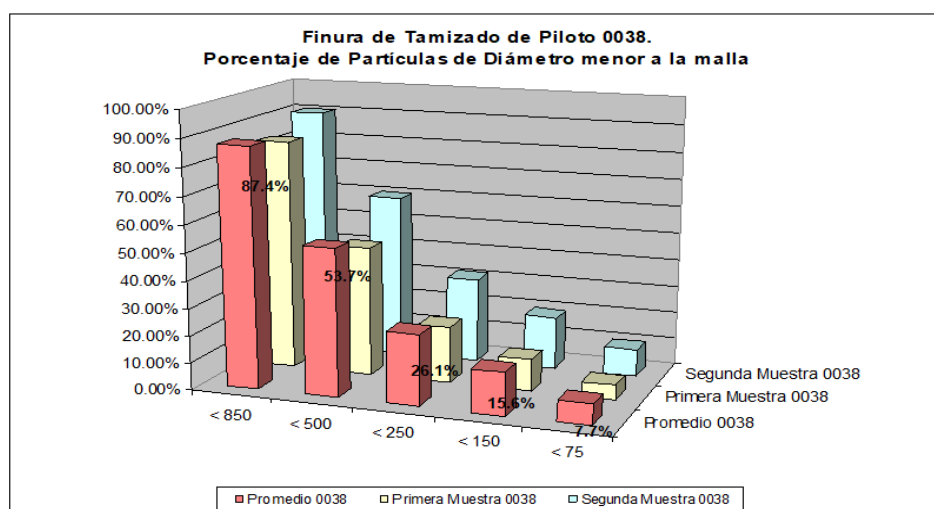
## GRAFICO DE FINURA DEL TAMIZADO

Tabla N°24. Finura del tamizado

| Tamaño de luz (µm) | Promedio General | % Partículas de Diámetro menor (Pasan la Malla) Piloto 0038 |                      |                      | % Partículas de Diámetro menor (Pasan la Malla) Piloto 0042 |                      |                      | % Partículas de Diámetro menor (Pasan la Malla) Piloto 0047 |                      |                      |
|--------------------|------------------|---|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|
|                    |                  | Promedio 0038   | Primera Muestra 0038 | Segunda Muestra 0038 | Promedio 0042   | Primera Muestra 0042 | Segunda Muestra 0042 | Promedio 0047   | Primera Muestra 0047 | Segunda Muestra 0047 |
| < 850              | 89.79%           | 87.41%  | 84.25%               | 90.57%               | 92.17%  | 93.71%               | 90.63%               | 79.75%  | 80.22%               | 79.27%               |
| < 500              | 61.04%           | 53.75%  | 47.34%               | 60.16%               | 68.33%  | 70.39%               | 66.26%               | 43.44%  | 43.96%               | 42.93%               |
| < 250              | 30.04%           | 26.08%  | 20.86%               | 31.30%               | 33.99%  | 35.57%               | 32.41%               | 16.12%  | 16.78%               | 15.45%               |
| < 150              | 17.29%           | 15.60%  | 11.78%               | 19.42%               | 18.97%  | 19.41%               | 18.52%               | 6.36%   | 6.89%                | 5.83%                |
| < 75               | 8.25%            | 7.71%   | 5.42%                | 9.99%                | 8.80%   | 9.54%                | 8.05%                | 2.06%   | 2.30%                | 1.82%                |

a. Lote Piloto 0038

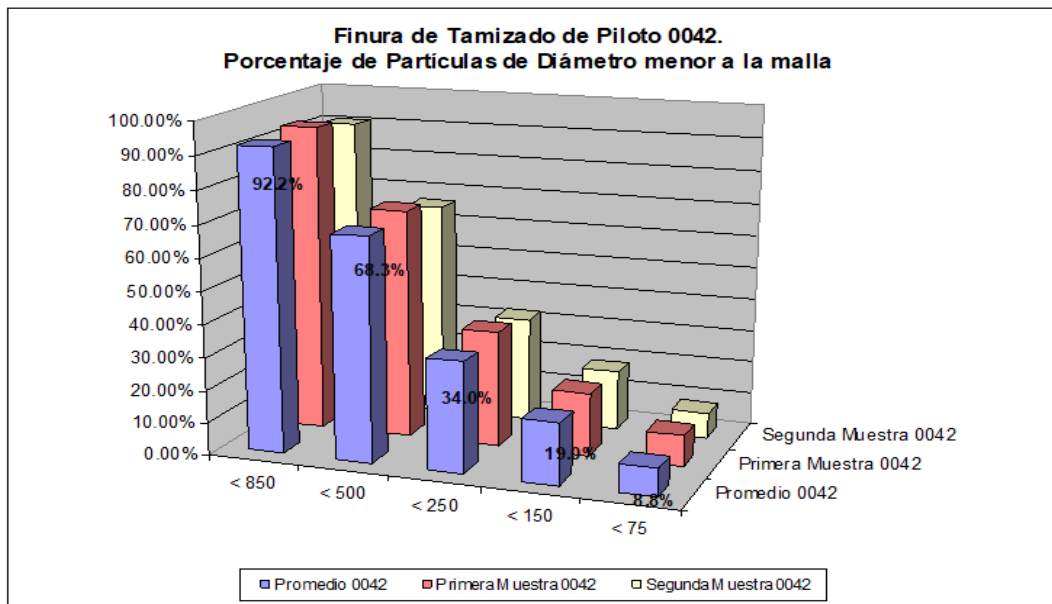
Fig. N°26. Finura de Tamizado de Piloto 0038



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

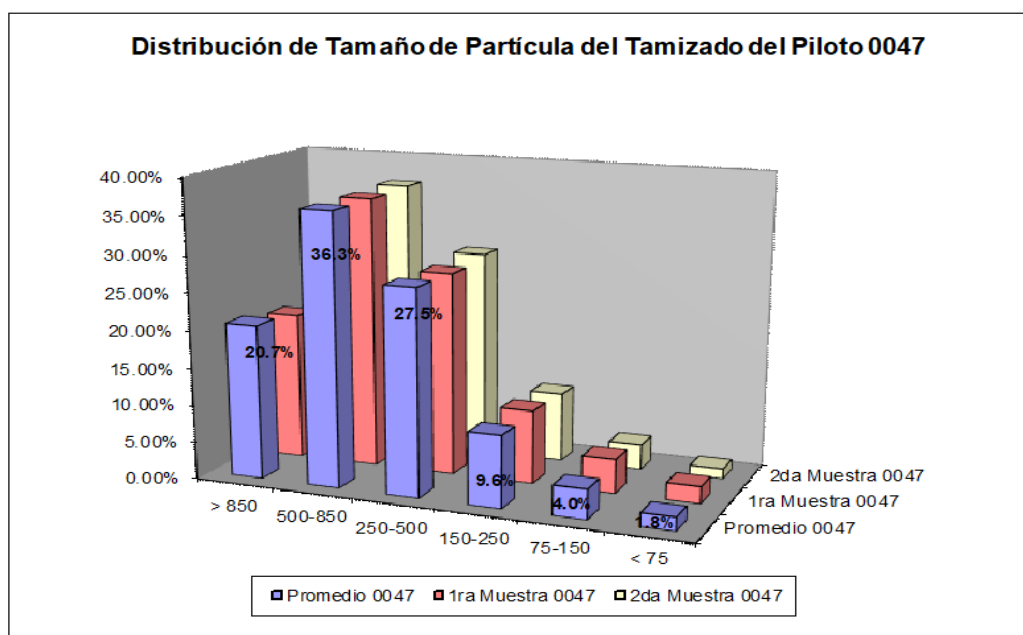
b. Lote Piloto 0042

Fig. N°27. Finura de Tamizado de Piloto 0042



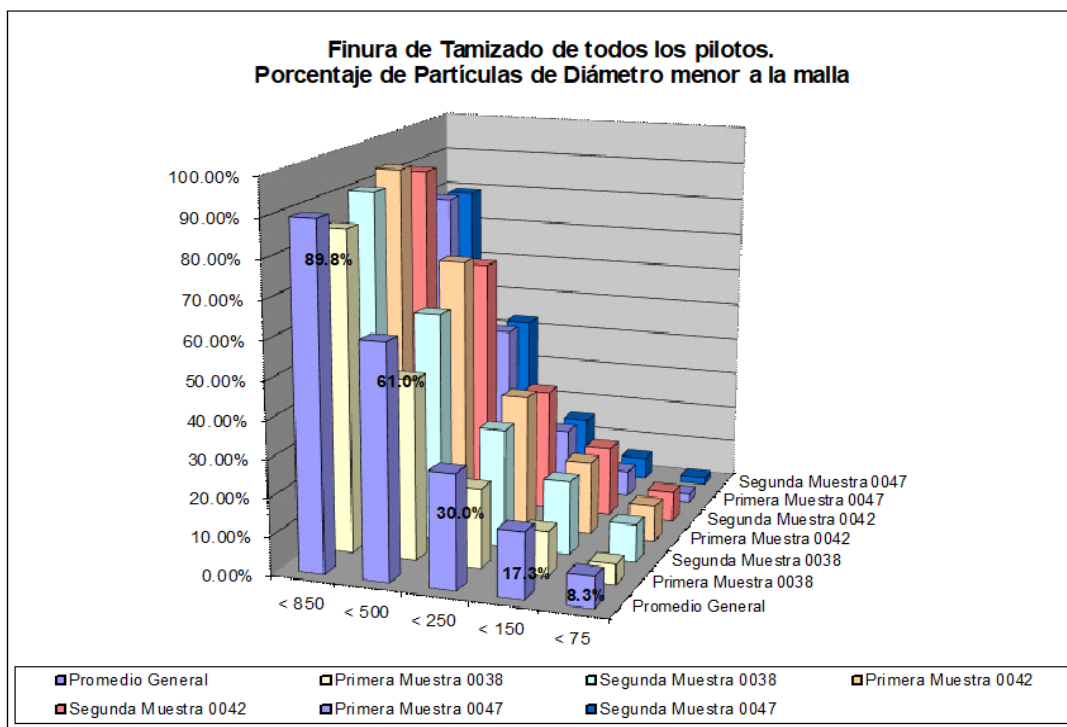
c. Lote Piloto 0047

Fig. N°28. Finura de Tamizado de Piloto 0047



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°29. Finura de Tamizado de todos los Pilotos



Casi el 90% de los gránulos tienen un diámetro menor a 850 micras y el 61% tiene diámetro menor a 500 micras.

Sólo un 30% es menos a 250 micras y 17,3% menor a 150 micras. Finalmente, el porcentaje de Finos, gránulos menores a 75 micras es de 8,3%

Estas tendencias son observadas en todas las muestras analizadas de todos pilotos.

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

**DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULAS DE LA MEZCLA FINAL  
TABULACION DE DATOS**

a. Lote Piloto 0038

**Tabla N°25. Tamaño de partículas del Lote Piloto 0038**

| N° de Malla  | Tamaño de luz (µm) | Intervalo de Diámetro (µm) | Primera Muestra Piloto 0038 |                |                      | Segunda Muestra Piloto 0038 |                |                      | PROMEDIOS DE LA MEZCLA FINAL DEL PILOTO 0038 |                     |                               |
|--------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|--|---------------------|-------------------------------|
|              |                    |                            | Peso retenido (g)           | % Retenido     | % Retenido Acumulado | Peso retenido (g)           | % Retenido     | % Retenido Acumulado | Diferencia de % Retenido                     | % Retenido Promedio | % Retenido Acumulado Promedio |
| 20           | 850                | > 850                      | 1.31                        | 13.62%         | 13.62%               | 1.71                        | 17.41%         | 17.41%               | -3.80%                                       | 15.52%              | 15.52%                        |
| 35           | 500                | 500-850                    | 3.65                        | 37.94%         | 51.56%               | 4.35                        | 44.30%         | 61.71%               | -6.36%                                       | 41.12%              | 56.64%                        |
| 60           | 250                | 250-500                    | 2.76                        | 28.69%         | 80.25%               | 2.59                        | 26.37%         | 88.09%               | 2.32%  | 27.53%              | 84.17%                        |
| 100          | 150                | 125-250                    | 0.83                        | 8.63%          | 88.88%               | 0.6                         | 6.11%          | 94.20%               | 2.52%  | 7.37%               | 91.54%                        |
| 200          | 75                 | 75-150                     | 0.58                        | 6.03%          | 94.91%               | 0.36                        | 3.67%          | 97.86%               | 2.36%  | 4.85%               | 96.38%                        |
| Base         | 0                  | < 75                       | 0.49                        | 5.09%          | 100.00%              | 0.21                        | 2.14%          | 100.00%              | 2.96%  | 3.62%               | 100.00%                       |
| <b>TOTAL</b> |                    |                            | <b>9.62</b>                 | <b>100.00%</b> |                      | <b>9.82</b>                 | <b>100.00%</b> |                      |  | <b>100.00%</b>      |                               |

b. Lote Piloto 0042

**Tabla N°26. Tamaño de partículas del Lote Piloto 0042**

| N° de Malla  | Tamaño de luz (µm) | Intervalo de Diámetro (µm) | Primera Muestra Piloto 0042 |                |                      | Segunda Muestra Piloto 0042 |                |                      | PROMEDIOS DE LA MEZCLA FINAL DEL PILOTO 0042 |                     |                               |
|--------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|--|---------------------|-------------------------------|
|              |                    |                            | Peso retenido (g)           | % Retenido     | % Retenido Acumulado | Peso retenido (g)           | % Retenido     | % Retenido Acumulado | Diferencia de % Retenido                     | % Retenido Promedio | % Retenido Acumulado Promedio |
| 20           | 850                | > 850                      | 1.54                        | 16.47%         | 16.47%               | 1.08                        | 11.45%         | 11.45%               | 5.02%  | 13.96%              | 13.96%                        |
| 35           | 500                | 500-850                    | 4.04                        | 43.21%         | 59.68%               | 3.61                        | 38.28%         | 49.73%               | 4.93%  | 40.75%              | 54.71%                        |
| 60           | 250                | 250-500                    | 2.62                        | 28.02%         | 87.70%               | 2.98                        | 31.60%         | 81.34%               | -3.58%                                       | 29.81%              | 84.52%                        |
| 100          | 150                | 125-250                    | 0.61                        | 6.52%          | 94.22%               | 0.85                        | 9.01%          | 90.35%               | -2.49%                                       | 7.77%               | 92.29%                        |
| 200          | 75                 | 75-150                     | 0.31                        | 3.32%          | 97.54%               | 0.51                        | 5.41%          | 95.76%               | -2.09%                                       | 4.36%               | 96.65%                        |
| Base         | -                  | < 75                       | 0.23                        | 2.46%          | 100.00%              | 0.4                         | 4.24%          | 100.00%              | -1.78%                                       | 3.35%               | 100.00%                       |
| <b>TOTAL</b> |                    |                            | <b>9.35</b>                 | <b>100.00%</b> |                      | <b>9.43</b>                 | <b>100.00%</b> |                      |  | <b>100.00%</b>      |                               |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

c. Lote Piloto 0047

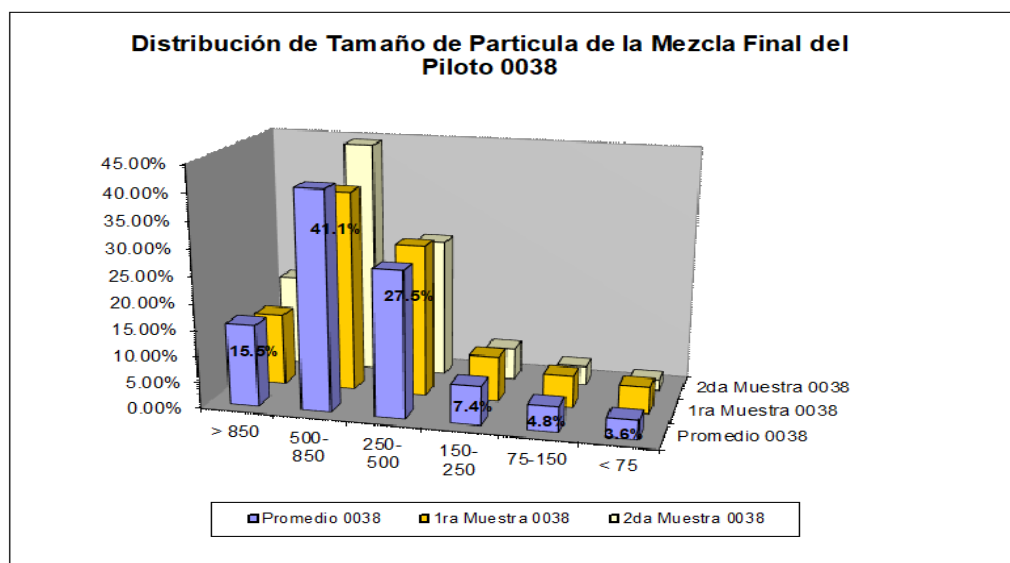
Tabla N°27. Tamaño de partículas del Lote Piloto 0047

| N° de Malla  | Tamaño de luz (µm) | Intervalo de Diámetro (µm) | Primera Muestra Piloto 0047 |                |                      | Segunda Muestra Piloto 0047 |                |                      | PROMEDIOS DE LA MEZCLA FINAL DEL PILOTO 0047 |                     |                               |
|--------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|--|---------------------|-------------------------------|
|              |                    |                            | Peso retenido (g)           | % Retenido     | % Retenido Acumulado | Peso retenido (g)           | % Retenido     | % Retenido Acumulado | Diferencia de % Retenido                     | % Retenido Promedio | % Retenido Acumulado Promedio |
| 20           | 850                | > 850                      | 1.22                        | 11.88%         | 11.88%               | 0.96                        | 11.10%         | 11.10%               | 0.78%  | 11.49%              | 11.49%                        |
| 35           | 500                | 500-850                    | 3.32                        | 32.33%         | 44.21%               | 2.79                        | 32.25%         | 43.35%               | 0.07%  | 32.29%              | 43.78%                        |
| 60           | 250                | 250-500                    | 2.72                        | 26.48%         | 70.69%               | 2.47                        | 28.55%         | 71.91%               | -2.07%                                       | 27.52%              | 71.30%                        |
| 100          | 150                | 125-250                    | 1.17                        | 11.39%         | 82.08%               | 0.97                        | 11.21%         | 83.12%               | 0.18%  | 11.30%              | 82.60%                        |
| 200          | 75                 | 75-150                     | 0.85                        | 8.28%          | 90.36%               | 0.76                        | 8.79%          | 91.91%               | -0.51%                                       | 8.53%               | 91.13%                        |
| Base         | 0                  | < 75                       | 0.99                        | 9.64%          | 100.00%              | 0.7                         | 8.09%          | 100.00%              | 1.55%  | 8.87%               | 100.00%                       |
| <b>TOTAL</b> |                    |                            | <b>10.27</b>                | <b>100.00%</b> |                      | <b>8.65</b>                 | <b>100.00%</b> |                      |  | <b>100.00%</b>      |                               |

## GRAFICO DE DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA DE MEZCLA FINAL

a. Lote Piloto 0038

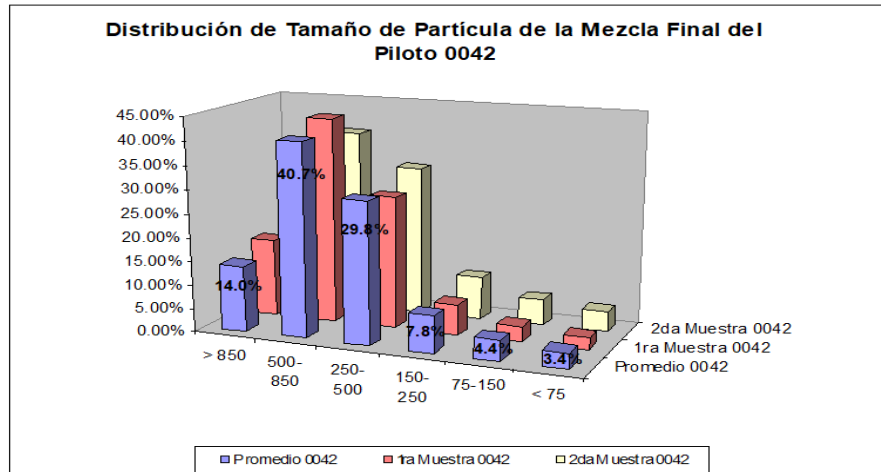
Fig. N°30. Distribución de Tamaño de Partícula de la Mezcla Final del Piloto 0038



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

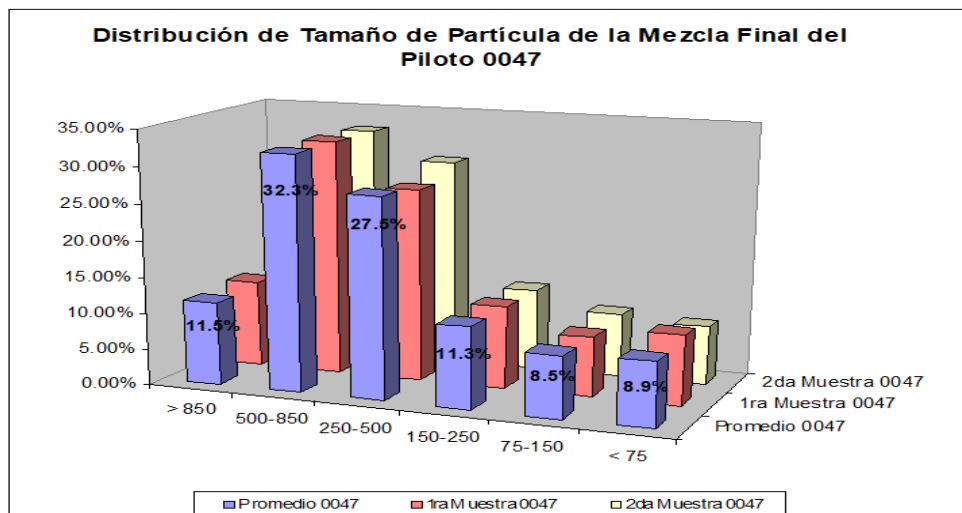
b. Lote Piloto 0042

Fig. N°31. Distribución de Tamaño de Partícula de la Mezcla Final del Piloto 0042



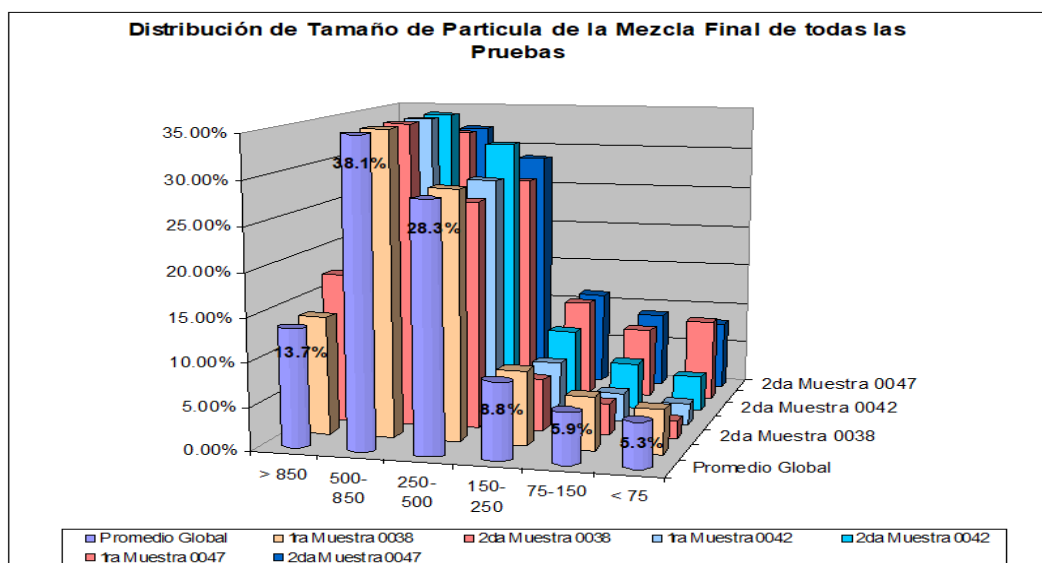
c. Lote Piloto 0047

Fig. N°32. Distribución de Tamaño de Partícula de la Mezcla Final del Piloto 0047



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°33. Distribución de Tamaño de Partícula de la Mezcla Final de todas las Pruebas



A diferencia del tamizado, en este caso, los gránulos que tienen mayor porcentaje (38,1%), casi la mitad son los que tienen un diámetro entre 500 a 850 micras.

El porcentaje de gránulos de 250 a 500 micras de diámetro también es importante, pues es de 28,3%. Sumando ambos resultados podemos decir que casi el 67% de los gránulos tienen un diámetro entre 250 y 850 micras.

El tercer grupo más importante corresponde a los gránulos de más de 850 micras de diámetro, que es de 13,7%. También vemos que hay poco porcentaje de finos, gránulos menores a 75 micras.



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

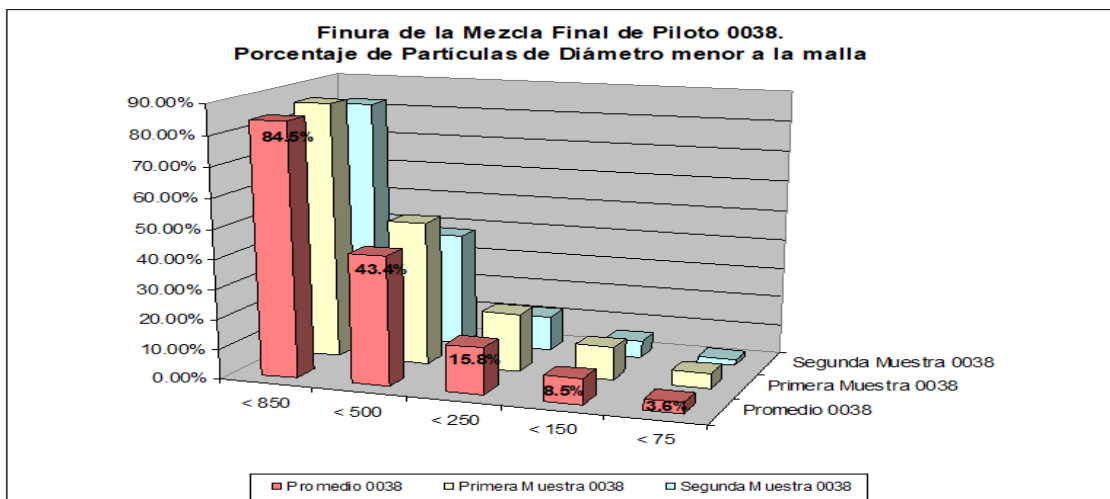
### GRAFICO DE FINURA DE LA MEZCLA FINAL

Tabla N°28. Finura de la mezcla final

| Tamaño de luz (µm) | Promedio General | % Partículas de Diámetro menor (Pasan la Malla) Piloto 0038 |                      |                      | % Partículas de Diámetro menor (Pasan la Malla) Piloto 0042 |                      |                      | % Partículas de Diámetro menor (Pasan la Malla) Piloto 0047 |                      |                      |
|--------------------|------------------|---|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|
|                    |                  | Promedio 0038   | Primera Muestra 0038 | Segunda Muestra 0038 | Promedio 0042   | Primera Muestra 0042 | Segunda Muestra 0042 | Promedio 0047   | Primera Muestra 0047 | Segunda Muestra 0047 |
| < 850              | 85.26%           | 84.48%  | 86.38%               | 82.59%               | 86.04%  | 83.53%               | 88.55%               | 88.32%  | 88.12%               | 88.51%               |
| < 500              | 44.33%           | 43.36%  | 48.44%               | 38.29%               | 45.29%  | 40.32%               | 50.27%               | 56.01%  | 55.79%               | 56.22%               |
| < 250              | 15.66%           | 15.83%  | 19.75%               | 11.91%               | 15.48%  | 12.30%               | 18.66%               | 29.00%  | 29.31%               | 28.70%               |
| < 150              | 8.09%            | 8.46%   | 11.12%               | 5.80%                | 7.71%   | 5.78%                | 9.65%                | 17.66%  | 17.92%               | 17.40%               |
| < 75               | 3.48%            | 3.62%   | 5.09%                | 2.14%                | 3.35%   | 2.46%                | 4.24%                | 9.25%   | 9.64%                | 8.87%                |

a. Lote Piloto 0038

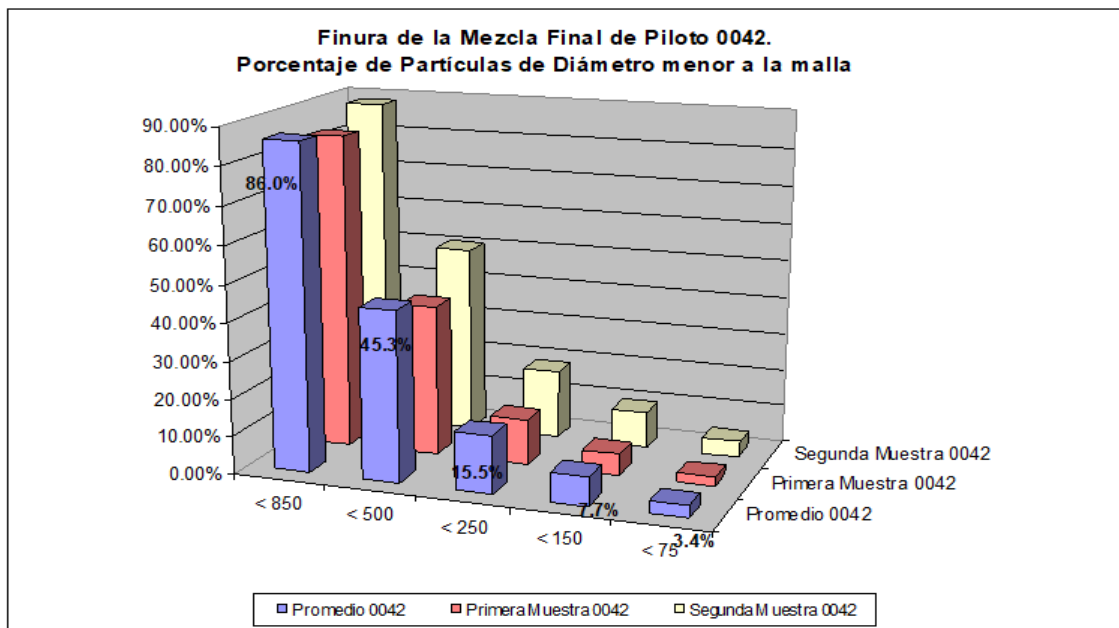
Fig. N°34. Finura de la Mezcla Final de Piloto 0038



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

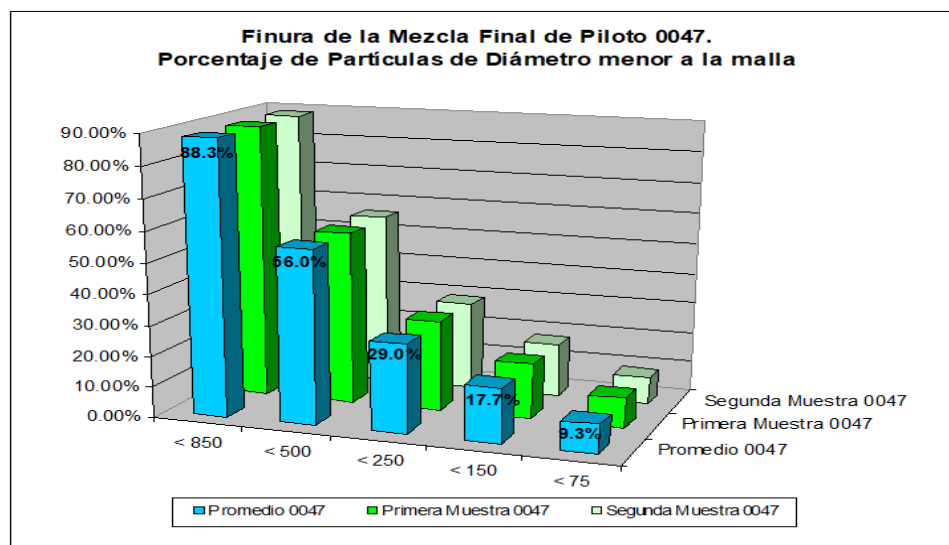
**b. Lote Piloto 0042**

**Fig. N°35. Finura de la Mezcla Final de Piloto 0042**



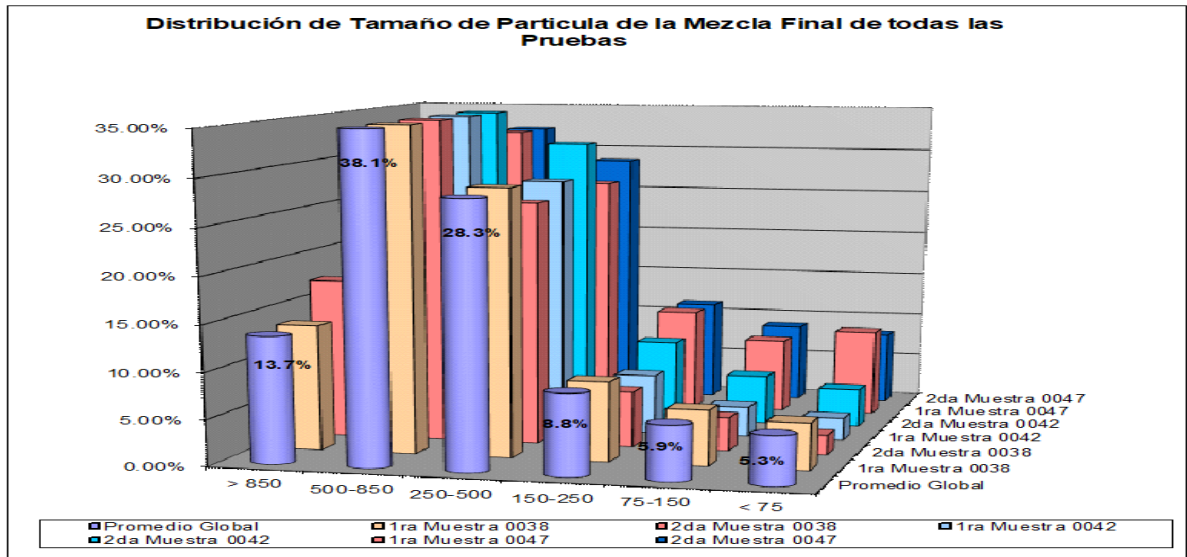
**c. Lote Piloto 0047**

**Fig. N°36. Finura de la Mezcla Final de Piloto 0047**



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°37. Finura de la Mezcla Final de todas las Pruebas



El 86,3% de los gránulos tienen un diámetro menor a 850 micras y el 48,3% tiene diámetro menor a 500 micras.

Sólo un 20% es menor a 250 micras y 11,2% menor a 150 micras. Finalmente, el porcentaje de Finos, gránulos menores a 75 micras es bastante bajo de 5,3%.

Estas tendencias son observadas en todas las muestras analizadas de todos los pilotos.

#### ANGULO DE REPOSO

Tabla N°29. Ángulo de reposo

|                       | 1 <sup>er</sup> Lote | 2 <sup>do</sup> Lote | 3 <sup>er</sup> Lote |
|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Ángulo de reposo:     | 34, 6°               | 34, 3°               | 35, 8°               |
| Resultado de fluidez: | Buena                | Buena                | Adecuada             |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Tabla N°30. Escala de Fluidez

| ESCALA DE FLUIDEZ |                |
|-------------------|----------------|
| $\alpha$ (°)      | Fluidez        |
| 25-30             | Excelente      |
| 31-35             | Buena          |
| 36-40             | Adecuada       |
| 41-45             | Aceptable      |
| 46-55             | Pobre          |
| 55-65             | Muy pobre      |
| >65               | Muy, muy pobre |

**Observación:** Se observa que el granulado de la mezcla final presenta una fluidez buena y adecuada (tercer piloto) según la escala indicada.

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

## CONTROL DE PESOS

### TABULACION DE DATOS:

#### a. Lote Piloto 0038

Tabla N°31. Control de Pesos Lote Piloto 0038

| N°                 | MUESTRA N°1<br>(mg) | MUESTRA N°2<br>(mg) | MUESTRA N°3<br>(mg) | MUESTRA N°4<br>(mg) |
|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1                  | 651                 | 651                 | 653                 | 647                 |
| 2                  | 646                 | 650                 | 653                 | 646                 |
| 3                  | 650                 | 647                 | 646                 | 651                 |
| 4                  | 648                 | 669                 | 658                 | 649                 |
| 5                  | 651                 | 655                 | 653                 | 655                 |
| 6                  | 650                 | 653                 | 651                 | 655                 |
| 7                  | 638                 | 652                 | 651                 | 653                 |
| 8                  | 646                 | 643                 | 651                 | 652                 |
| 9                  | 650                 | 637                 | 646                 | 653                 |
| 10                 | 655                 | 659                 | 645                 | 659                 |
| 11                 | 656                 | 650                 | 664                 | 650                 |
| 12                 | 650                 | 646                 | 650                 | 656                 |
| 13                 | 652                 | 649                 | 645                 | 649                 |
| 14                 | 647                 | 657                 | 654                 | 649                 |
| 15                 | 648                 | 651                 | 647                 | 643                 |
| 16                 | 655                 | 646                 | 651                 | 645                 |
| 17                 | 650                 | 652                 | 651                 | 651                 |
| 18                 | 651                 | 659                 | 658                 | 647                 |
| 19                 | 645                 | 658                 | 655                 | 643                 |
| 20                 | 646                 | 658                 | 647                 | 655                 |
| <b>MEDIA</b>       | 649.25              | 652.10              | 651.45              | 650.40              |
| <b>MEDIANA</b>     | 650.00              | 651.50              | 651.00              | 650.50              |
| <b>DESV. STAND</b> | 4.08                | 6.94                | 4.89                | 4.43                |
| <b>MÍNIMO</b>      | 638.00              | 637.00              | 645.00              | 643.00              |
| <b>MÁXIMO</b>      | 656.00              | 669.00              | 664.00              | 659.00              |
| <b>RANGO</b>       | 18.00               | 32.00               | 19.00               | 16.00               |
| <b>DSR</b>         | 0.63                | 1.06                | 0.75                | 0.68                |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

b. Lote Piloto 0042

**Tabla N°32.** Control de Pesos Lote Piloto 0042

| Nº               | MUESTRA N°1<br>(mg) | MUESTRA N°2<br>(mg) | MUESTRA N°3<br>(mg) | MUESTRA N°4<br>(mg) |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1                | 651.00              | 644.00              | 648.00              | 653.00              |
| 2                | 647.00              | 644.00              | 649.00              | 648.00              |
| 3                | 651.00              | 646.00              | 649.00              | 656.00              |
| 4                | 653.00              | 647.00              | 646.00              | 650.00              |
| 5                | 647.00              | 651.00              | 650.00              | 650.00              |
| 6                | 645.00              | 651.00              | 650.00              | 648.00              |
| 7                | 644.00              | 646.00              | 653.00              | 648.00              |
| 8                | 649.00              | 645.00              | 649.00              | 648.00              |
| 9                | 650.00              | 643.00              | 649.00              | 641.00              |
| 10               | 649.00              | 645.00              | 658.00              | 658.00              |
| 11               | 660.00              | 645.00              | 658.00              | 652.00              |
| 12               | 656.00              | 647.00              | 653.00              | 654.00              |
| 13               | 652.00              | 647.00              | 657.00              | 647.00              |
| 14               | 654.00              | 646.00              | 652.00              | 653.00              |
| 15               | 647.00              | 638.00              | 656.00              | 648.00              |
| 16               | 661.00              | 648.00              | 645.00              | 651.00              |
| 17               | 655.00              | 648.00              | 643.00              | 647.00              |
| 18               | 654.00              | 646.00              | 644.00              | 650.00              |
| 19               | 651.00              | 644.00              | 648.00              | 642.00              |
| 20               | 652.00              | 645.00              | 649.00              | 661.00              |
| <b>MEDIA</b>     | <b>651.40</b>       | <b>645.80</b>       | <b>650.30</b>       | <b>650.25</b>       |
| <b>MEDIANA</b>   | <b>651.00</b>       | <b>646.00</b>       | <b>649.00</b>       | <b>650.00</b>       |
| <b>DESV. STD</b> | <b>4.50</b>         | <b>2.80</b>         | <b>4.43</b>         | <b>4.82</b>         |
| <b>MÍNIMO</b>    | <b>644.00</b>       | <b>638.00</b>       | <b>643.00</b>       | <b>641.00</b>       |
| <b>MÁXIMO</b>    | <b>661.00</b>       | <b>651.00</b>       | <b>658.00</b>       | <b>661.00</b>       |
| <b>RANGO</b>     | <b>17.00</b>        | <b>13.00</b>        | <b>15.00</b>        | <b>20.00</b>        |
| <b>DSR</b>       | <b>0.69</b>         | <b>0.43</b>         | <b>0.68</b>         | <b>0.74</b>         |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

c. Lote Piloto 0047

**Tabla N°33.** Control de Pesos Lote Piloto 0047

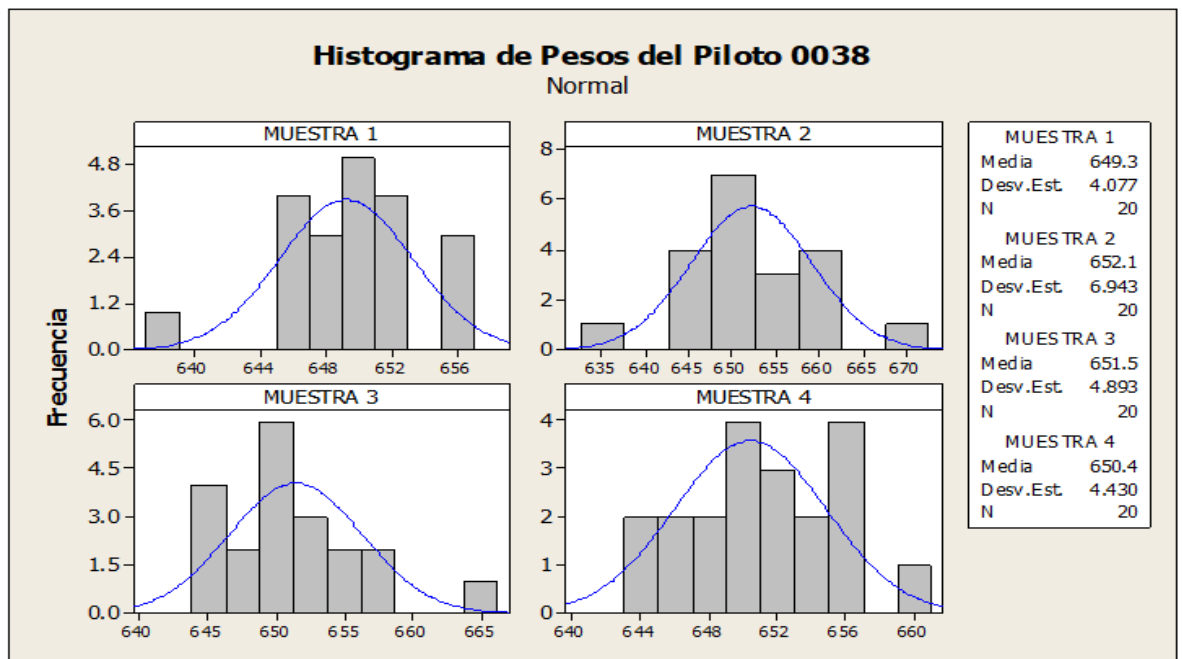
| N°                     | MUESTRA 1<br>(mg) | MUESTRA 2<br>(mg) | MUESTRA 3<br>(mg) | MUESTRA 4<br>(mg) |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1                      | 661.00            | 655.00            | 643.00            | 650.00            |
| 2                      | 657.00            | 649.00            | 644.00            | 665.00            |
| 3                      | 660.00            | 662.00            | 648.00            | 656.00            |
| 4                      | 655.00            | 646.00            | 650.00            | 654.00            |
| 5                      | 653.00            | 664.00            | 648.00            | 657.00            |
| 6                      | 657.00            | 649.00            | 665.00            | 656.00            |
| 7                      | 650.00            | 663.00            | 656.00            | 658.00            |
| 8                      | 657.00            | 652.00            | 643.00            | 650.00            |
| 9                      | 662.00            | 654.00            | 647.00            | 645.00            |
| 10                     | 649.00            | 668.00            | 651.00            | 640.00            |
| 11                     | 651.00            | 651.00            | 663.00            | 654.00            |
| 12                     | 652.00            | 655.00            | 648.00            | 647.00            |
| 13                     | 658.00            | 647.00            | 654.00            | 653.00            |
| 14                     | 654.00            | 650.00            | 646.00            | 666.00            |
| 15                     | 659.00            | 658.00            | 654.00            | 649.00            |
| 16                     | 650.00            | 657.00            | 647.00            | 652.00            |
| 17                     | 664.00            | 655.00            | 656.00            | 642.00            |
| 18                     | 647.00            | 662.00            | 660.00            | 642.00            |
| 19                     | 646.00            | 656.00            | 658.00            | 650.00            |
| 20                     | 651.00            | 659.00            | 648.00            | 641.00            |
| <b>MEDIA</b>           | <b>654.65</b>     | <b>655.60</b>     | <b>651.45</b>     | <b>651.35</b>     |
| <b>MEDIANA</b>         | <b>654.50</b>     | <b>655.00</b>     | <b>649.00</b>     | <b>651.00</b>     |
| <b>DESV.<br/>STAND</b> | <b>5.14</b>       | <b>6.08</b>       | <b>6.51</b>       | <b>7.32</b>       |
| <b>MÍNIMO</b>          | <b>646.00</b>     | <b>646.00</b>     | <b>643.00</b>     | <b>640.00</b>     |
| <b>MÁXIMO</b>          | <b>664.00</b>     | <b>668.00</b>     | <b>665.00</b>     | <b>666.00</b>     |
| <b>RANGO</b>           | <b>18.00</b>      | <b>22.00</b>      | <b>22.00</b>      | <b>26.00</b>      |
| <b>DSR</b>             | <b>0.79</b>       | <b>0.93</b>       | <b>1.00</b>       | <b>1.12</b>       |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

## 4.2. Prueba de hipótesis

### HISTOGRAMA DE PESOS

Fig. N°38. Histograma de Pesos del Piloto 0038





|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°39. Histograma de Pesos del Piloto 0042

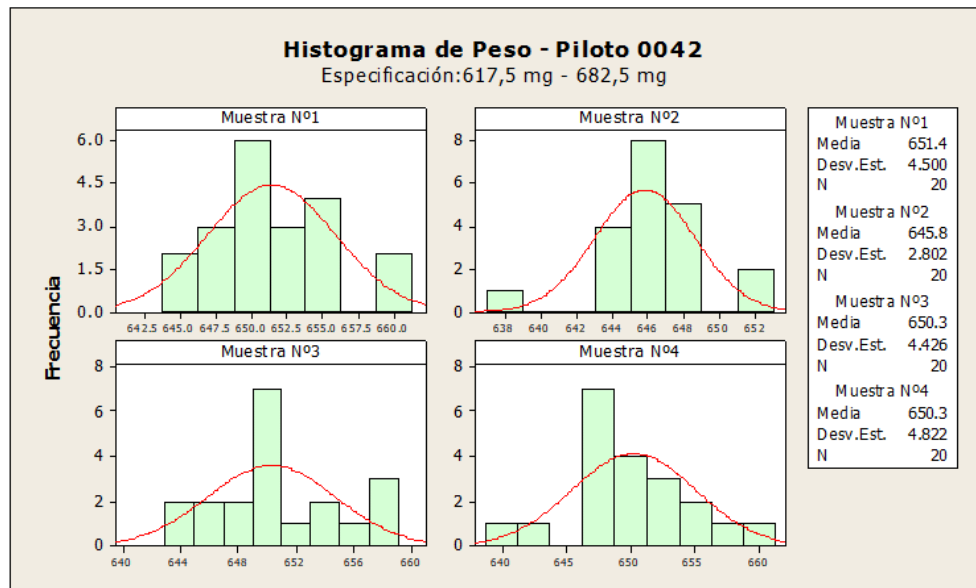
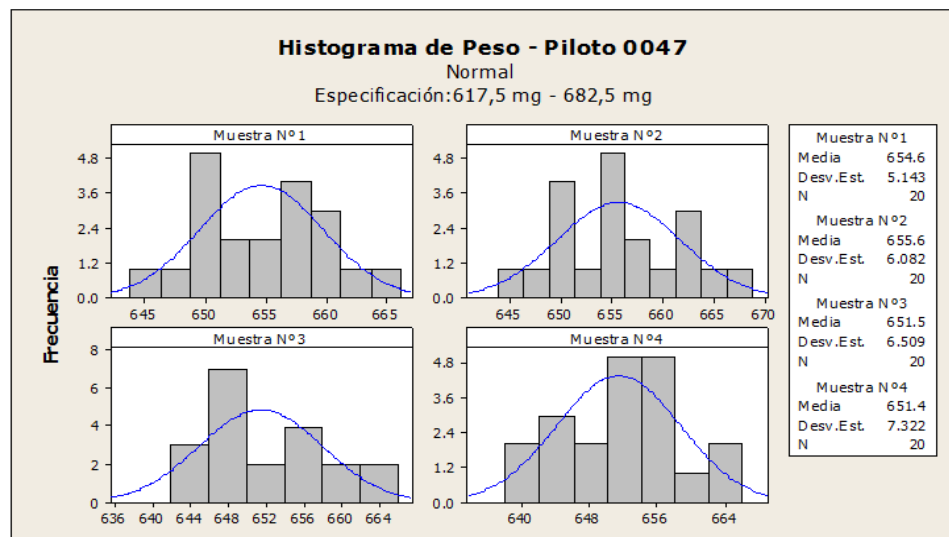


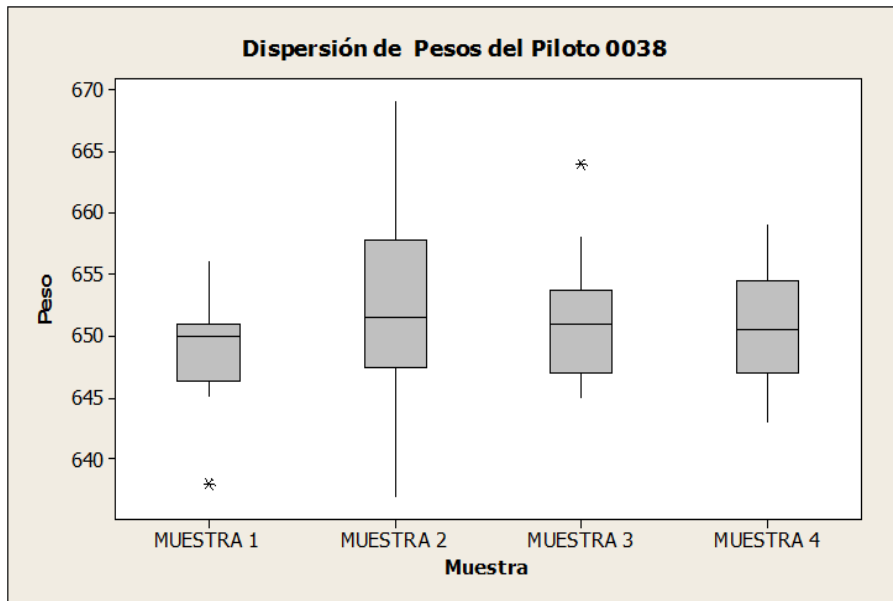
Fig. N°40. Histograma de Pesos del Piloto 0047



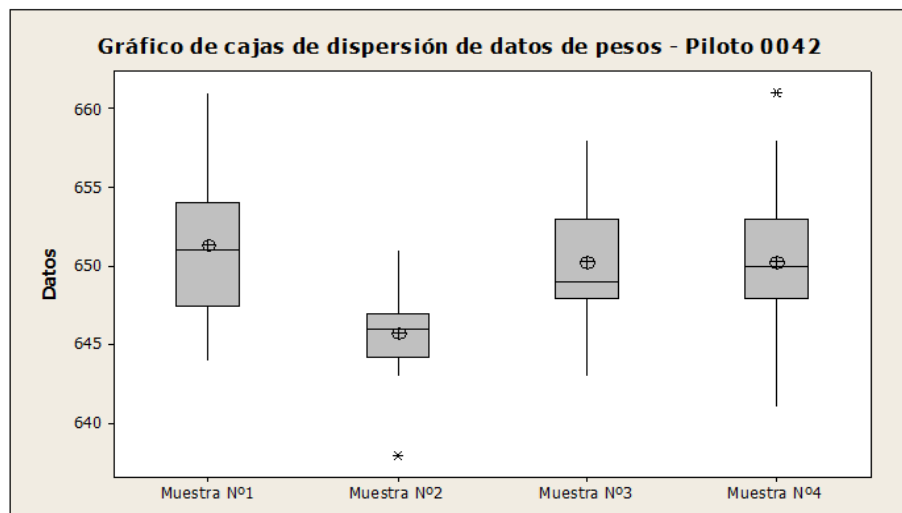
|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

**DISPERSION DE DATOS**

**Fig. N°41.** Dispersión de Pesos del Piloto 0038

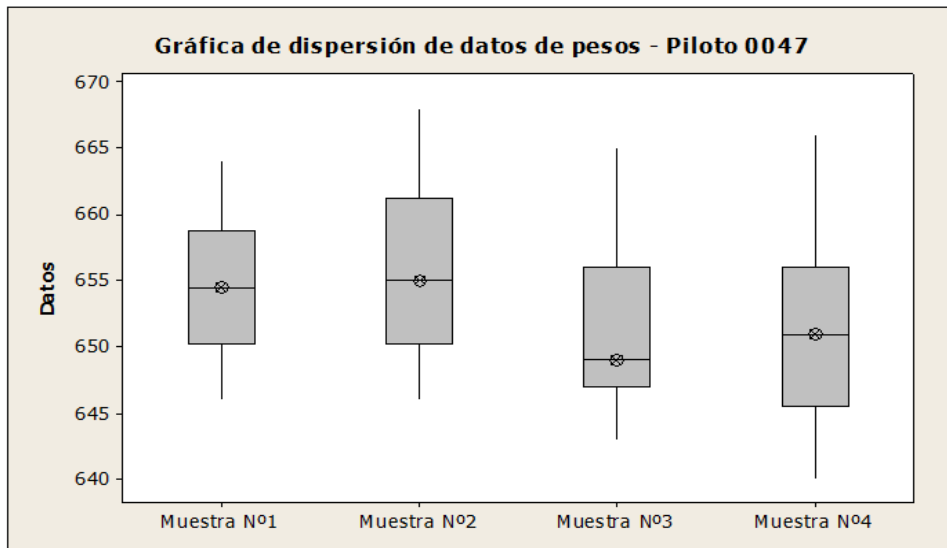


**Fig. N°42.** Dispersión de Pesos del Piloto 0042



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°43. Dispersión de Pesos del Piloto 0047



El gráfico nos muestra que la distribución de datos de los tres pilotos no se encuentra muy dispersado por lo tanto no existe mayor variabilidad de datos.

Se observan dos valores fuera del grafico en el piloto 0038 (muestra 1 y 3) y 0042 (muestra 2 y 4) que nos indica valores atípicos y extremos.

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### EVALUACION DE CAPACIDAD DE PROCESO

Fig. N°44. Capacidad de Proceso de los Pesos del Piloto 0038

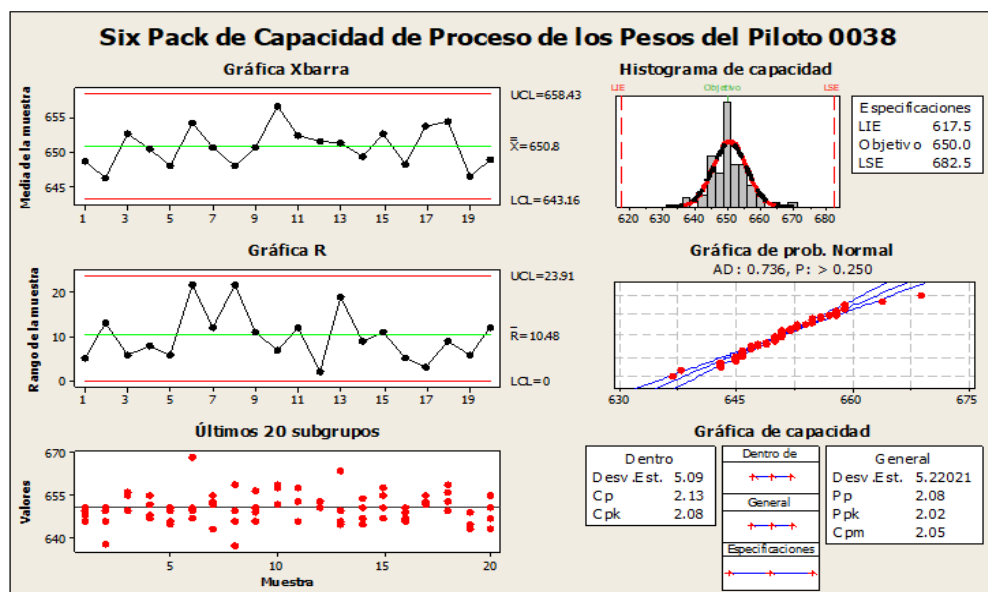
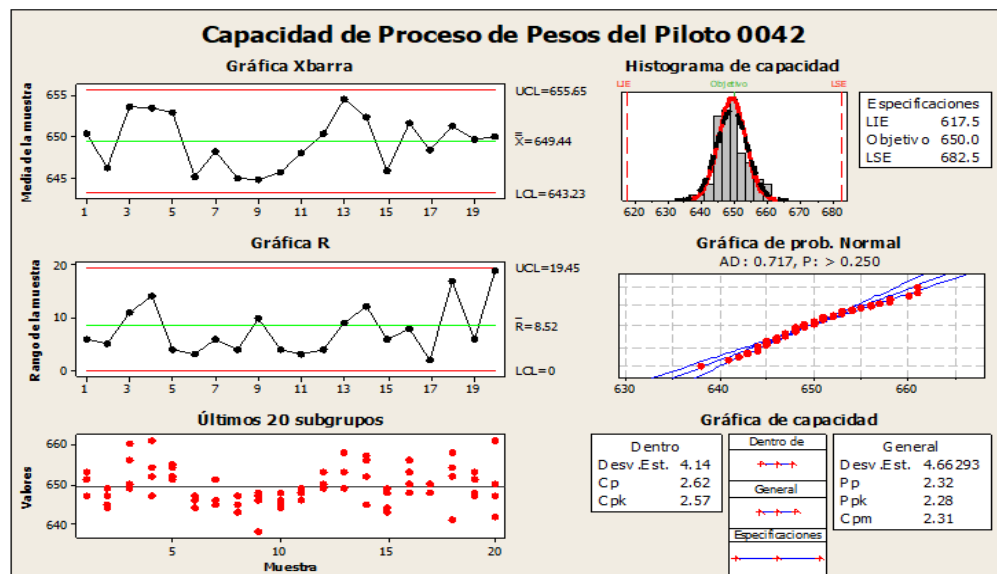
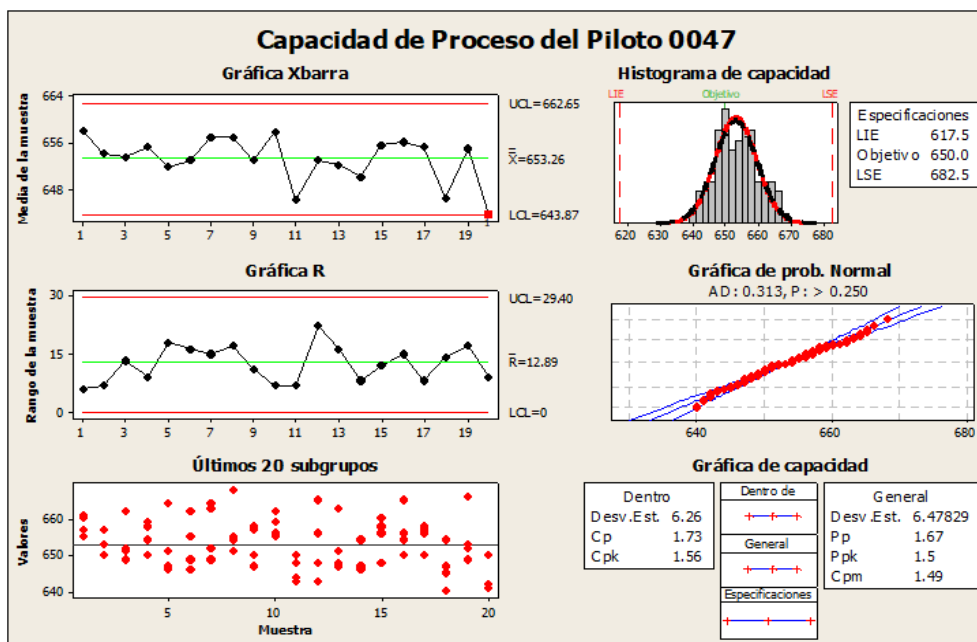


Fig. N°45. Capacidad de Proceso de los Pesos del Piloto 0042



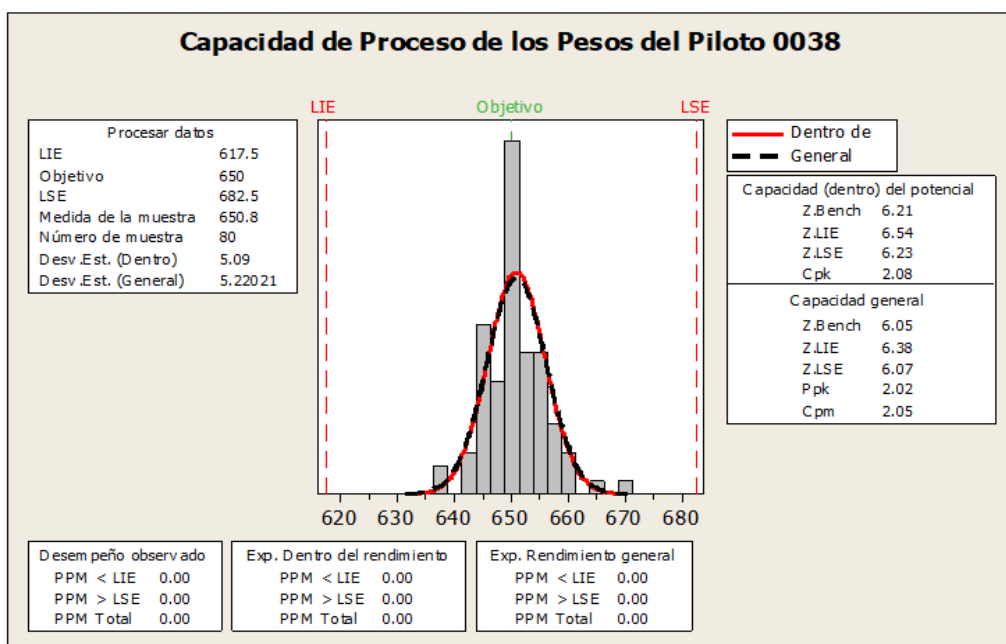
|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Figura N°46. Capacidad de Proceso de los Pesos del Piloto 0047



### NIVEL SIGMA DEL PROCESO

Fig. N°47. Nivel Sigma de los Pesos del Piloto 0038



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°48. Nivel Sigma de los Pesos del Piloto 0042

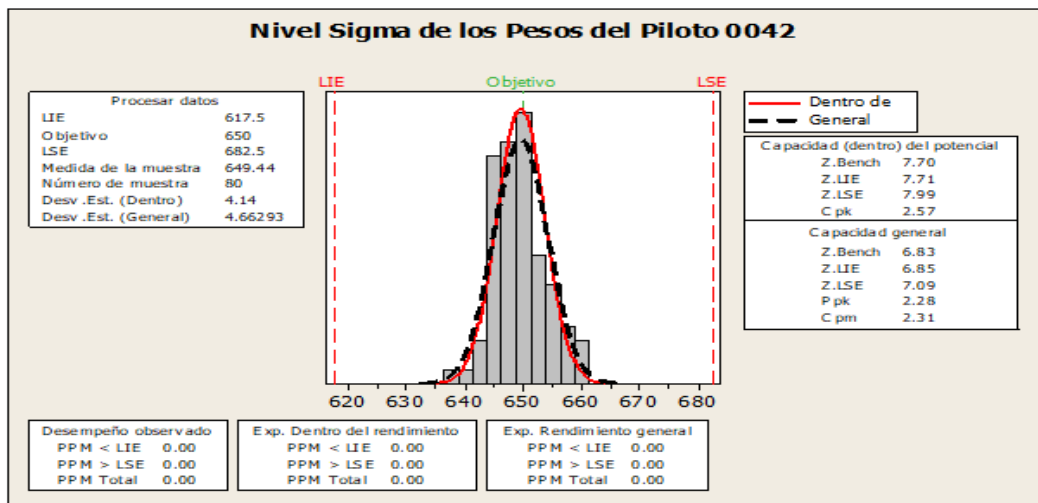
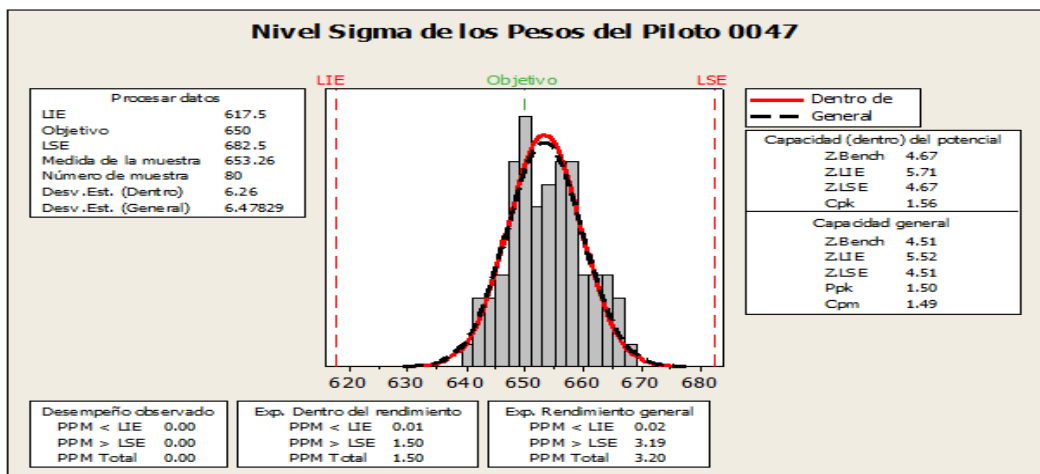


Fig. N°49. Nivel Sigma de los Pesos del Piloto 0047



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

## CONTROL DE DUREZA

### TABULACION DE DATOS:

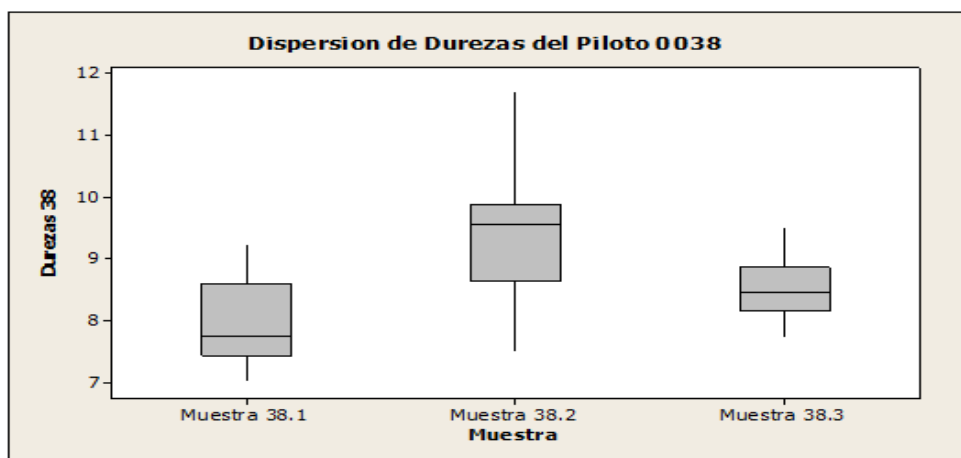
Tabla N°34. Control de Dureza de los Pilotos

| Piloto 0038 |              |              |              | Piloto 0042 |              |              |              | Piloto 0047 |              |              |              |
|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Nº          | Muestra 38.1 | Muestra 38.2 | Muestra 38.3 | N           | Muestra 42.1 | Muestra 42.2 | Muestra 42.3 | Nº          | Muestra 47.1 | Muestra 47.2 | Muestra 47.3 |
| 1           | 7.1          | 9.9          | 8.4          | 1           | 6.7          | 7.8          | 9.4          | 1           | 9.7          | 7.6          | 9.8          |
| 2           | 7.9          | 9.6          | 8.5          | 2           | 7.7          | 7.9          | 10.5         | 2           | 9.1          | 8.6          | 9.4          |
| 3           | 7.5          | 9            | 8.5          | 3           | 8.5          | 8.3          | 10.1         | 3           | 9.8          | 9.7          | 11.8         |
| 4           | 8.7          | 10.5         | 8.7          | 4           | 8.4          | 8.0          | 9.4          | 4           | 8.3          | 9.5          | 9.9          |
| 5           | 8.7          | 8.2          | 8.9          | 5           | 8.8          | 7.8          | 9.9          | 5           | 8.8          | 7.2          | 10.1         |
| 6           | 7.4          | 9.7          | 9.5          | 6           | 8.3          | 8.7          | 9.4          | 6           | 9.3          | 8.8          | 9.8          |
| 7           | 7.6          | 8.6          | 8.9          | 7           | 8.0          | 8.6          | 10.6         | 7           | 8.1          | 9.8          | 9.0          |
| 8           | 8.2          | 7.5          | 8.3          | 8           | 7.6          | 8.6          | 10.1         | 8           | 8.5          | 9.9          | 9.7          |
| 9           | 7.7          | 11.7         | 8.9          | 9           | 8.2          | 8.3          | 10.0         | 9           | 8.2          | 8.2          | 9.9          |
| 10          | 7.6          | 8.8          | 8.5          | 10          | 8.9          | 8.6          | 10.5         | 10          | 8.7          | 9.8          | 11.4         |
| 11          | 8.1          | 9.5          | 8.6          | 11          | 9.0          | 8.2          | 11.0         | 11          | 10.1         | 9.9          | 9.5          |
| 12          | 8            | 8.7          | 8.4          | 12          | 8.1          | 8.8          | 10.1         | 12          | 9.7          | 9.3          | 10.6         |
| 13          | 7            | 9            | 8            | 13          | 8.6          | 8.4          | 10.1         | 13          | 9.0          | 9.4          | 11.0         |
| 14          | 8.8          | 9.8          | 8.3          | 14          | 8.5          | 8.9          | 9.8          | 14          | 10.4         | 10.3         | 11.9         |
| 15          | 7.3          | 8.2          | 7.7          | 15          | 8.3          | 9.0          | 9.7          | 15          | 9.4          | 9.0          | 11.1         |
| 16          | 7.4          | 9.8          | 7.9          | 16          | 8.5          | 8.9          | 10.3         | 16          | 9.3          | 7.0          | 8.3          |
| 17          | 7.8          | 9.9          | 7.9          | 17          | 8.1          | 9.3          | 10.5         | 17          | 10.6         | 9.4          | 10.4         |
| 18          | 7.7          | 9.9          | 8.4          | 18          | 8.4          | 8.2          | 10.8         | 18          | 9.3          | 10.2         | 10.9         |
| 19          | 9.2          | 9.6          | 8.9          | 19          | 8.6          | 8.4          | 9.9          | 19          | 10.6         | 9.6          | 10.0         |
| 20          | 9.1          | 8.1          | 8.1          | 20          | 8.7          | 8.6          | 10.7         | 20          | 8.5          | 10.2         | 10.2         |
| Promedio    | 7.94         | 9.3          | 8.465        | Promedio    | 8.295        | 8.465        | 10.14        | Promedio    | 9.27         | 9.17         | 10.235       |
| Mediana:    | 7.75         | 9.55         | 8.45         | Mediana:    | 8.4          | 8.5          | 10.1         | Mediana:    | 9.3          | 9.45         | 10.05        |
| Desv. Est.: | 0.6516       | 0.9608       | 0.4320       | Desv. Est.: | 0.5216       | 0.4120       | 0.4706       | Desv. Est.: | 0.7767       | 0.9852       | 0.9172       |
| Mínimo:     | 7            | 7.5          | 7.7          | Mínimo:     | 6.7          | 7.8          | 9.4          | Mínimo:     | 8.1          | 7            | 8.3          |
| Máximo:     | 9.2          | 11.7         | 9.5          | Máximo:     | 9            | 9.3          | 11           | Máximo:     | 10.6         | 10.3         | 11.9         |
| Rango:      | 2.2          | 4.2          | 1.8          | Rango:      | 2.3          | 1.5          | 1.6          | Rango:      | 2.5          | 3.3          | 3.6          |
| DSR         | 8.21%        | 10.33%       | 5.10%        | DSR         | 6.29%        | 4.87%        | 4.64%        | DSR         | 8.38%        | 10.74%       | 8.96%        |

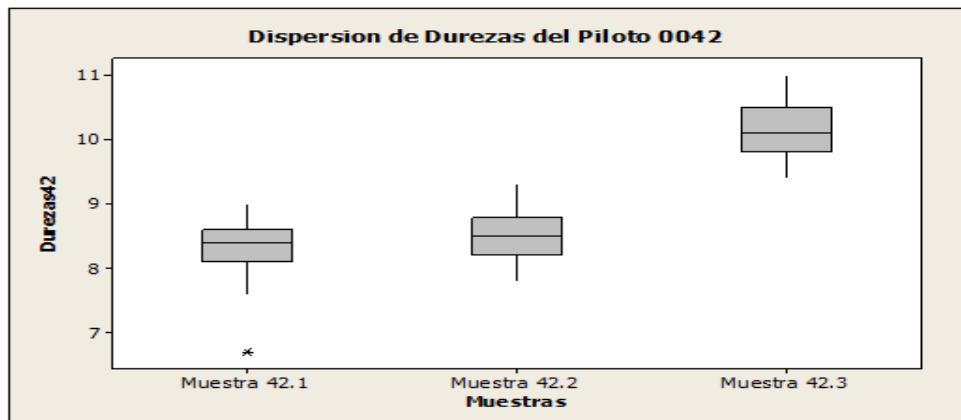
|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

**DISPERSION DE DATOS DE DUREZA**

**Fig. N°50.** Dispersión de Durezas del Piloto 0038



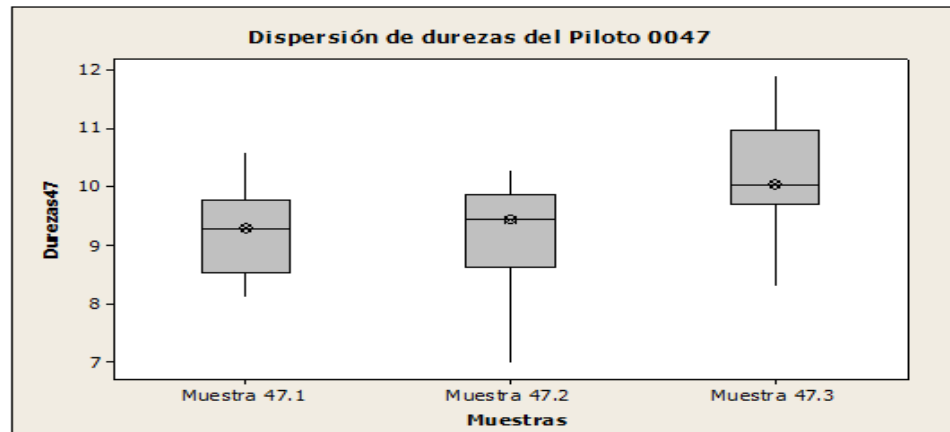
**Fig. N°51.** Dispersión de Durezas del Piloto 0042





|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°52. Dispersión de Durezas del Piloto 0047



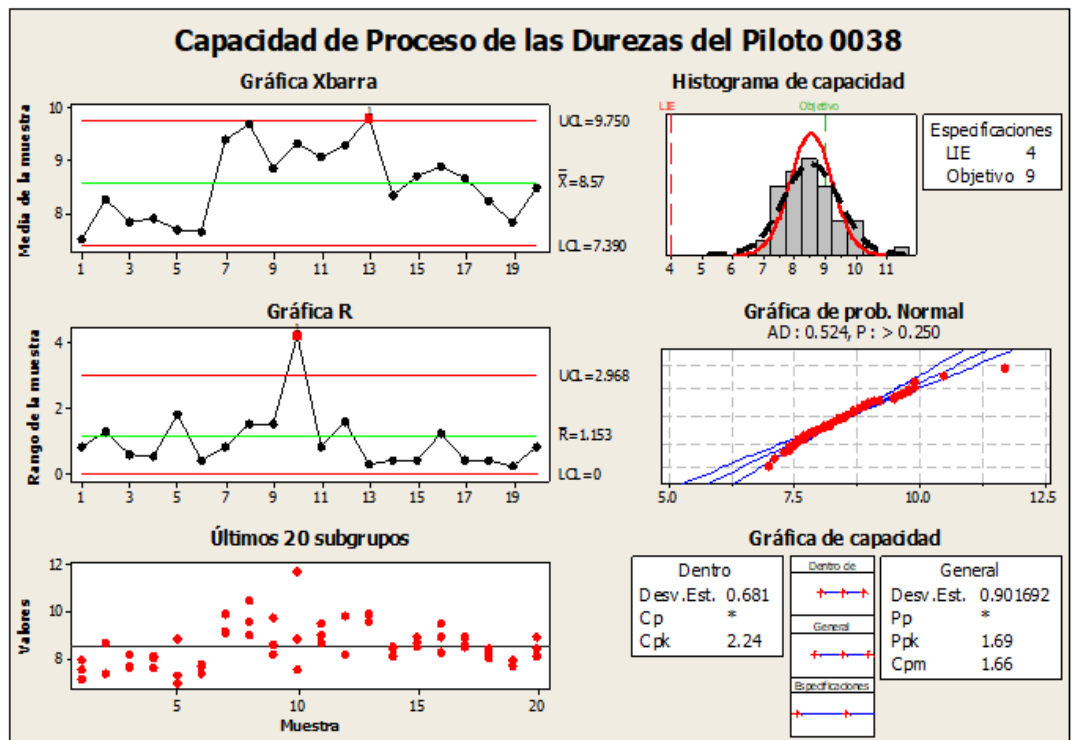
El gráfico nos muestra que la distribución de datos de las muestras se traspone, siendo la muestra 2 y muestra 3 de los pilotos 0038, 0042 y 0047 las de mayor variabilidad.

En el piloto 0042 se observa valores atípicos. En los pilotos 0038 y 0047 no se ve valores fuera del gráfico por lo que no hay valores atípicos.

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### DETERMINACIÓN DE CAPACIDAD DE PROCESO DE LA DUREZA

Fig. N°53. Capacidad de Proceso de las Durezas del Piloto 0038



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°54. Capacidad de Proceso de las Durezas del Piloto 0042

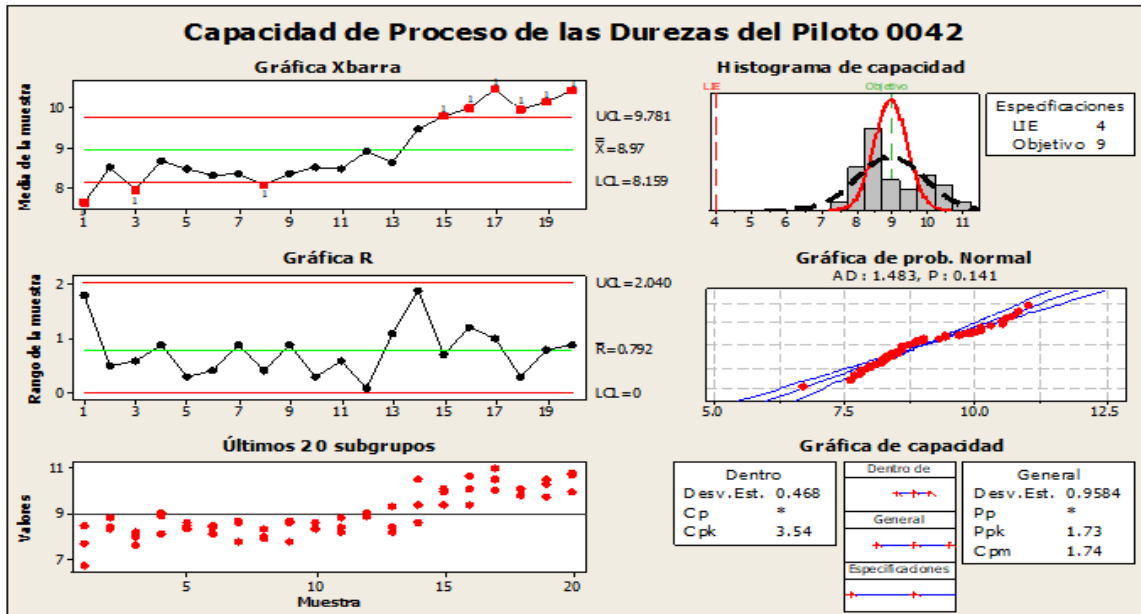
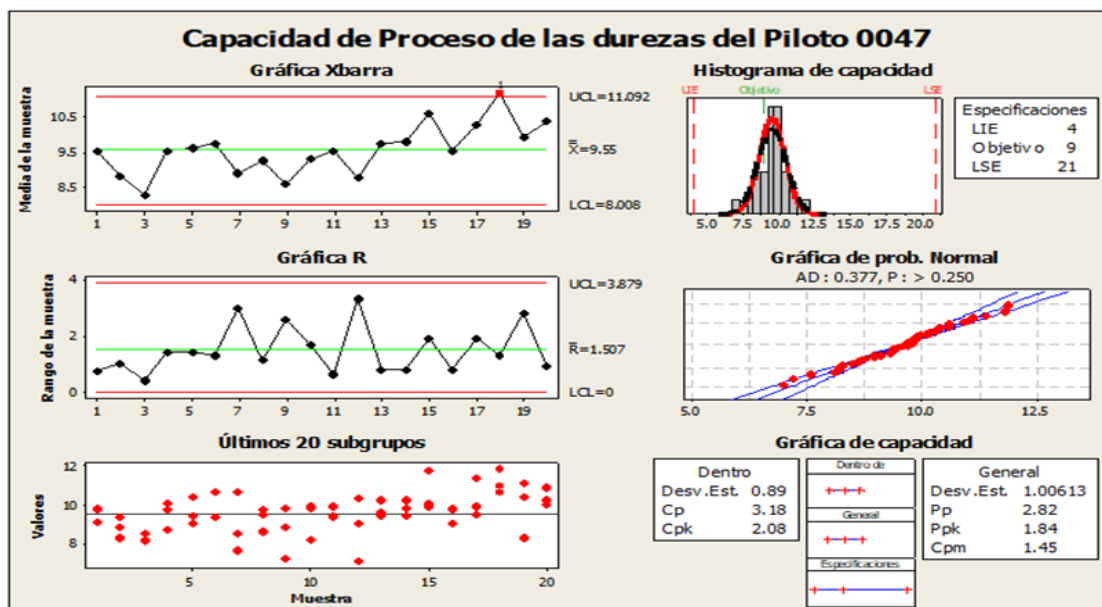


Fig. N°55. Capacidad de Proceso de las Durezas del Piloto 0047



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### NIVEL SIGMA DEL PROCESO

Fig. N°56. Nivel Sigma del Proceso de las Durezas del Piloto 0038

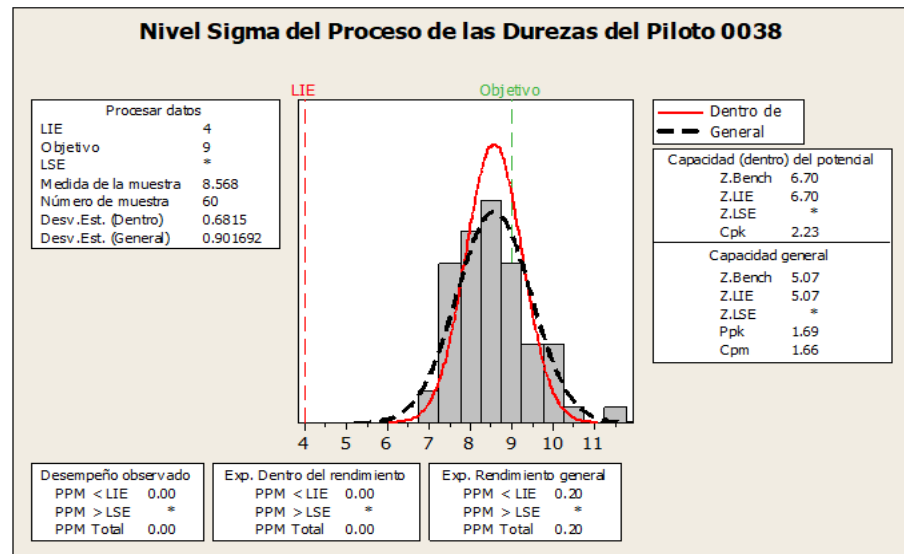
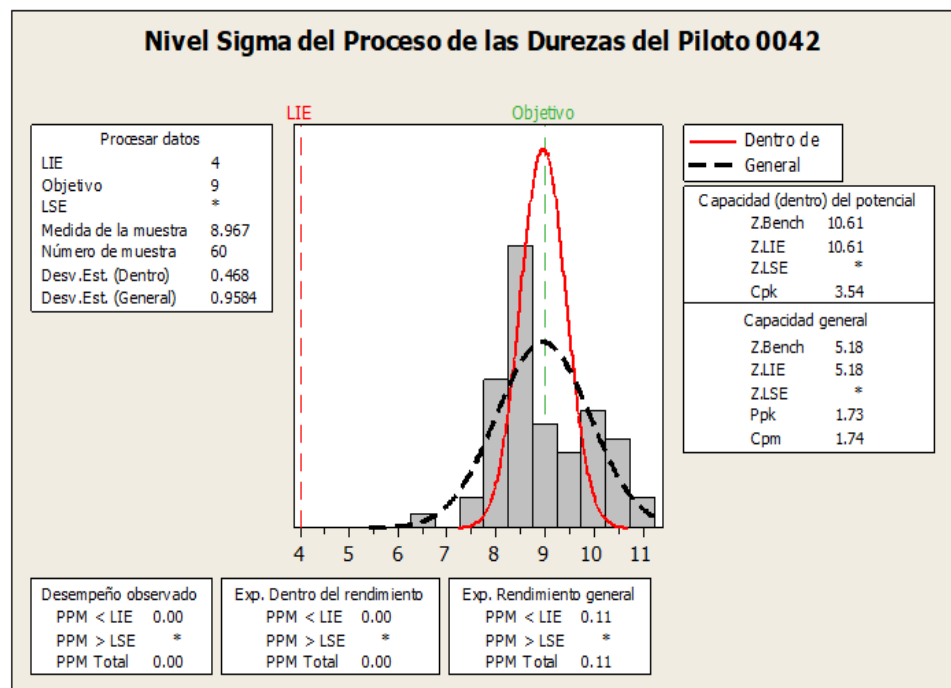
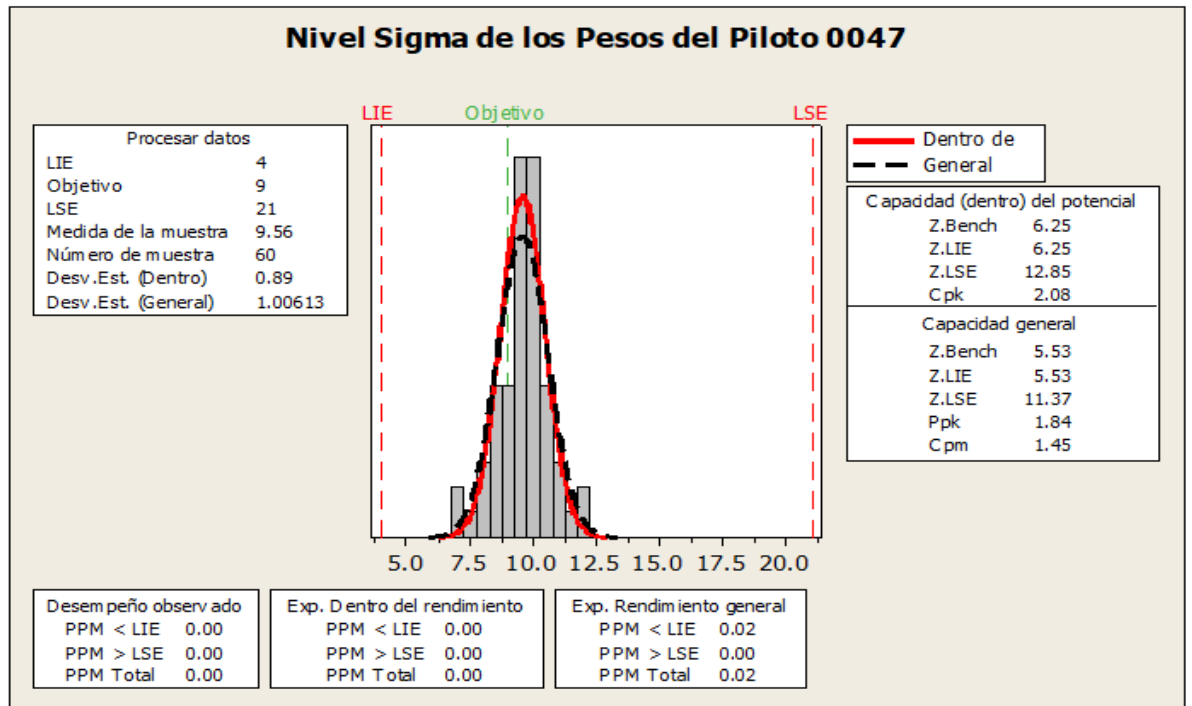


Fig. N°57. Nivel Sigma del Proceso de las Durezas del Piloto 0042



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°58. Nivel Sigma del Proceso de las Durezas del Piloto 0047



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### CONCLUSIONES DE LA CAPACIDAD DEL PROCESO DE LA DUREZA

Dado que en ambos casos se observa en las gráficas XR que el proceso no está aparentemente bajo control, para el estudio de Capacidad del Proceso y del Nivel Sigma consideramos los datos de Capacidad General Pp, Ppk y Ppm (no la Capacidad Potencial de dentro de grupos).

Así mismo dado que solo se tiene una especificación (inferior) los Cálculos de capacidad son los observados como Cp., ya que se calcula en función al objetivo y considerando 3 desviaciones estándar como denominador.

Los datos de las durezas presentan una distribución normal.

La Capacidad Potencial del Proceso (Cp), que mide la capacidad de producir datos con una dispersión aceptable, fue para el piloto 0038 de 1,66, para el piloto 0042 de 1,74 y para el piloto 0047 fue de 3,18. En todos los casos superior a 1,33 lo que significa que el proceso es capaz.

Asimismo, para el caso de la capacidad real (Ppk) que mide el desempeño del proceso respecto al centrado, los resultados fueron de 1,69 en el primer piloto (0038), de 1,73 en el segundo piloto (0042) y 1,84 para el tercer piloto (0047), lo que indicaría que el proceso es Capaz de producir datos siempre superiores al límite de especificación inferior indicado.

Así mismo el Nivel Sigma del Proceso para el primer piloto (0038) fue de 5,07 lo cual significa que, si se tabletearan 1 millón de tabletas, sólo 0,20, es decir ni siquiera una tableta tendría dureza menor al límite de especificación. Para el segundo piloto (0042) el nivel sigma fue de 5,18 con ppm (parte por millón) de defectuosos de 0,11 (Menos que una unidad). Para el caso del tercer piloto (0047) el nivel sigma fue de 5,53 con ppm (parte por millón) de defectuosos de 0,02 (menos de una unidad).

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### ESTUDIO DE RANGO DE DUREZAS

El Objetivo de este estudio es confirmar si la dureza afecta la disolución, trabajando distintos rangos de Dureza y luego sometiéndola a análisis de Disolución.

**Tabla N°35.** Rango de Durezas

|                            | M1     | M2     | M3     | M4      | M5     | M6     | M7     | M8     | M9     | M10    | M11    | M12    |
|----------------------------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Disolución con Dureza Baja | 87.50% | 89.20% | 86.03% | 91.20%  | 79.00% | 88.20% | 92.00% | 89.70% | 91.60% | 86.10% | 91.90% | 92.50% |
| Disolución con Dureza Alta | 89.30% | 86.30% | 89.70% | 100.75% | 96.10% | 96.50% |        |        |        |        |        |        |

Debido a que en las muestras de Dureza baja se obtuvo un dato menor a 85%, se realizó la Disolución a 6 muestras adicionales (Stage 2)

Para fines del Análisis se usaron todos los datos.

Teniendo como Hipótesis Nula y Alterna las siguientes:

Ho: La Disolución de Muestras con Dureza baja es igual a las de Dureza Alta

Ha: La Disolución de Muestras con Dureza baja es diferente a las de Dureza Alta

Criterio:

Si valor – p mayor a 0,05; entonces se acepta la Hipótesis Nula.

Se corrió la Prueba T para dos muestras utilizando Minitab, obteniéndose el siguiente resultado:

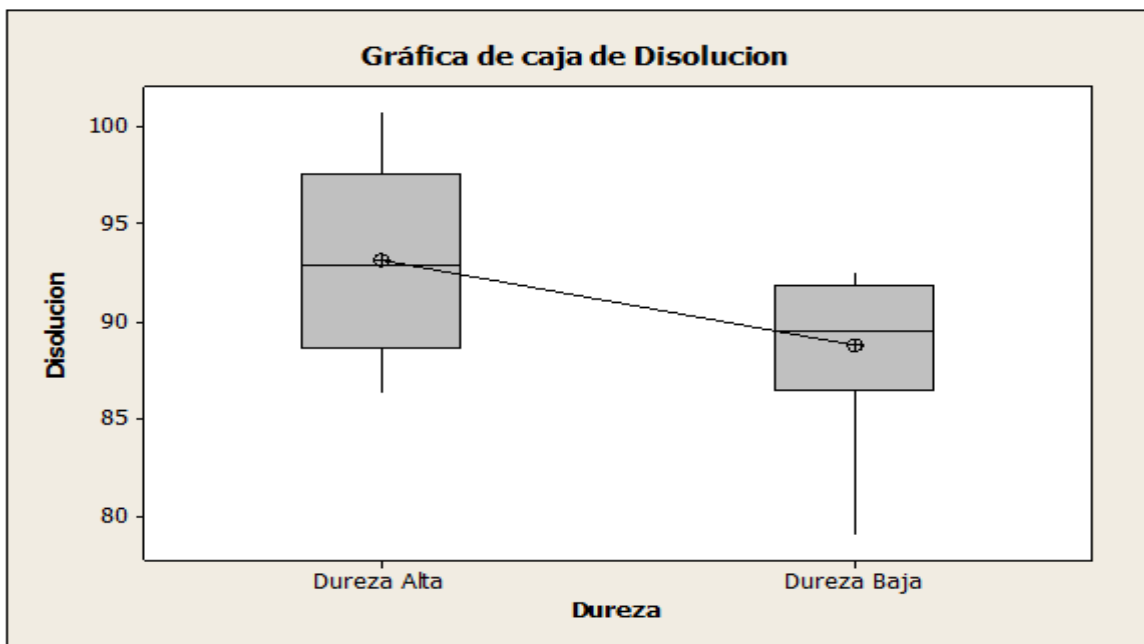




|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Del valor P obtenido: 0,066 (Mayor a 0,05) podemos concluir que la Disolución de ambas muestras es estadísticamente similar.

**Fig. N°59.** Disolución vs Dureza



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### DISOLUCIÓN

#### RESULTADOS DE LOS TRES LOTES AL MES CERO

Tabla N°36. Resultados de los 3 lotes al mes cero

| Especificación   | Resultados 1 <sup>er</sup> Lote   | Resultados 2 <sup>do</sup> Lote  | Resultados 3 <sup>er</sup> Lote |           |           |
|------------------|---|--|---------------------------------|-----------|-----------|
|                  |   |  | Inicio                          | Medio     | Final     |
| No menor 80% (Q) | D1: 101,99%;<br>D2: 101,69%;<br>D3: 102,02%;<br>D4: 101,94%;<br>D5: 100,59%;<br>D6: 100,72% | D1: 89,1%<br>D2: 92,5%<br>D3: 87,3%<br>D4: 86,0%<br>D5: 87,4%<br>D6: 90,8% | D1: 87,4%                       | D1: 88,9% | D1: 87,6% |
|                  |   |  | D2: 86,3%                       | D2: 89,5% | D2: 90,7% |
|                  |   |  | D3: 90,3%                       | D3: 92,0% | D3: 86,3% |
|                  |   |  | D4: 87,3%                       | D4: 97,6% | D4: 90,9% |
|                  |   |  | D5: 96,3%                       | D5: 86,8% | D5: 87,8% |
|                  |   |  | D6: 86,8%                       | D6: 87,0% | D6: 93,7% |

Tabla N°37. Resultados del Piloto 0038 del 1er mes

| PILOTO 0038: 1 <sup>er</sup> mes acelerada |                        |                        |                        |                        |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| PVC ámbar                                  | PVC cristal            | PVDC ámbar             | PVDC cristal           | Cromopel               |
| 96.35                                      | 102.00                 | 96.63                  | 99.87                  | 90.36                  |
| 99.23                                      | 98.41                  | 96.67                  | 96.89                  | 89.6                   |
| 100.56                                     | 99.24                  | 97.51                  | 96.00                  | 89.72                  |
| 95.88                                      | 97.71                  | 96.82                  | 101.56                 | 92.51                  |
| 93.8                                       | 97.03                  | 100.84                 | 96.8                   | 92.82                  |
| 98.64                                      | 100.46                 | 95.80                  | 102.32                 | 90.83                  |
| <b>Promedio:</b> 97,41                     | <b>Promedio:</b> 99,14 | <b>Promedio:</b> 97,38 | <b>Promedio:</b> 98,91 | <b>Promedio:</b> 90,97 |
| <b>Mínimo:</b> 93,80                       | <b>Mínimo:</b> 97,03   | <b>Mínimo:</b> 95,80   | <b>Mínimo:</b> 96,00   | <b>Mínimo:</b> 89,60   |
| <b>Máximo:</b> 100,56                      | <b>Máximo:</b> 102,00  | <b>Máximo:</b> 100,84  | <b>Máximo:</b> 102,32  | <b>Máximo:</b> 92,82   |
| <b>RSD:</b> 2,60                           | <b>RSD:</b> 1,92       | <b>RSD:</b> 1,93       | <b>RSD:</b> 2,66       | <b>RSD:</b> 1,36       |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Tabla N°38. Resultados del Piloto 0042 del 1er mes

| PILOTO 0042: 1 <sup>er</sup> mes acelerada |                        |                        |                        |                        |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| PVC ámbar                                  | PVC cristal            | PVDC ámbar             | PVDC cristal           | Cromopel               |
| 100.94                                     | 96.93                  | 97.02                  | 101.82                 | 87.49                  |
| 100.06                                     | 100.1                  | 97.77                  | 99.89                  | 102.1                  |
| 102.66                                     | 93.52                  | 92.1                   | 96.41                  | 94.14                  |
| 100.93                                     | 101.12                 | 100.41                 | 95.27                  | 94.52                  |
| 102.45                                     | 97.79                  | 96.89                  | 97.56                  | 97.22                  |
| 102.51                                     | 94.12                  | 97.42                  | 97.27                  | 104.52                 |
| <b>Promedio:</b> 101,59                    | <b>Promedio:</b> 97,26 | <b>Promedio:</b> 96,94 | <b>Promedio:</b> 98,04 | <b>Promedio:</b> 96,67 |
| <b>Mínimo:</b> 100,06                      | <b>Mínimo:</b> 93,52   | <b>Mínimo:</b> 92,10   | <b>Mínimo:</b> 95,27   | <b>Mínimo:</b> 87,49   |
| <b>Máximo:</b> 102,66                      | <b>Máximo:</b> 101,12  | <b>Máximo:</b> 100,41  | <b>Máximo:</b> 101,82  | <b>Máximo:</b> 104,52  |
| <b>RSD:</b> 1,08                           | <b>RSD:</b> 3,08       | <b>RSD:</b> 2,99       | <b>RSD:</b> 2,52       | <b>RSD:</b> 6,45       |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### ANÁLISIS DE ESTABILIDAD EN CROMOPEL

Especificación: Ninguna unidad debe ser menor a Q + 5% (Q = 80%)

Target: 105%

Dado que solo existe un Límite de Especificación la Fórmula para calcular la Capacidad Potencial "Cp" será la siguiente:

$$C_p = \frac{(\text{Objetivo} - \text{Límite Inferior Especificación})}{(3 \times \text{Desv. Est.})}$$

Y para Cpk:

$$C_p = \frac{(\text{Promedio} - \text{Límite Inferior Especificación})}{(3 \times \text{Desv. Est.})}$$

Considerando como objetivo la Disolución 105% y Límite Inferior de 85% siendo la especificación: No menor de 80% (Q).

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

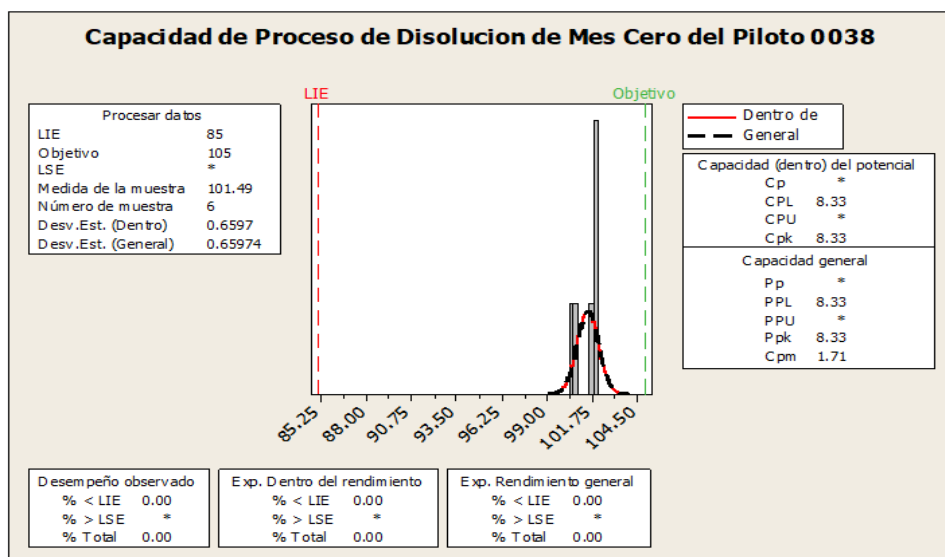
**DISOLUCION DEL PILOTO 0038**

**Tabla N°39. Disolución del Piloto 0038**

| Muestra          | Mes Cero      | Primer Mes    | Tercer Mes    |
|------------------|---------------|---------------|---------------|
| D1               | 101.99        | 90.36         | 100.62        |
| D2               | 101.69        | 89.6          | 100.95        |
| D3               | 102.02        | 89.72         | 92.06         |
| D4               | 101.94        | 92.51         | 95.8          |
| D5               | 100.59        | 92.82         | 94.27         |
| D6               | 100.72        | 90.83         | 102.46        |
| <b>Promedio</b>  | <b>101.49</b> | <b>90.97</b>  | <b>97.69</b>  |
| <b>Desv. Std</b> | <b>0.6597</b> | <b>1.3875</b> | <b>4.2174</b> |
| <b>DSR</b>       | <b>0.65</b>   | <b>1.53</b>   | <b>4.32</b>   |
| <b>Mínimo</b>    | <b>100.59</b> | <b>89.6</b>   | <b>92.06</b>  |
| <b>Objetivo</b>  | <b>105</b>    | <b>105</b>    | <b>105</b>    |
| <b>Cp</b>        | <b>10.10</b>  | <b>4.80</b>   | <b>1.58</b>   |
| <b>Cpk</b>       | <b>8.33</b>   | <b>1.44</b>   | <b>1.00</b>   |

La capacidad de proceso de este piloto en los tres meses mostró un Cp no menor de 1, al tercer mes se observa que, aunque aumenta el promedio su Cp y Cpk disminuyen.

**Fig. N°60. Capacidad de Proceso de Disolución de Mes Cero del Piloto 0038**



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°61. Capacidad de Proceso de Disolución de Primer Mes del Piloto 0038

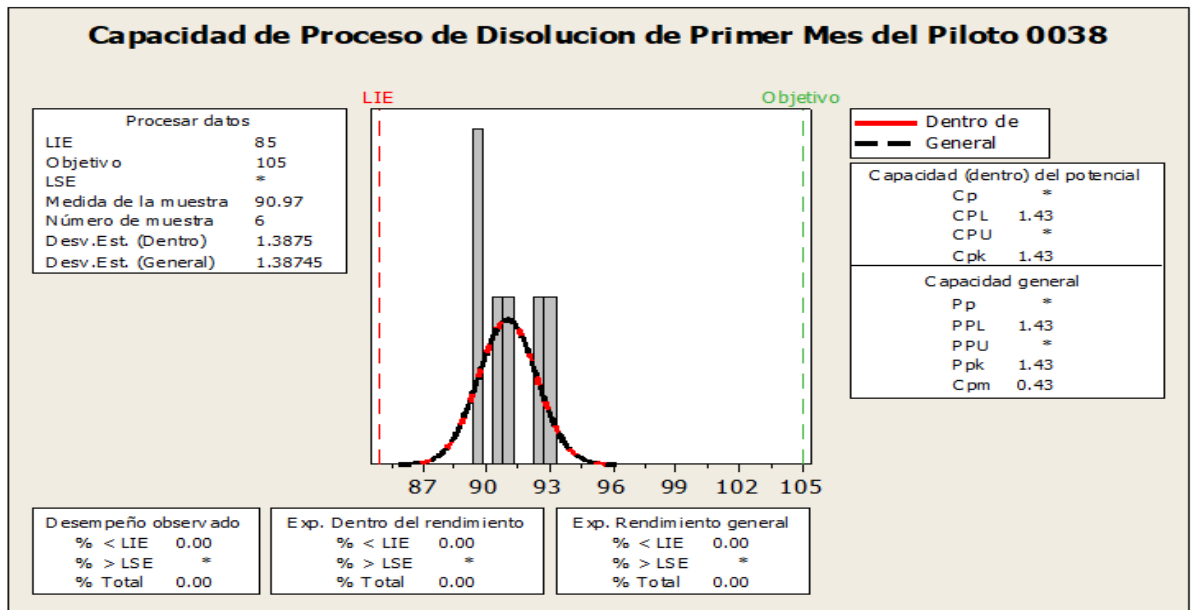
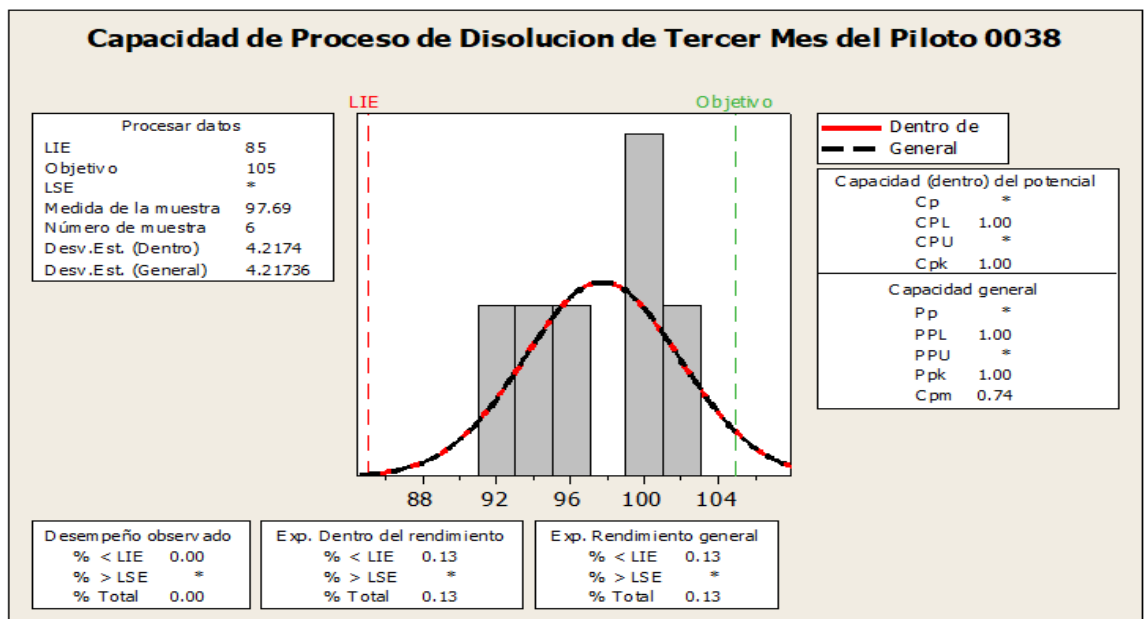
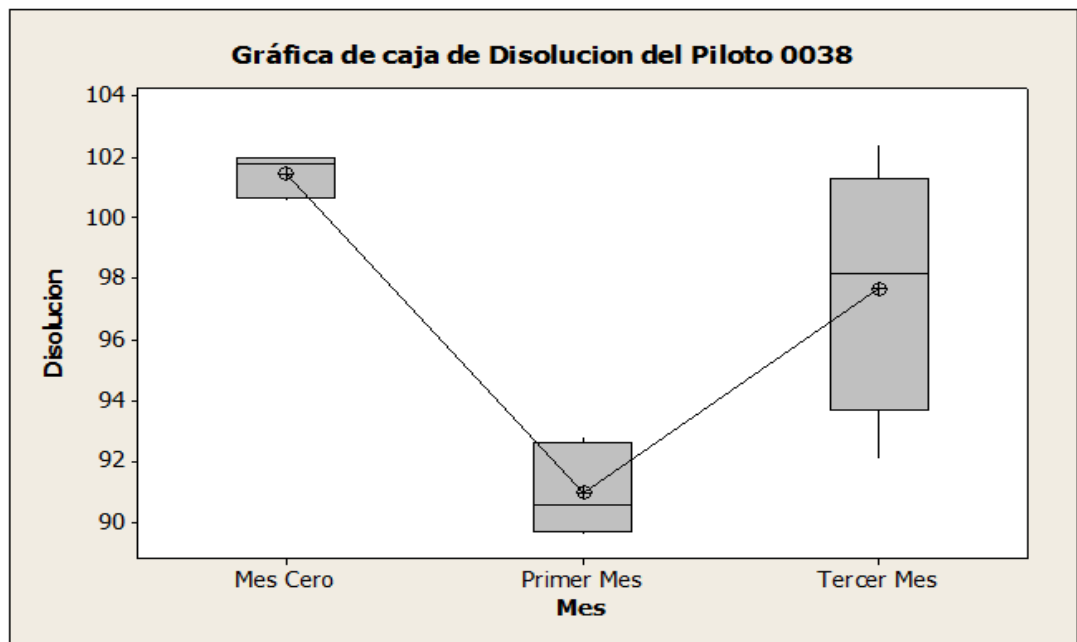


Fig. N°62. Capacidad de Proceso de Disolución de Tercer Mes del Piloto 0038



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°63. Disolución vs Mes del Piloto 0038



La distribución de datos no es homogénea en los tres meses, se observa que el mes cero tiene mejor dispersión y es más alto y que el segundo mes baja, manteniendo una buena dispersión de datos, y en el tercer mes, aumenta con una dispersión mayor.

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### PILOTO 0042

Solo se tiene resultados del primer mes de estabilidad

**Tabla N°40.** Disolución del Piloto 0042

| Muestra          | Mes Cero      | Primer Mes    |
|------------------|---------------|---------------|
| D1               | 89.1          | 87.49         |
| D2               | 92.5          | 102.1         |
| D3               | 87.3          | 94.14         |
| D4               | 86            | 94.52         |
| D5               | 87.4          | 97.22         |
| D6               | 90.8          | 104.52        |
| <b>Promedio</b>  | <b>88.85</b>  | <b>96.67</b>  |
| <b>Desv. Std</b> | <b>2.4419</b> | <b>6.1107</b> |
| <b>DSR</b>       | <b>2.75</b>   | <b>6.32</b>   |
| <b>Mínimo</b>    | <b>86</b>     | <b>87.49</b>  |
| <b>Objetivo</b>  | <b>105</b>    | <b>105</b>    |
| <b>Cp</b>        | <b>2.73</b>   | <b>1.09</b>   |
| <b>Cpk</b>       | <b>0.53</b>   | <b>0.64</b>   |



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°64. Disolución vs Mes del Piloto 0042

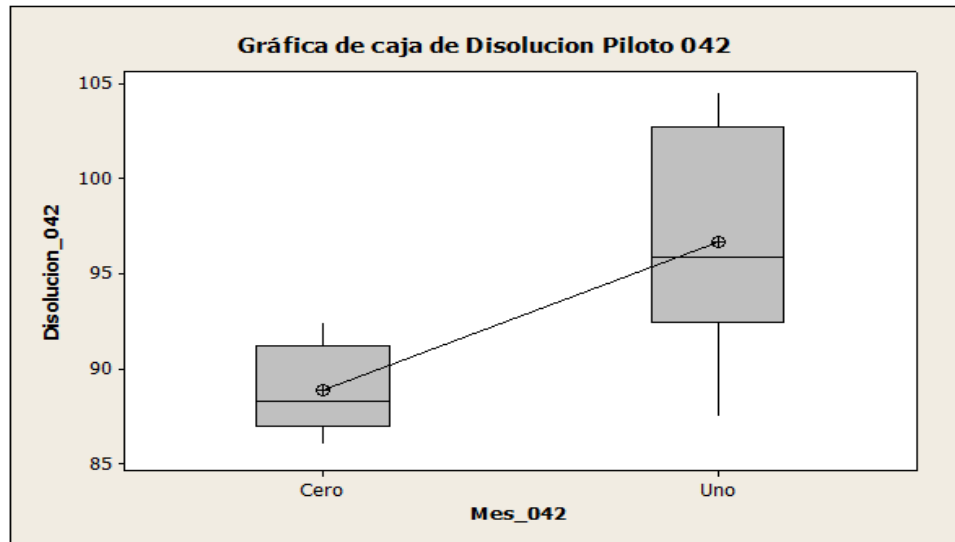
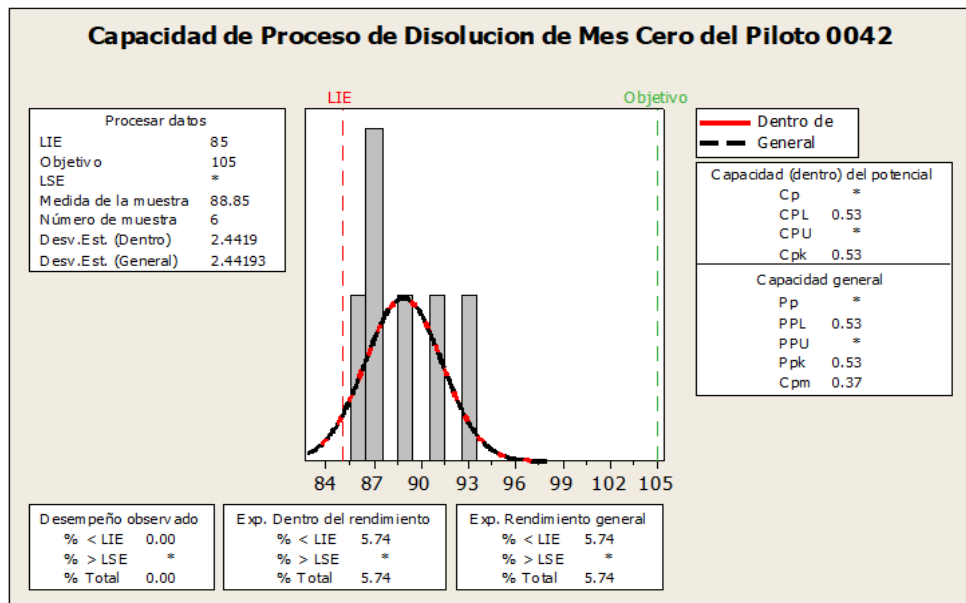
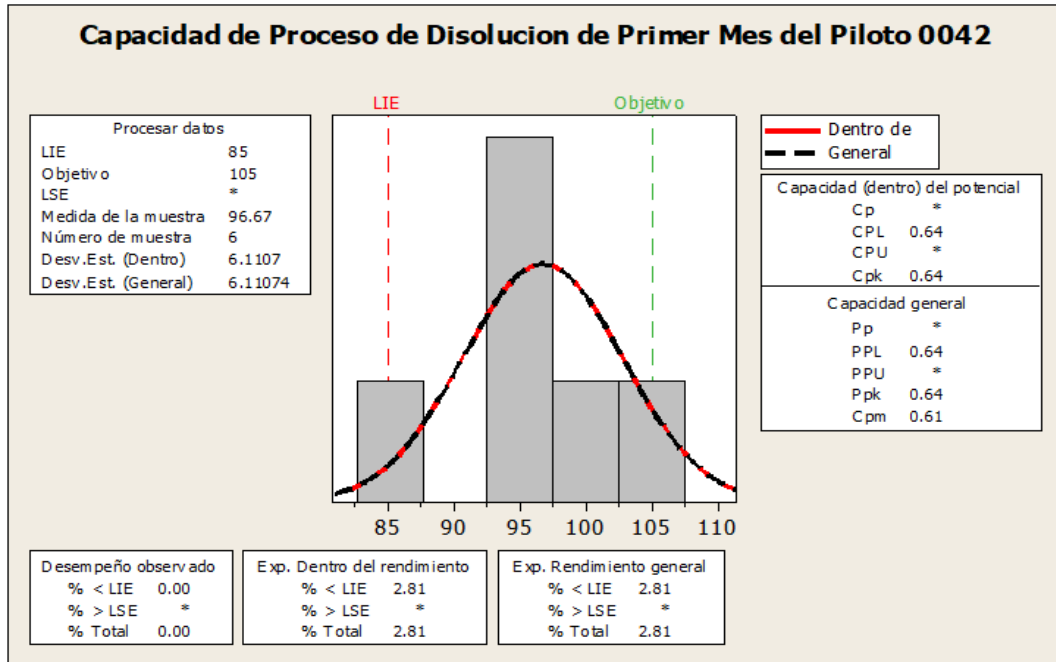


Fig. N°65. Capacidad de Proceso de Disolución de Mes Cero del Piloto 0042



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°66. Capacidad de Proceso de Disolución de Primer Me del Piloto 0042



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

**Piloto 0047**

**Tabla N°41. Disolución del Piloto 0047**

| <b>Muestra</b>   | <b>Inicio</b> | <b>Medio</b>  | <b>Final</b>  | <b>Combinado</b> |
|------------------|---------------|---------------|---------------|------------------|
| <b>D1</b>        | 87.4          | 88.9          | 87.6          |                  |
| <b>D2</b>        | 86.3          | 89.5          | 90.7          |                  |
| <b>D3</b>        | 90.3          | 92            | 86.3          |                  |
| <b>D4</b>        | 87.3          | 97.6          | 90.9          |                  |
| <b>D5</b>        | 96.3          | 86.8          | 87.8          |                  |
| <b>D6</b>        | 86.8          | 87            | 93.7          |                  |
| <b>Promedio</b>  | <b>89.07</b>  | <b>90.30</b>  | <b>89.50</b>  | <b>89.62</b>     |
| <b>Desv. Std</b> | <b>3.8088</b> | <b>4.0477</b> | <b>2.7488</b> | <b>3.4036</b>    |
| <b>DSR</b>       | <b>4.28</b>   | <b>4.48</b>   | <b>3.07</b>   | <b>3.80</b>      |
| <b>Mínimo</b>    | <b>86.3</b>   | <b>86.8</b>   | <b>86.3</b>   | <b>86.3</b>      |
| <b>Objetivo</b>  | <b>105</b>    | <b>105</b>    | <b>105</b>    | <b>105</b>       |
| <b>Cp</b>        | <b>1.75</b>   | <b>1.65</b>   | <b>2.43</b>   | <b>1.96</b>      |
| <b>Cpk</b>       | <b>0.36</b>   | <b>0.44</b>   | <b>0.55</b>   | <b>0.45</b>      |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### ANOVA unidireccional: Disolución Piloto 047 por Segmento

| Fuente   | GL | SC    | MC   | F    | P     |
|----------|----|-------|------|------|-------|
| Segmento | 2  | 4.7   | 2.3  | 0.18 | 0.834 |
| Error    | 15 | 192.2 | 12.8 |      |       |
| Total    | 17 | 196.9 |      |      |       |

S = 3.580    R-cuad. = 2.39%    R-cuad.(ajustado) = 0.00%

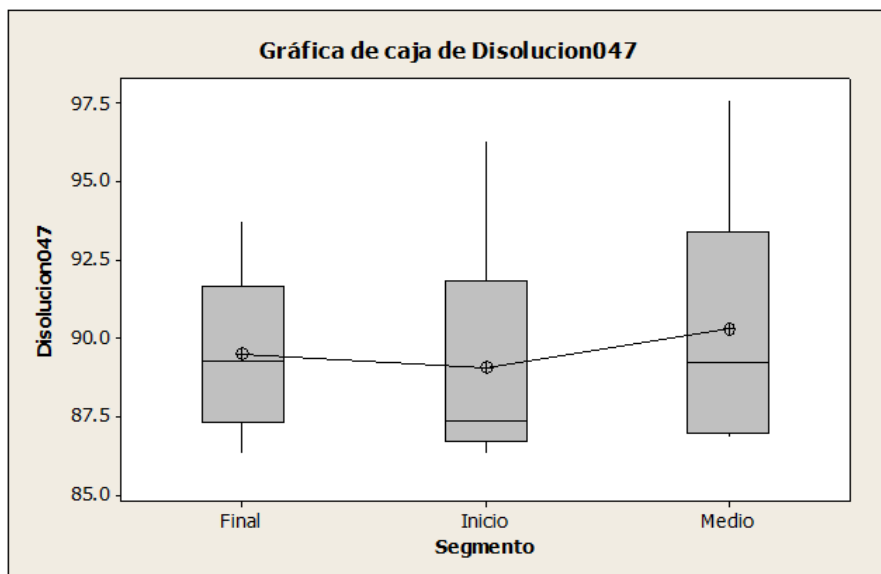
| Nivel  | N | Media  | Desv.Est. | ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada |
|--------|---|--------|-----------|---|
| Final  | 6 | 89.500 | 2.749     | (-----*-----)   |
| Inicio | 6 | 89.067 | 3.809     | (-----*-----)   |
| Medio  | 6 | 90.300 | 4.048     | (-----*-----)   |

+-----+-----+-----+-----+  
86.0      88.0      90.0      92.0

Desv.Est. agrupada = 3.580

Las varianzas son homogéneas

Fig. N°67. Disolución vs Segmento Piloto 0047



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°68. Capacidad de Proceso de Piloto 0047

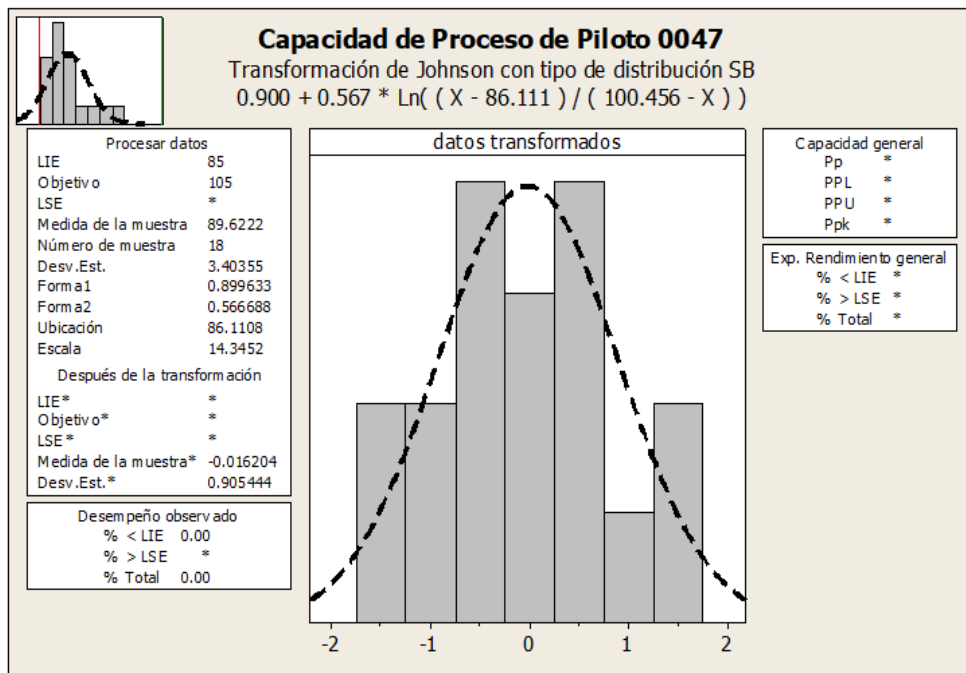
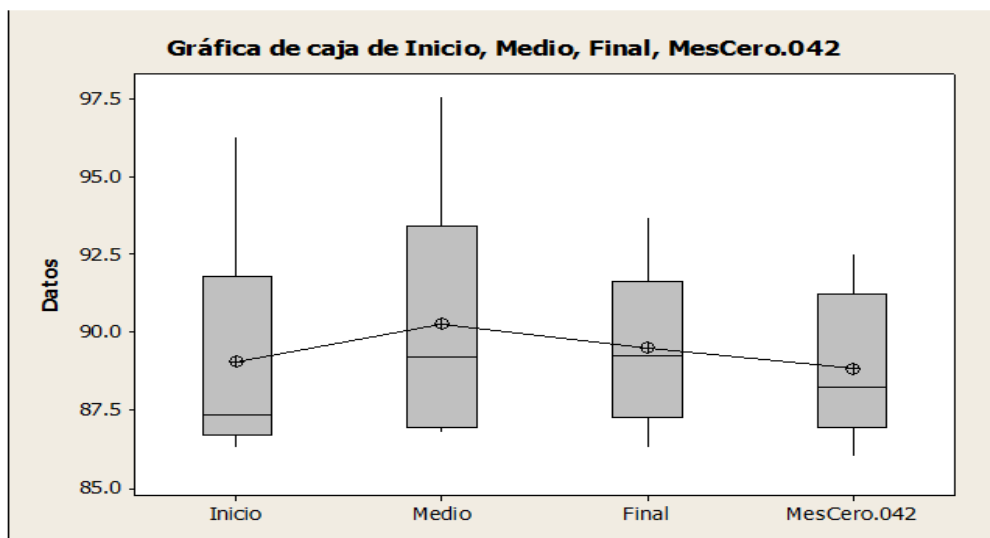


Fig. N°69. Comparación del mes cero del piloto 0042 con los resultados del piloto 0047



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### ANOVA unidireccional: Inicio, Medio, Final, Mes Cero Piloto 0042

| Fuente | GL | SC    | MC   | F    | P     |
|--------|----|-------|------|------|-------|
| Factor | 3  | 7.4   | 2.5  | 0.22 | 0.880 |
| Error  | 20 | 222.0 | 11.1 |      |       |
| Total  | 23 | 229.4 |      |      |       |

S = 3.332 R-cuad. = 3.22% R-cuad. (ajustado) = 0.00%

| Nivel       | N | Media  | Desv.Est. | ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada |
|-------------|---|--------|-----------|---|
| Inicio      | 6 | 89.067 | 3.809     | +-----+-----+-----+-----+-----<br>(-----*-----)                     |
| Medio       | 6 | 90.300 | 4.048     | (-----*-----)   |
| Final       | 6 | 89.500 | 2.749     | (-----*-----)   |
| MesCero.042 | 6 | 88.850 | 2.442     | (-----*-----)<br>+-----+-----+-----+-----+-----                     |

86.0      88.0      90.0      92.0

Desv.Est. agrupada = 3.332

**Se confirma que el Piloto 047 tiene disolución similar al piloto 0042.**

### Cálculo de Probabilidad de Cumplir Disolución

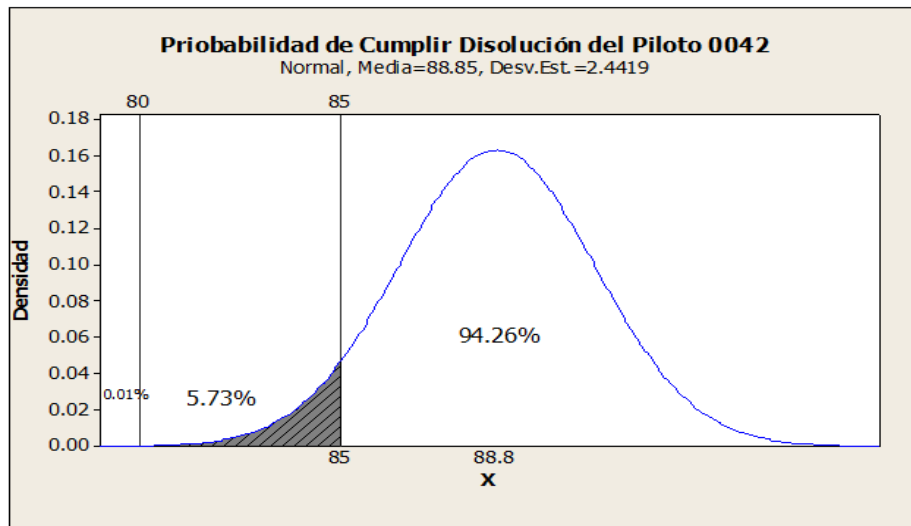
#### Piloto 0042

Considerando los datos del tiempo cero del piloto 0042:

1. La probabilidad de cumplir S1 es de 94,26%
2. La probabilidad de pasar S2 es de 5,74%
3. La probabilidad de cumplir S2 es de 5,73%
4. La probabilidad de cumplir la prueba de Disolución es de 99.99%

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°70. Probabilidad de Cumplir Disolución del Piloto 0042

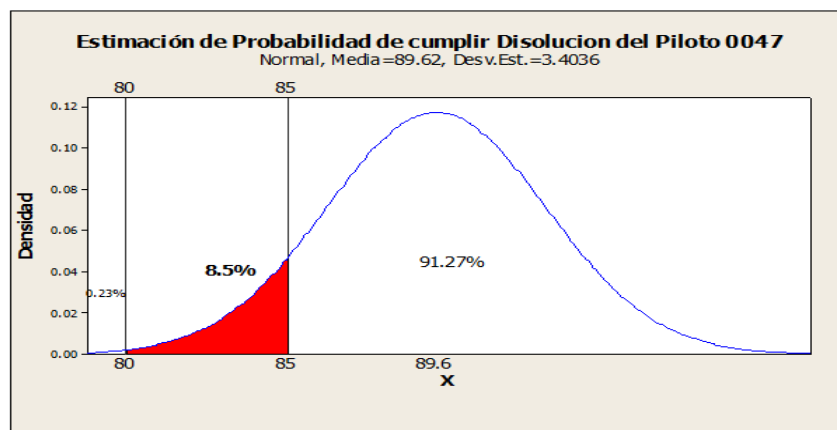


### Piloto 0047

Considerando los datos del tiempo cero del piloto 0047:

1. La probabilidad de cumplir S1 es de 91,27%
2. La probabilidad de pasar S2 es de 8,73%
3. La probabilidad de cumplir S2 es de 8,5%
4. La probabilidad de cumplir la prueba de Disolución es de 99.77%

Fig. N°71. Probabilidad de Cumplir Disolución del Piloto 0047



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

### Conclusiones del Análisis de Disolución:

- La Capacidad Potencial del Proceso (Cp), que mide la capacidad de producir datos con una dispersión aceptable de los pilotos 0038, 0042, 0047 fue de 10.10, 2.73 y 1.96 respectivamente. Sin embargo, la capacidad real o Cpk que mide el desempeño del proceso respecto al centrado fueron menores a 1, de 0,53 para el piloto 0042 y 0,45 para el piloto 0047, lo que indicaría que el proceso es ligeramente No Capaz de producir datos siempre superiores al límite de especificación.
- Los resultados de Disolución del piloto 047, son similares a los obtenidos en el piloto 042.
- La probabilidad de cumplir con la prueba de Disolución, considerando los resultados de los Pilotos 0042 y 0047, es superior a 99,99% y 99,77% respectivamente.



|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

Fig. N°72. Costos del producto sin optimización

| 51045986 PARACETAMOL TAB.DISPENSER X 160 BX4 |              |                     |                      |
|--|--------------|---------------------|----------------------|
| 52000107                                     |              |                     |                      |
| Tamaño Lote                                  | :            | 400.000             |                      |
| Nro. de Lote                                 | :            |                     |                      |
| Orden Fabricación                            | :            |                     |                      |
| Orden Acondicionado                          | :            |                     |                      |
| Unidades                                     | :            | 4000                |                      |
| <b>Costos Directos</b>                       | <b>Horas</b> | <b>Costo S/.</b>    | <b>Costo S/ x HH</b> |
| 1.- Fabricación                              |              | S/.4,672.52         | S/.51,63             |
| HH   | 90,50        |                     |                      |
| 2.- Acondicionado                            |              | S/.8,480,23         | S/.51,63             |
| HH   | 164,25       |                     |                      |
| 3.- Control de Calidad                       |              |                     |                      |
| HH Fabricación                               | 19,50        | S/.3.738,35         | S/.191,71            |
| HH Acondicionado                             | 10,00        | S/.1,653.00         | S/.165,30            |
| 4.- Almacenes                                |              |                     |                      |
| HH Fabricación                               | 1,50         | S/.640,02           | S/.426,68            |
| HH Acondicionado                             | 0,75         | S/.391,93           | S/.522,57            |
| 5.- Insumos                                  |              |                     |                      |
| Fabricación (insumos de fabricación)         |              | S/.11,413.00        |                      |
| Acondicionado (insumos de acondicionado)     |              | S/.11,118,00        |                      |
| Control de Calidad                           |              | S/.38,86            |                      |
| Pesaje                                       |              |                     |                      |
| Suministros                                  | 38,86        |                     |                      |
| Análisis                                     | -            |                     |                      |
| 6.- Horas Maquina                            |              |                     |                      |
| HMQ Fabricación                              | 65,00        | S/.294,45           | S/.4,53              |
| HMQ Acondicionado                            | 141,50       | S/.1.317,37         | S/.9,31              |
| <b>Costo Productivo</b>                      | :            | <b>S/.43,757.73</b> | <b>S/.10,67</b>      |
| <b>Otros Gastos</b>                          | :            | <b>S/.15,315.21</b> |                      |
| <b>Total, Costo</b>                          | :            | <b>S/.59,072.94</b> |                      |
| <b>Unidades</b>                              | :            | <b>4.000</b>        |                      |
| <b>Costo Caja x 100</b>                      | :            | <b>S/.14,77</b>     |                      |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

**Tabla N°42. Costos del producto sin optimización**

| Costo Directo   | Fabricación |           | Acondicionado |           | Totales       |                  |
|-----------------|-------------|-----------|---------------|-----------|---------------|------------------|
|                 | Horas       | Soles     | Horas         | Soles     | Total, Horas  | Total, S/.       |
| Insumos         | -           | 11,413.00 | -             | 11,118.00 | -             | 22,531.00        |
| Proceso         | 90,50       | 4,672.52  | 164,25        | 8,480.23  | 254.75        | 13,152.75        |
| Calidad         | 19,50       | 3,738.35  | 10,00         | 1,653.00  | 29,50         | 5,391.35         |
| Depreciación    | 65,00       | 294,45    | 141,50        | 1,317.37  | 206,50        | 1,611.82         |
| Almacén         | 1,50        | 640,02    | 0,75          | 391,93    | 2,25          | 1,031.95         |
| Insumos Control |             | 1,4       |               |           |               | 1,40             |
| Insumos Control |             | 19,26     |               | 18,20     |               | 37,46            |
| Análisis        |             |           |               |           |               | -                |
|                 |             |           |               |           | <b>493.00</b> | <b>43,757.73</b> |
| Valor de HH     |             | 51,63     |               |           |               |                  |

|   |  |                           |
|---|--|---------------------------|
| <b>DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br/>OPERACIONES TÉCNICAS</b>  |  | <b>RE. A1001600.03.00</b> |
| <b>REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA</b> |  |                           |
| <b>Proyecto</b>   | <b>OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN</b> |                           |
| <b>Producto</b>   | <b>ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS</b>             |                           |

**Fig. N°73. Costos del producto optimizados**

**A1001600.02 PARACETAMOL TAB.DISPENSER X 160 BX4**

|                         |              |          |                     |                      |  |
|-------------------------|--------------|----------|---------------------|----------------------|--|
| Tamaño Lote             | :            | 400.000  |                     |                      |  |
| Nro. de Lote            | :            |          |                     |                      |  |
| Orden Fabricación       | :            |          |                     |                      |  |
| Orden Acondicionado     | :            |          |                     |                      |  |
| Unidades                | :            | 4000     |                     |                      |  |
| <b>Costos Directos</b>  |              |          |                     |                      |  |
|                         | <b>Horas</b> |          | <b>Costo S/.</b>    | <b>Costo S/ x HH</b> |  |
| 1.- Fabricación         |              |          |                     |                      |  |
| HH                      | 67,85        |          | S/.3,503.10         | S/.51,63             |  |
| 2.- Acondicionado       |              |          |                     |                      |  |
| HH                      | 164,25       |          | S/.8.480,23         | S/.51,63             |  |
| 3.- Control de Calidad  |              |          |                     |                      |  |
| HH Fabricación          | 19,50        |          | S/.3.738,35         | S/.191,71            |  |
| HH Acondicionado        | 10,00        |          | S/.1.653,00         | S/.165,30            |  |
| 4.- Almacenes           |              |          |                     |                      |  |
| HH Fabricación          | 1,50         |          | S/.640,02           | S/.426,68            |  |
| HH Acondicionado        | 0,75         |          | S/.391,93           | S/.522,57            |  |
| 5.- Insumos             |              |          |                     |                      |  |
| Fabricación             |              |          | S/.11,000.00        |                      |  |
| Acondicionado           |              |          | S/.11,118,00        |                      |  |
| Control de Calidad      |              |          | S/.38,86            |                      |  |
| Pesaje                  |              |          |                     |                      |  |
| Suministros             | 38,86        |          |                     |                      |  |
| Análisis                | -            |          |                     |                      |  |
| 6.- Horas Maquina       |              |          |                     |                      |  |
| HMQ Fabricación         | 40,91        |          | S/.198,91           | S/.4,53              |  |
| HMQ Acondicionado       | 141,50       |          | S/.1,317.37         | S/.9,31              |  |
| <b>Costo Productivo</b> |              | <b>:</b> | <b>S/.42,066.18</b> | <b>S/.10,67</b>      |  |
| <b>Otros Gastos</b>     |              | <b>:</b> | <b>S/.14,723.16</b> |                      |  |
| <b>Total, Costo</b>     |              | <b>:</b> | <b>S/.56,789.34</b> |                      |  |
| <b>Unidades</b>         |              | <b>:</b> | <b>4.000</b>        |                      |  |
| <b>Costo Caja x 100</b> |              | <b>:</b> | <b>S/.14,20</b>     |                      |  |

|  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN<br>OPERACIONES TÉCNICAS   |   | RE. A1001600.03.00 |
| REPORTE DE ESCALONAMIENTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA |   |                    |
| Proyecto   | OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN |                    |
| Producto   | ACETAMINOFEN 500MG TABLETAS             |                    |

**Tabla N°43. Costos del producto optimizado**

| Costo Directo   | Fabricación |           | Acondicionado |           | Totales       |                  |
|-----------------|-------------|-----------|---------------|-----------|---------------|------------------|
|                 | Horas       | Soles     | Horas         | Soles     | Total, Horas  | Total, S/.       |
| Insumos         | -           | 11,000.00 | -             | 11,118.00 | -             | 22,118.00        |
| Proceso         | 67,85       | 3,503.10  | 164,25        | 8,480.23  | 233.10        | 11,983.33        |
| Calidad         | 19,50       | 3,738.35  | 10,00         | 1,653.00  | 29,50         | 5,391.35         |
| Depreciación    | 40,91       | 185.32    | 141,50        | 1,317.37  | 182,41        | 1,502.69         |
| Almacén         | 1,50        | 640,02    | 0,75          | 391.93    | 2,25          | 1,031.95         |
| Insumos Control |             | 1,4       |               |           |               | 1.40             |
| Insumos Control |             | 19,26     |               | 18,20     |               | 37.46            |
| Análisis        |             |           |               |           |               | -                |
|                 |             |           |               |           | <b>447.26</b> | <b>42,066.18</b> |
| Valor de HH     |             | 51,63     |               |           |               |                  |

Envases múltiples de 120 U.V  $\implies 4000/120 = 33.33$  cajas múltiples para venta.

Antes de optimización de lote de 4000 unidades, el costo fue de: S/.59,080.00

Luego de optimización, el costo de lote fue de: S/.56,800.00

Se ha ahorrado S/.2, 280 por lote.

### 4.3. Discusión de resultados

#### **Discusión:**

La industria farmacéutica está regida por normas de calidad con obligatoriedad de su cumplimiento, lo cual genera que, en muchos casos, se tenga que dejar de lado la innovación en un proceso productivo y, solo cuando se tienen problemas en la fabricación, se realiza una investigación del porque y como mejorar dicho proceso. Esta situación se estuvo presentando en la fabricación de lotes de acetaminofén 500 mg, tabletas, sumados a deficiencias en la productividad, en una industria farmacéutica nacional, razón por la cual decidimos trabajar innovación y productividad a través del mejoramiento de su proceso de fabricación. Diseñamos así 3 lotes pilotos de escala industrial de este producto en los cuales se trata de establecer y mejorar los parámetros críticos de la fabricación y que afectaban su calidad, variando rangos y tiempos de operación de cada parámetro, ajustes que, en el proceso de manufactura permitiera cumplir las características de su diseño establecidos, en un marco de optimización de la productividad a escala industrial, innovación aplicada desde las operaciones de manufactura posteriores a la dispensación de las materias primas, hasta incluso, el envasado primario correspondiente.

Las acciones correctivas fueron en primera instancia para el mejoramiento de las características fisicoquímicas de la solución aglutinante. Se hizo ajustes en la velocidad de agitación de la solución consiguiéndose así la ausencia de grumos, y, a pesar de presencia de burbujas, la disolución total de la solución aglutinante. Para ello se estableció la velocidad de agitación del alcohol preincorporación, a 15 Hz para los 3 pilotos. Luego se incorporó la povidona K-90, siendo para el piloto 1 la incorporación cerca de 5 minutos a 30 Hz y, para el piloto 2 y 3, la incorporación duró cerca de 3 minutos a 30 Hz, para seguir adicionando la povidona K-90. Para finalizar la incorporación, el parámetro establecido es no menos de 30 minutos, obteniéndose para el piloto 1, a 60 Hz, un tiempo de agitación de 1h30 minutos, mientras que el piloto 2 y 3, entre 50 – 60Hz y, un tiempo para el piloto 2 de 35 minutos y para el piloto 3, de 30 minutos. Se utilizó para esto una cortadora con doble hélice que ayudo a preparar la solución mucho más rápidamente. Se mantendrá esta indicación en el dossier de fabricación: reservar una cantidad de alcohol para enjuague de los recipientes de aproximadamente un kilo, siempre verificado por experiencia y supervisión del Químico Farmacéutico a cargo del proceso de fabricación.

La fase siguiente es el proceso de granulación, donde logramos que las partículas de polvo primarias, finamente subdivididas, se adhieran entre sí para formar grandes entidades multipartículas

llamadas gránulos. La granulación generalmente determina atributos claves, como la forma de las partículas, la distribución del tamaño de las partículas, la fluidez del polvo, etc., por lo que es importante obtener un amasado con consistencia adecuada. El punto final del proceso de granulación se determina en función de la cantidad de líquido aglutinante añadido, como aglomerado de partículas primarias. En este proceso se mezcló los insumos tamizados a 120 rpm, por 10 minutos, luego se incorporó lentamente la solución aglutinante. Se establecerá a 120 rpm la velocidad del mezclado de las materias tamizadas y secas, como también incorporar el tiempo de granulación en la primera parte sea de 1 minuto y de la segunda parte sea de 30 segundos a 1 minuto, es durante la etapa de desarrollo del producto, donde se determina la calidad de las características finales del granulado. El proceso de escalado debe ser lo suficientemente robusto para poder escalar también la cantidad de líquido aglutinante. La calidad de los gránulos fabricados normalmente se evalúa mediante análisis en laboratorio de control de calidad los atributos de calidad críticos de las muestras seleccionadas. Durante el proceso de granulación se obtuvo gránulos homogéneos de color blanco a blanco cremoso con manchas grisáceas para los 3 pilotos, siendo este el resultado esperado. La única diferencia entre los 3 pilotos fue las revoluciones por minuto (rpm) aplicado por el impulsor y el tiempo para cada piloto.

En la etapa de secado el granulado no se observaba homogéneamente seco a una  $T^{\circ} 50^{\circ}\text{C}$  por 5 minutos para el piloto 1 y piloto 2, mientras que el piloto 3 a la misma temperatura y tiempo se observó el granulado homogéneamente seco. Al término del proceso de secado y luego de apagado el equipo, se realizó el muestreo para realizar humedad residual. Para el piloto 1 y 3 se retiró 1 kg y se pasó por el molino, obteniéndose luego una humedad de 2,17 % para el piloto 1 y 1,30 % para el piloto 3, no siendo necesario realizar secado por más tiempo para ambos pilotos. En el piloto 2 se tomó una muestra al término del proceso de secado, obteniéndose una humedad de 3,48%, en paralelo se retiró 1 kg de granulado se pasó por molino para luego determinar humedad obteniéndose un resultado de 1,65 %. Al observarse que aún estaba húmedo se decidió adicionar 3 minutos de secado, al término se determina la humedad nuevamente y se obtiene 2,95% y, en paralelo, se tomó humedad a la muestra pasado por el molino obteniéndose 1,72% como resultado.

Los resultados obtenidos de humedad de granulado luego de tamizado para los 3 pilotos fueron los siguientes en el piloto 1 se obtuvo una humedad de 2,02%, piloto 2, 1,72%, mientras que en el piloto 3 se tomó muestra de inicio 1,32%, medio 1,45% y final 1,41%, habiéndose asignado una

especificación referencial de **1,60 – 2,50%**, pues si la humedad no se encontrase dentro del parámetro establecido, en la etapa de compresión obtendremos tabletas con pegado de punzón (por humedad mayor al establecido) y laminados o decapados (por humedad menor al establecido). Durante el secado se observó la no homogeneidad de los gránulos y la consistencia ligeramente pastosa, por lo cual se programó una ventilación de 5 minutos con calefacción de 50°C. Ajustar la especificación de humedad de 1,30 – 2,50% en la etapa de secado, considerando además que la muestra debe ser tamizada previamente por el molino. Definir como humedad referencial de muestra tamizada en un rango de trabajo de 1,30 – 2,80%.

En la etapa de mezcla se tamizo los excipientes celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal tamizado por malla N°30 siendo agregado al mezclador en V y mezclándose por 15 minutos para los 3 pilotos. Para lubricar es tamizado por malla N°50 el estearato de magnesio y luego se agrega al mezclador en v y se agrega 5 minutos más mezclándose. Al final del proceso de mezclado se coloca la mezcla en envases y se muestreo para determinar, obteniéndose 2,09% para el piloto 1, 1,95% para el piloto 2 y 1,86% para el piloto 3 dando resultados conformes los tres pilotos pues se estableció para esta etapa una humedad de 1,50 – 2,70%. La densidad aparente sin compactación dio como resultado 0.585 g/mL para el piloto 1, 0.588 g/mL para el piloto 2 y 0.601g/mL para el 3 piloto y la densidad por compactación con resultados obtenidos 0.730 g/mL para el piloto 1, 0.724 g/mL para el piloto 2 y 0.733 g/mL para el piloto 3. El piloto 1 y 2 con una fluidez adecuada mientras que el piloto 3 con una fluidez aceptable según escala USP en una muestra de 100g.

Los resultados en la etapa de compresión respecto al criterio de aceptación: tabletas de aspecto uniforme, de formas redondas, de color blanco a blanco cremoso, biplanos con ranura central en una de las caras. Se tomaron de cada piloto 20 tabletas para realizar el peso promedio dando como resultados conforme tanto en aspecto como en peso en los 3 pilotos. La capacidad del proceso (Cp) de pesos indica que los 3 pilotos demuestran capacidad para reproducirlos pesos en el rango indicado entre 617,5 – 682,5mg (ver Tabla N°17). Así mismo con respecto a diámetro y espesor las tabletas de los pilotos 3 cumplen con los parámetros establecidos (ver Tabla N°17). Los resultados para dureza, se trabajó con dureza baja de 4 - 9 Kp para los pilotos 1 y 2, con dureza alta de 10 – 16 Kp para el piloto 1, de 12 – 21 Kp para el piloto 2 y para el piloto 3 entre 7 – 12 Kp se solicitó prueba de disolución de los tres pilotos con los parámetros de dureza mencionados a ver si existían diferencias significativas en la prueba de disolución tanto con dureza baja

como alta obteniendo resultados similares, mínimo de 86.03% y máximo 100,75% siendo el parámetro establecido para el producto No menor de 80% (Q) (ver Tabla N°19).

Los resultados de las pruebas analíticas físicas de peso y dureza no presentan valores que se desvíen sustancialmente de una distribución normal. Los tres pilotos industriales presentan valores que producen datos con una dispersión aceptable.

Con respecto a la Disolución, todos los datos individuales han superado el límite de especificación y considerando el estudio de estabilidad acelerada a la fecha, los resultados de Disolución presentan buena dispersión, aunque su distribución está ligeramente centrada hacia el límite inferior de especificación. Sin embargo, la probabilidad de cumplir con la prueba de Disolución, considerando los resultados de los Pilotos es superior a 99,77%.

En base a la experiencia obtenida con la fabricación de los pilotos de escalonamiento se emitirá el respectivo reporte de caracterización del proceso de fabricación, en donde se indicarán los parámetros del proceso y los atributos de calidad, resaltando aquellos parámetros y atributos que se consideren críticos. Según James, S. (2001) en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology volumen XIV 253- 265 “Los comprimidos deben tener suficiente resistencia mecánica, para garantizar que lleguen al usuario final en las mismas condiciones en que fueron fabricados. Las situaciones más agresivas suelen ser el empaquetado y el transporte, para poder controlar el efecto de estas agresiones, existe dicho ensayo, estos defectos hacen perder elegancia, y aceptación por parte del consumidor creando suciedad en las áreas de recubrimiento y empaque además de problemas de uniformidad de dosis”

Los resultados de friabilidad de los 3 pilotos fueron conformes teniendo como parámetro <1% y con resultado de 0,20% para el piloto 1, 0,18% para el piloto 2 y 0,14% para el piloto 3 siendo conformes los resultados obtenidos (ver Tabla N°17)

“La desintegración se basa en el tiempo requerido de una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba, en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecido. Este ensayo aplica a capsulas y tabletas con o sin recubrimiento, así como a granulados y tableta efervescentes. No se lleva a cabo en tabletas masticables, trociscos y tabletas de liberación controlada. La desintegración no implica la solubilización total de la gelatina o del contenido en la cápsula, ni de la tableta. La desintegración completa se define como la condición en la que solo quedan sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles de la tableta, residuo del recubrimiento de esta o de gelatina de la capsula o bien una masa suave sin núcleo palpable; pudiendo observarse eventualmente residuos insolubles adheridos a la cara inferior del disco en caso de utilizar este.” Según Salazar R, et al (1999) en Validación Industrial. Su aplicación a la industria farmacéutica y afines. (p227-239)



Los resultados de la prueba de desintegración para piloto 1 de 1,83 minutos, piloto 2 de 1,73 minutos y piloto 3 en 1,60 minutos dentro del parámetro asignado <30 minutos, asegurando uniformidad entre los 3 lotes pilotos. Es importante conocer que no existe una regla que regule el peso que debemos asignar a las tabletas, éstas son asignadas por el laboratorio farmacéutico en base a las investigaciones sobre tipo, cantidad y voluminosidad de los excipientes utilizados para la fabricación, pero si el estricto cumplimiento de las BPM y BPL durante la fabricación en todas sus etapas. Dado que el tamaño de lote comercial acordado es de 400 000 tabletas, que representa un múltiplo del piloto industrial de escalamiento, el procedimiento descrito en las etapas críticas de granulación y secado se basan el Reporte de caracterización que será emitido y que servirá para elaborar la Guía de Fabricación de lote comercial

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1. Conclusiones

1. El presente trabajo tiene como finalidad innovar la producción con un eficiente control que permita optimizar la productibilidad del Paracetamol de 500 mg, para esto la investigación realizada determinó que aplicando los métodos adecuados para el control del proceso se puede obtener una mejor calidad del producto, reduciendo los tiempos de producción, costos y mejorando su rendimiento, así también cumplir con la normativa nacional e internacional.
2. En cuanto al diseño de la formulación del producto, pasó por una serie de rigurosas pruebas como las de peso, presentando dentro de nuestro proceso innovador beneficios como presentar los pesos dentro de los rangos indicados. Por ello, debe resaltarse la importancia del cumplimiento del peso en las tabletas de Paracetamol 500 mg, que deben estar establecidas dentro de los límites ya que es un requisito de interés terapéutico por su actividad en la dosis.
3. La dureza, al igual que el peso, se encontró dentro del rango fuerza necesaria que se ejerce sobre tableta para fracturarlo, siendo de gran importancia en el procesamiento de las tabletas de Paracetamol 500 mg.
4. La importancia de la disolución de las tabletas de Paracetamol 500mg se encuentra ligada a su eficacia terapéutica, por ello se resalta se encontró en los límites de las especificaciones y los valores respecto a los pilotos fueron superiores demostrando que el proceso de innovación cumple con las especificaciones establecidas.
5. En cuanto a los resultados obtenidos en el proceso de fabricación de los pilotos de Paracetamol 500 mg tabletas se concluye que el producto presenta las especificaciones de calidad previamente establecidas y con esto se emitirá el respectivo reporte de caracterización del proceso de fabricación indicando los parámetros del proceso y los atributos de calidad, sobresaliendo los parámetros y atributos críticos.

6. Se debe tomar en cuenta que el proceso de validación deberá repetirse cuantas veces sea necesario cada vez que exista una desviación significativa del proceso o de los insumos empleados.
7. El proceso innovador de la fabricación permitió reducir significativamente los costos cuando fue optimizado respecto al que no lo fue, esto le da al producto un plus importante con un gran impacto en la venta del producto, reduciendo los costos y permitiendo que la población pueda acceder a estas tabletas de Paracetamol 500mg a menor precio.

## **5.2. Recomendaciones**

- Para asegurar la calidad de las tabletas de paracetamol 500 mg, todas las fases del proceso de fabricación deben cumplir con los parámetros y especificaciones establecidas en el informe técnico.
- Todos los procesos deberán ser validados para asegurar la calidad de los mismos.
- La validación contribuirá a largo plazo a la disminución de costos de manufactura mejorando también la productividad
- Se debe implementar un módulo de capacitación al personal de planta, sobre las validaciones de los procesos de fabricación y sus beneficios con el objetivo de obtener mejores resultados del programa de validación de producto de planta.
- Desarrollar juntamente con el área de mantenimiento un plan para calibrar la fabricación de sólidos de acuerdo con lo establecido para la calibración de las matrices para la producción de tabletas de paracetamol 500mg.
- Implementar los formatos elaborados para la validación de los demás procesos de fabricación.

## Referencias bibliográficas

1. Alpizar, M. & Hernández, E. (2010). Formas Farmacéuticas sólidas. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México. pp. 1-205 Disponibilidad en: [file:///C:/Users/Dherly/Downloads/9786070208140%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Dherly/Downloads/9786070208140%20(2).pdf)
2. Alva B (2002) Evaluación del cambio de formulación y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas de Hioscina-N-Butil bromuro de 10 mg.  
<https://hdl.handle.net/20.500.12672/2325>
3. Barrueto, L. (2017). Propuesta para la optimización de un proceso de fabricación aplicando Lean Manufacturing en un laboratorio farmacéutico de Lima, Perú. 2017, de Universidad Nacional de Trujillo. Disponibilidad en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/8052>
4. Basantes, D, Sánchez, W, (2015) Validación de un sistema integrado de gestión del área de control de calidad de un laboratorio para formas farmacéuticas solidas Quito Enero (2015) pp.1-209
5. Calouste Gulbenkian. Portugal. A. Vian y J. Ocón. "Elementos de Ingeniería Química" (1976). Ed. Aguilar. España
6. Carranza, C. (2018) Optimización en la línea de producción en el área de tableteado en Laboratorio "Tofis S.A.". Guayaquil, 2018 pp1-71
7. Chiquito, N. (2018) Propuesta: Plan para la implementación de un sistema de gestión de calidad, para el desarrollo de tabletas como producto nuevo en una planta farmacéutica, según la norma ISO 9001:2015 de Universidad San Carlos de Guatemala (2018). Disponibilidad en: <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/MAGEC167.pdf>
8. Chuman, M. (2013). Evaluación del cambio de formulación y proceso de fabricación de las tabletas de paracetamol 325mg+tramadol clorhidrato 37,5mg tabletas recubiertas. 2013, de Universidad Nacional de Trujillo. Disponibilidad en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1261>
9. Colomer, A, García, A (2000) Conocimiento Básicos Del Medicamento y su Utilización. Disponibilidad en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/auxiliares/area7.pdf>

10. Fauli i Trillo. C. "Tratado de Farmacia Galénica". Ed. Farmacia 2000. Madrid 1993.Reimpreso 2013.
11. Flores, A. (2012) Desarrollo, control de calidad y comparación de una tableta de Meloxicam con tres similares en el mercado. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, 2012, pp. 1–132.
12. Franklin, M, (2015) Estudio de la Influencia del Tiempo de Secado del Granulado en los parámetros Físicos, químicos y Estabilidad de Comprimidos de Ibuprofeno Elaborados por Granulación Húmeda pp.10
13. Galí, A. (2015) "Optimización En La Fabricación De Medicamentos Según ICH Q8, Q9 Y Q10: Aplicación a Comprimidos Recubiertos Mediante Diseño Experimental De Datos Retrospectivos." Universidad de Barcelona, 2015, pp. 1–261
14. Gautier J, Nivet JM. Guide de validation analytique: Report SFTP. Methodologie et exemples STP Pharma Plastique's 1992; 2 (4): 227-239.
15. Gorostieta, D. (2019) "Evaluación del efecto del aglutinante y la velocidad de agitación de un granulador de alto corte, en las características fisicoquímicas de un granulo de Valproato de Magnesio." Universidad Autónoma del Estado de México, 2019, pp. 1–53.
16. James Swarbrick, "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology." Volumen XIV.253-265. 2001.
17. Lachman y Lieberman. "Pharmaceutics Dosage Forms". Tablets (I, II, III vol) (1980). Parenteral Medication (I, II, III vol) (1984). Disperse System (I, II vol) (1988). Ed. Marcel Deker. U.S.A.
18. Lachman L., Lieberman H., Kanig J. " The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". (1986) Lea & Febiger U.S.A. L. Nogueira Prista, A. Correia Alves, Rui M. R. Morgado. "Técnica farmacéutica e Farmacia Galénica" (I, II, III vol). 4ª Edición (1993). Ed. Fundacao.
19. McCabe y Smith. "Operaciones Básicas de Ingeniería Química". (1981). Ed. Reverté.
20. Molina, L. y Ramirez, J. (2007). Diseño y desarrollo de una formulación por compresión directa para tabletas de Diltiazem 60mg. Bachillerato. Universidad Mayor de San Marcos, pp. 1–69.
21. Pérez, E, Rojas, A. (2016) Variabilidad en el contenido y el peso de tabletas de acetaminofén 500 mg, consumidas en Costa Rica, (2016) pp. 1-14

22. Peña, M. (2017) Estudio de Equivalencia farmacéutica *In Vitro de Medicamentos Multifuentes de Paracetamol Tabletas.* Disponibilidad en: [http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/1562/TESIS\\_%20MARLENY%20CECIBEL%20ESPINOZA%20PE%C3%91A.pdf?sequence=2&isAllowed=y](http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/1562/TESIS_%20MARLENY%20CECIBEL%20ESPINOZA%20PE%C3%91A.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
23. Pilco, A. (2018). Propuesta de mejora en el control de calidad para reducir las salidas no conformes en la empresa Poste del Norte S.A. SEPTIEMBRE 21, 2018, de Universidad Privada del Norte. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11537/13790>
24. Rodríguez, I. (2017). Control de proceso en la fabricación de comprimidos recubiertos de diclofenaco sódico 50mg tableta con recubierta entérica. diciembre 07, 2017, de Universidad Norbert Wiener. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/2504>
25. Romero, A. (2013) Elaboración de una guía para la aplicación del análisis de peligros, puntos críticos de control y la administración de riesgos en la fabricación de tabletas de paracetamol a nivel planta piloto, México Agosto (2013) pp.1-83
26. Ruiz, M. (2017) "Estudio de equivalencia farmacéutica in vitro de medicamentos Multifuentes de Paracetamol tabletas disponible en el distrito de Comas." Universidad Inca Garcilaso de la Vega, 2017, pp. 1-119.
27. Ruiz, A. (2014) en su tesis propuesta desarrollo de un manual para la optimización de procesos de una planta farmoquímica de Toluca, México, Febrero (2014) pp. 1-106
28. Salazar R, Validación Industrial. Su aplicación a la industria farmacéutica y afines. Barcelona: Romargraf 1999. 32 caporal
29. USP. 43 (1062, 1078, 1151)
30. Vela, F. (2018) "Propuesta de mejora en los procesos de producción." Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, 2018, pp. 1-142
31. Vila Jato. J.L. "Tecnología Farmacéutica" Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Ed. Síntesis. Madrid 1997.
32. Vila Jato. J.L. "Tecnología Farmacéutica" Volumen II: Formas farmacéuticas. Ed. Síntesis. Madrid 1997.

## **Anexos**

## Anexo I: Matriz de consistencia

| TITULO   | PROBLEMAS   | OBJETIVOS   | HIPOTESIS  | VARIABLES  | DIMENSIONES  | INDICADORES   | METOLOGIA  |
|--|---|---|--|--|--|---|--|
| Innovación del proceso de fabricación para la optimización de la productividad de acetaminofén 500 mg tabletas | <b>GENERAL:</b><br>✓ ¿Cuál es la influencia del diseño de la formulación y proceso de fabricación, en la optimización de la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas? | <b>GENERAL:</b><br>✓ Determinar la influencia de la innovación del diseño de la formulación y proceso de fabricación, en la optimización de la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas | <b>GENERAL:</b><br>La innovación del proceso de la formulación y fabricación se pueden optimizar la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas                           | VI:<br>Innovación del proceso de fabricación                           | Diseño de la formulación<br><br>Proceso de fabricación | VI:<br>-Excipientes<br><br>-Humedad<br>-Desintegración  | <b>ENFOQUE:</b><br>Cuantitativo, prospectivo y transversal<br><br><b>DISEÑO:</b><br>Experimental<br><b>TIPO:</b><br>Aplicado<br><b>NIVEL:</b><br>Aleatorio |
|  | <b>ESPECÍFICOS:</b><br>✓ ¿Cuál es la influencia del diseño de la formulación, en la optimización de la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas?                      | <b>Objetivos específicos:</b><br>✓ Establecer la influencia del diseño de la formulación, en la optimización de la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas                             | <b>Hipótesis nula</b><br>La innovación en el diseño de la formulación y proceso de fabricación no se pueden optimizar para la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas | VD:<br>Optimización de la productividad de acetaminofén 500mg tabletas | ✓ Costos<br><br>✓ Calidad                              | -Utilidad<br><br>-Aspecto<br>-Disolución<br>-Uniformidad<br>-Valoración<br>-Fuerza de ruptura<br>-Friabilidad<br>-Peso Promedio | <b>POBLACIÓN:</b><br>Paracetamol 500 mg, tablete<br><br><b>MUESTRA:</b><br>Lotes pilotos de paracetamo 500 mg, tabletas                                    |
|  | ✓ ¿Cuál es la influencia del proceso de fabricación, en la optimización de la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas?   | ✓ Determinar la influencia del proceso de fabricación, en la optimización de la productividad de acetaminofén de 500 mg tabletas  |  |  | ✓ Recursos humanos                                     | -Horas / hombres  | <b>TÉCNICAS INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEDATOS:</b><br>Protocolo analítico<br><b>ANÁLISIS DEDATOS:</b><br>SPS 23<br>Excel                                  |



## Anexo 2: Data consolidado de resultados

# PROTOCOLO ANALÍTICO

## CONTROL DE CALIDAD

**PRODUCTO** : PARACETAMOL TABLETAS  
**PRESENTACIÓN** : CAJA x 100 TABLETAS EN BLISTER x 4  
**CANTIDAD FABRICADA** : 200 CAJAS x 100 TABLETAS EN BUSTER x 4  
**FECHA DE FABRICACIÓN** : ENERO - 2019  
**LOTE** : 0020P  
**FECHA VENCIMIENTO** : JULIO - 2020  
**TÉCNICA DE ANÁLISIS** : USP VIGENTE  
**FECHA DE ANÁLISIS** : JUNIO - 2020  
**LÍNEA FARMACÉUTICA** : -----

| ENSAYOS  | ESPECIFICACIONES   | RESULTADOS  |
|--|--|---|
| DESCRIPCIÓN  | TABLETAS REDONDAS DE COLOR BLANCO A BLANCO CREMOSO, BIPLANAS CON RANURA CENTRAL EN UNA DE SUS CARAS.   | <b>CONFORME</b><br>685,3 mg   |
| PESO PROMEDIO  | 682,5 mg — 736,3 mg  |   |
| DISOLUCIÓN EN 60 MINUTOS:<br>PARACETAMOL   | NO MENOS DE 80 % (Q)   | 88%,85%,86% 81%,88%89%<br>83%,88%, 83%,84%,83%87%<br>80%,80%,88% 83%80%,81% |
| IDENTIFICACIÓN:<br>PARACETAMOL   | <i>Cromatografía líquida:</i> Los tiempos de retención de los picos principales de la solución muestra corresponden a los de la solución estándar, según se obtienen en la valoración. | <b>CONFORME</b>   |
| VALORACIÓN: PARACETAMOL mg / Tab.<br>PARACETAMOL %   | 450,0 mg / Tab. — 550,0 mg / Tab.<br>90,0 % — 110,0 %  | 463,7 mg/Tab.<br>92,7%  |
| UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN:<br>VALOR DE ACEPTACIÓN (AV)   | Menor o igual a 15,0 % (LI)<br>No se encuentra más de 3,0 %  | PARACETAMOL<br>12,6 %<br>1,0 %<br>n/d (•)                                   |
| IMPUREZAS:<br>- 4-AMINOFENOL EN MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ACETAMINOFENO<br>DISOLVENTES RESIDUALES<br>- CLASE 3: Etanol<br>EXAMEN MICROBIOLÓGICO<br>- RECUENTO TOTAL DE MICROORGANISMOS AEROBIOS<br>- RECUENTO TOTAL COMBINADO DE HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS<br>- PRUEBA DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS:<br><i>Escherichia coli</i> | No más de 0,15% de 4- Aminofenol con respecto a Acetaminofeno<br>No más de 5 000 ppm<br>Máximo 10' UFC/g<br>Ausente / g  | n/d (•)<br>< 10 ufc/ g<br>< 10 ufc/ g<br>Ausente / g                        |

**OBSERVACIONES:** *(\*) n/d No Detectable / USP 43/ Se incluye ensayo de Disolventes Residuales según Capítulo General: Disolventes Residuales <467> USP Vigente, debido a que:*

1. Se utiliza en el proceso de manufactura la materia prima Etanol.

2. Se ha aplicado un procedimiento acumulativo para calcular los niveles de Disolventes Residuales en el producto a partir de los niveles en las materias primas Utilizados en el proceso de manufactura, obteniendo resultados por debajo de los límites de aceptación según Capítulo General Disolventes Residuales <467>.

CONCLUSIÓN: **SE EVALUARÁ RESULTADOS EN COMITÉ TÉCNICO.**

FECHA: 2020.06.14

ANALISTA: QF. D.FLORES/G.AVENDAÑO  
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD

Q.F. NINA LI HOYOS  
C.O.F.P. 05804

MED N°437-CC  
Versión 01

LABORATORIO MEBROCK CORPORATION S.A.C.  
Q.F. JUAN MARTIN VARGAS VARGAS  
DIRECTOR TÉCNICO  
C.O.F.P. N° 05543

DOCUMENTO NO OFICIAL

# PROTOCOLO ANALÍTICO

## CONTROL DE CALIDAD

**PRODUCTO** : PARACETAMOL TABLETAS  
**PRESENTACIÓN** : CAJA x 100 TABLETAS EN BLISTER x 4  
**CANTIDAD FABRICADA** : 4000 CAJAS x 100 TABLETAS EN BUSTER x  
**FECHA DE FABRICACIÓN** : NOVIEMBRE - 2019  
**LOTE** : 0047P  
**FECHA VENCIMIENTO** : MAYO - 2021  
**TÉCNICA DE ANÁLISIS** : USP VIGENTE  
**FECHA DE ANÁLISIS** : ABRIL - 2021  
**LINEA FARMACEUTICA** : -----

| ENSAYOS   | ESPECIFICACIONES   | RESULTADOS  |
|---|--|---|
| DESCRIPCIÓN   | TABLETAS REDONDAS DE COLOR BLANCO A BLANCO CREMOSO, BIPLANAS CON RANURA CENTRAL EN UNA DE SUS CARAS.   | <b>CONFORME</b><br>688,5 mg   |
| PESO PROMEDIO   | 682,5 mg — 736,3 mg  | 100%,98%,96% 94%,98%,99%<br>93%,98%, 93%,94%,93%,97%<br>95%,93%,98% 93% 92%,91% |
| DISOLUCIÓN EN 60 MINUTOS:<br>PARACETAMOL  | NO MENOS DE 80 % (Q)   |   |
| IDENTIFICACIÓN:<br>PARACETAMOL  | <i>Cromatografía líquida:</i> Los tiempos de retención de los picos principales de la solución muestra corresponden a los de la solución estándar, según se obtienen en la valoración. | <b>CONFORME</b>   |
| VALORACIÓN:<br>PARACETAMOL mg / Tab.<br>PARACETAMOL %   | 450,0 mg / Tab. — 550,0 mg / Tab.<br>90,0 % — 110,0 %  | 497,3 mg/Tab.<br>99,5%  |
| UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN:<br>VALOR DE ACEPTACIÓN (AV)  | Menor o igual a 15,0 % (LI)<br>No se encuentra más de 3,0 %  | <b>PARALELO</b><br>13,0 %<br>1,0 %  |
| IMPUREZAS:<br>- 4-AMINOFENOL EN MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ACETAMINOFENO<br>DISOLVENTES RESIDUALES<br>- CLASE 3: Etanol<br>EXAMEN MICROBIOLÓGICO<br>- RECUENTO TOTAL DE MICROORGANISMOS AEROBIOS<br>- RECUENTO TOTAL COMBINADO DE HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS<br>- PRUEBA DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS: <i>Escherichia coli</i> | No más de 0,15% de 4- Aminofenol con respecto a Acetaminofeno<br><br>No más de 5 000 ppm<br><br>Mínimo 10' UFC/g<br><br>Máxima 10' UFC / g<br><br>Ausente / g                          | n/d (*)<br><br>n/d (*)<br><br>< 10 ufc/g<br>< 10 ufc/g<br><br>Ausente /g        |

**OBSERVACIONES:** (\*) n/d No Detectable / USP 43/ Se incluye ensayo de Disolventes Residuales según Capítulo General Disolventes Residuales <467>

USP Vigente, debido a que:

1. Se utiliza en el proceso de manufactura la materia prima Etanol.

2. Se ha aplicado un procedimiento acumulativo para calcular los niveles de Disolventes Residuales en el producto a partir de los niveles en las materias primas

Utilizados en el proceso de manufactura, obteniendo resultados por debajo de los límites de aceptación según Capítulo General Disolventes Residuales <467>.

CONCLUSIÓN: **APROBADO**

FECHA: 2021.04.29

ANALISTA-QF: J. QUISPE

JEFE DE CONTROL DE CALIDAD

Q.F. NINA LEYDOS  
C.Q.F.P. 05804

MED N°417-CC  
Versión 01

LABORATORIO MERCK CORPORATION S.A.C

JUAN MARTIN VARGAS  
Q.F. JUAN MARTIN VARGAS  
DIRECTOR TÉCNICO  
C.Q.F.P. N° 05543

ESTE DOCUMENTO AUN NO ES OFICIAL EN SEGUIMIENTO POR ÁREA DE I&D