



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS SAVAL

VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO MONTELUKAST COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

PROFESOR SUPERVISOR
Prof. María Teresa Andonaegui
Depto. Ciencia y Tecnología Farmacéutica
Universidad de Chile

MONITOR DE PRÁCTICA
Q.F. Edgardo Bascur
Jefe Depto. Investigación y Desarrollo
Laboratorios Saval

UNIDAD DE PRÁCTICA OPTATIVA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE

GUSTAVO ADOLFO SICKINGER VÁSQUEZ

Santiago, Chile

2014

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Índice de contenidos.....	2
Resumen.....	3
I. Introducción.....	4
II. Reseña del Laboratorio.....	7
III. Objetivos.....	8
IV. Metodología.....	10
1. Criterios para la Validación del Proceso de fabricación.....	10
2. Descripción del proceso de fabricación del producto.....	10
2.1. Diagrama esquematizado del proceso de fabricación.....	17
3. Caracterización del proceso de fabricación.....	18
4. Análisis de riesgo.....	18
5. Protocolo de Validación.....	22
5.1. Análisis de datos.....	23
5.2. Tabla de pruebas y ensayos para la validación.....	30
V. Resultados.....	50
1. Tratamiento de datos.....	50
2. Informe de validación.....	50
2.1. Tabla de resultados y conclusiones de la validación.....	50
VI. Discusión.....	62
VII. Conclusión.....	74
VIII. Bibliografía.....	77
IX. Anexos.....	79

RESUMEN

Las normas GMP para productos medicinales, de acuerdo a la OMS y a la legislación en la materia de la Unión Europea se encargan de asegurar que los productos farmacéuticos sean consistentemente producidos y controlados en base a los criterios de calidad apropiados para su uso y como lo requieren sus especificaciones de diseño. Estas normas ayudan a evitar la contaminación cruzada, la confusión y la variabilidad en los procesos, además de contribuir a la trazabilidad en la fabricación.

Una parte importante de las normas GMP se centra en las validaciones. Cada etapa considerada crítica dentro del proceso de manufactura de un producto debe estar validada. Para asegurar, con un alto grado de confianza, que el producto terminado cumpla con todas las especificaciones de calidad previstas en su diseño de manera reproducible.

Para la validación de un proceso de fabricación se requiere, previamente, contar con: validaciones de metodologías analíticas, validaciones de limpieza de equipos, validaciones de sistemas de apoyo crítico, calificación de equipos de fabricación, entre otras. A su vez, la validación de un proceso de fabricación es un requisito para desarrollar los estudios de bioequivalencia de un medicamento.

La presente unidad de práctica optativa reúne todo el trabajo estadístico, documental y empírico que se llevó a cabo, acorde a las exigencias vigentes de la entidad regulatoria nacional, para validar el proceso de fabricación del producto Montelukast Comprimidos Recubiertos 10 mg. Esta validación, de tipo concurrente, se realizó considerando tres lotes productivos fabricados de forma consecutiva en el Área de Producción de Sólidos de Laboratorios Saval.

I. INTRODUCCIÓN

Entre los requerimientos para cumplir con las normas GMP, definidos por la Unión Europea, se menciona que *“todos los procesos de manufactura deben estar claramente definidos, sistemáticamente revisados a la luz de la experiencia y probados en su capacidad de fabricar consistentemente productos medicinales de la calidad requerida y que cumplan con sus especificaciones”* ⁽¹⁶⁾. Por ende, para cumplir con este objetivo, un producto farmacéutico debe ser elaborado bajo las mismas condiciones, procedimientos y parámetros de manufactura cada vez que se fabrique un nuevo lote productivo. ⁽¹⁾

Lo anterior se consigue mediante la puesta en marcha de una Validación de Procesos, la cual se define como: *“la obtención de la evidencia documentada, que provee un alto nivel de seguridad, que un proceso específico consistentemente resultará en un producto que cumple sus especificaciones predeterminadas y características de calidad”*. ⁽²⁾

Con la Validación de Procesos se prueba la estandarización y uniformidad de todo el procedimiento que involucra la manufactura de un determinado producto farmacéutico, en conformidad con los requerimientos especificados, resultando sistemáticamente en un producto de calidad. ⁽¹⁾

Asimismo, para que los estudios de bioequivalencia de un producto farmacéutico tengan validez, su proceso de fabricación, según lo señala la normativa nacional e internacional vigente, debe cumplir con las normas GMP y estar validado adecuadamente. Si no se ha asegurado la reproducibilidad del proceso de fabricación de un producto, a través de la Validación de Procesos, sería inconsistente realizar estudios de bioequivalencia sobre un lote de producción que probablemente no represente al resto de los lotes fabricados. ⁽¹⁾

Una Validación de Procesos se lleva a cabo en base a protocolos de validación, la información debe ser recolectada, analizada y revisada frente a criterios

de aceptación definidos previamente, y los resultados se vierten en informes de validación. ⁽²⁾ Todo esto debe basarse en un plan maestro de validación; que es un plan de trabajo estructurado y detallado, que establece un programa de validación global para el proyecto completo, resumiendo el enfoque y la planificación que usará el laboratorio para completar validaciones y calificaciones. ⁽²⁾

La Validación de Procesos se enfoca en las etapas consideradas como críticas dentro de un proceso de fabricación, las cuales se identifican como las fases de la manufactura que pueden tener un impacto frente a los atributos de calidad del producto final. Además, ésta considera como un requisito previo a su aplicación, contar con las validaciones de metodologías analíticas, validaciones de metodologías de limpieza de equipos, calificaciones de equipos de fabricación, calificaciones de equipos de laboratorio empleados en los análisis de muestras recolectadas, calificaciones de sistemas de apoyo crítico y calibraciones de instrumentos de medida. ⁽²⁾

Una Validación de Procesos completada antes de la fabricación del producto final que se intenta comercializar se denomina Validación Prospectiva. Cuando lo anterior no es posible de realizar, es necesario validar el proceso durante la producción de rutina del producto, esto recibe el nombre de Validación Concurrente. Los procesos que han sido utilizados por un tiempo, también pueden ser validados, mediante una revisión de datos históricos que provea de la evidencia documental de que el proceso está realizando lo esperado. ^{(17) (2)}

Validar un proceso de fabricación, en teoría, debería realizarse sólo una vez para cualquier producto. Sin embargo, en la práctica, los procesos raramente permanecen estáticos. Con frecuencia ocurren cambios en las materias primas, los equipos, los procedimientos, etc. Por lo tanto, un programa de re-validación es esencial para asegurar que cualquier variación que se haya realizado en el proceso, de manera intencional o no, no afecte negativamente las características de calidad del producto resultante. ^{(17) (2)}

El presente trabajo desarrollado en Laboratorios Saval, tiene por objeto realizar, el trabajo documental y práctico para la validación del proceso de fabricación del producto Montelukast Comprimidos Recubiertos 10 mg. Esta validación se realizará en forma concurrente, es decir, conjuntamente al proceso de fabricación regular del producto en la planta industrial del laboratorio.

Inicialmente, se desarrollará un Análisis de Riesgo (basado en la norma internacional ICH Q9 – *Quality Risk Management*) para evaluar la criticidad de los atributos medibles del producto a lo largo del proceso de fabricación, así como también, para identificar y establecer los parámetros de proceso que pueden influir en esos atributos. A continuación, se confeccionará un Protocolo de Validación, el cual indicará la metodología para realizar la validación del proceso de fabricación; explicando los procedimientos para recolectar muestras y analizar la información, los requisitos previos (tales como calificación de equipos usados en la fabricación y validación de metodología analítica), y los criterios de aceptación para validar.

Posteriormente se diseñará un Informe de Validación, en base al análisis obtenido de las muestras estudiadas y la información recolectada durante el proceso de fabricación. El informe, además, contendrá en forma anexa la evaluación estadística de los datos recolectados y resultados de análisis de muestras, que exige el Instituto de Salud Pública.

Con respecto a las características farmacológicas y usos terapéuticos del producto en estudio, es de interés mencionar que: el fármaco montelukast, es un antagonista selectivo y competitivo de los receptores de cisteinil leucotrienos, capaz de inhibir los procesos inflamatorios implicados en el asma y la rinitis alérgica. Montelukast CR 10 mg está indicado en la profilaxis y tratamiento crónico del asma en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 12 meses de edad, la prevención de la bronco-constricción inducida por ejercicio en pacientes adultos y adolescentes mayores de 15 años de edad, el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional en pacientes adultos y niños a partir de los 2 años de edad y el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica perenne en pacientes adultos y niños a partir de los 6 meses de edad.⁽³⁾

II. RESEÑA DEL LABORATORIO

Laboratorios Saval inicia su historia en España, donde Don Francisco Saval inaugura la primera farmacia Saval en el año 1939. En la década del 40, se radica en Chile para fundar el primer laboratorio de producción de Saval, dedicado exclusivamente a colirios oftalmológicos (hoy en día, área estéril del laboratorio), cuyo nombre fue Oftamil Nicolich.⁽⁴⁾

En el año 1954, debido a la participación de sus tres hijos, Don Francisco Saval decide cambiar el nombre de la empresa a Laboratorios Saval. En 1958 fallece, y su hijo, don Emilio Saval, asume la gerencia general.⁽⁴⁾

En el año 1967, comienza un período de crecimiento para la empresa, asentándose en el lugar físico que ocupa en la actualidad, y en el año 2012 se inaugura la nueva planta de producción, ampliándose de 3573 m² a 14435 m² construidos. Hoy, la empresa produce 45 millones de unidades estimadas al año.⁽⁴⁾

Saval fue el primer laboratorio nacional certificado en la norma GMP, lo hizo cinco años antes de que fuera un requisito obligatorio para la industria farmacéutica chilena. Además, INVIMA, que cuenta con los más altos estándares de exigencia en cuanto a calidad de medicamentos de Latinoamérica, certifica a Saval en Colombia, lo que le permite exportar sus productos a ese país.⁽⁴⁾

A la fecha, Laboratorios Saval cuenta con más de 700 personas trabajando en todo Chile. Un 71% de sus ventas se realizan en territorio nacional, mientras que un 29% en el extranjero, principalmente: Ecuador, Bolivia, Perú y Paraguay. Dentro de los medicamentos fabricados por Saval, se cuentan 86 clases terapéuticas, 140 marcas y 350 presentaciones (SKU o *Stock-keeping unit*). Todo lo anterior ubica a Laboratorios Saval como líder de ventas en Chile, de acuerdo a estudios de marketing relevante.⁽⁴⁾

III. OBJETIVOS

Objetivo general:

Realizar la Validación Concurrente del proceso de fabricación del producto Montelukast Comprimidos Recubiertos 10 mg, elaborado en el Área de Producción de Sólidos de Laboratorios Saval.

Objetivos específicos:

- Revisión de los atributos y parámetros históricos del proceso de fabricación del producto, con el fin de caracterizar el procedimiento.
- Ajuste y actualización del Registro de Fabricación del producto, de acuerdo a caracterización del proceso. Posterior entrega de registros individualizados para cada lote de validación que será fabricado por el Área Producción de Sólidos de Laboratorios Saval.
- Confección de un Análisis de Riesgo, para definir la criticidad de cada atributo de calidad y las causas asociadas que se deben controlar.
- Diseño de un Diagrama de Flujo por etapas del proceso de fabricación.
- Desarrollo de un Protocolo de Validación acorde a las características a evaluar en la Validación de Proceso y que esté conforme al Registro de Fabricación actualizado del producto.
- Recolección de muestras en las distintas etapas de la manufactura, definidas en el Protocolo de Validación, de los tres lotes consecutivos que serán fabricados, para evaluar e inspeccionar los atributos definidos como críticos en el Análisis de Riesgo.
- Registro y verificación de parámetros identificados como críticos en el Análisis de Riesgo, para los tres lotes fabricados.
- Gestionar el análisis fisicoquímico y HPLC de las muestras recolectadas a través del Área Analítica del Departamento de Investigación y Desarrollo.

- Desarrollar manejo del software estadístico Stata 13 (*Data Analysis and Statistical Software*) para el tratamiento de datos y resultados desprendidos de la validación.
- Tratamiento estadístico de resultados: estadística descriptiva, prueba de normalidad Shapiro-Wilk, análisis de varianza ANOVA, test de Bartlett y capacidad de proceso.
- Confección de Informe de Validación, de acuerdo a los resultados obtenidos y la evaluación estadística, según exigencia del Instituto de Salud Pública de Chile.

IV. METODOLOGÍA

1. Criterios para la validación del proceso de fabricación

El propósito de la validación del proceso de fabricación es proveer la evidencia documentada, que proporcione un alto grado de confianza, de que el proceso de fabricación de Montelukast Comprimidos Recubiertos 10 mg producirá consistentemente un producto que cumple con las especificaciones y características de calidad para él definidas por Laboratorios Saval y que se encuentra bajo control.⁽⁵⁾

La validación de este proceso se diseñó como tipo concurrente. Para llevar a cabo la validación, se fabricaron tres lotes industriales a una escala de 42 Kg (210.000 comprimidos). La metodología de trabajo consistió en identificar y establecer mediante un análisis de riesgo los parámetros críticos del proceso y atributos críticos del producto que se deberán controlar.⁽⁵⁾

Los atributos medidos se evaluaron estadísticamente con el objetivo de comprobar que la variabilidad del proceso obtenida bajo los parámetros definidos, se encuentra bajo control y que el producto cumple consistentemente con las especificaciones de calidad, definidas por Laboratorios Saval.

2. Descripción del proceso de fabricación del producto

El proceso de fabricación del producto Montelukast Comprimidos Recubiertos 10 mg, cuenta con 3 etapas principales: fabricación granel polvo, compresión y recubrimiento. La fabricación de granel polvo se lleva a cabo mediante un mezclado de polvos donde se incorpora el activo en una matriz de excipientes adecuada que permite la compresión. El proceso de compresión genera el núcleo del producto y se

lleva a cabo en tabletera rotativa. El proceso de recubrimiento permite distinguir al producto aplicando un *film* uniforme de color mediante *spray* en un sistema de recubrimiento automatizado. ⁽⁶⁾

A continuación se describirá el proceso de fabricación del producto, por etapas, en base al registro de fabricación vigente y actualizado, y a lo presenciado durante la manufactura del medicamento:

Se omitirán nombres de materias primas y parámetros específicos de equipos y maquinaria, con el propósito de no quebrantar la confidencialidad del método de manufactura empleado por Laboratorios Saval.

a) Paso 1 - Preparación de solución granulante:

El proceso comienza con la preparación de la solución granulante, para lo cual el agente aglutinante #1 se disuelve con agua purificada en un recipiente de acero inoxidable de determinado volumen, por medio de un agitador de cabeza cortante, hasta su completa disolución (se debe verificar la ausencia de grumos). La solución debe ser usada dentro de las 24 horas de su preparación, con el fin de mantener la estabilidad microbiológica.

b) Paso 2 - Mezcla pregranulación:

Luego, se tamiza el diluyente #1, el desintegrante #1 y el principio activo del medicamento, con una apertura de malla específica para cada uno y en un orden determinado, hacia un *Bin* de mezclado a través de un tamiz cónico. Se procede a mezclar a una velocidad y por un tiempo que garantice cierta homogeneidad para el activo farmacéutico. Durante la validación, se verificará si efectivamente el tiempo de mezclado usado en la etapa de pregranulación corresponde al tiempo óptimo de mezclado; midiendo la homogeneidad del activo a diferentes tiempos hasta llegar al tiempo final establecido en el método de manufactura.

c) Paso 3 - Granulación:

En la fase de granulación, se carga la mezcla del punto anterior en una granuladora de alta velocidad. A continuación, mientras ésta se activa para comenzar a funcionar, con un embudo se agrega la solución granulante del “paso 1”. Lo anterior se lleva a cabo por medio de parámetros de velocidad de agitador y velocidad de cuchilla (o *chopper*) específicos dentro de la granuladora y por un tiempo determinado.

Después de añadida la solución granulante y finalizado el primer período de funcionamiento de la granuladora, comienza la granulación propiamente tal, con parámetros de velocidad de agitador y velocidad de *chopper* superiores a los anteriores y por un menor lapso de tiempo de funcionamiento. En esta etapa se debe registrar el amperaje final de la máquina como parte del control de proceso de la manufactura. La velocidad y tiempo de agitación usados, garantizan que la humedad y densidad del gránulo húmedo serán homogéneos en toda la mezcla.

d) Paso 4 - Secado: (secado y posterior molienda del gránulo)

Se descarga el granulado húmedo que está en la granuladora a una paila de secado, la paila de secado se ubica dentro del secador de lecho fluido para iniciar el secado del gránulo húmedo. El secado se realiza con los siguientes parámetros ya establecidos:

- Tiempo de oreo inicial: ___ minutos
- Tiempo de secado: ___ minutos
- Tiempo de oreo final: ___ minutos
- Tiempo entre sacudimientos: ___ minutos
- Tiempo de sacudimiento: ___ segundos
- Porcentaje de válvula de salida de aire: ___ %
- Temperatura de entrada de aire: ___°C

Finalizado el secado, el gránulo seco se muele en un molino de cuchillos, a una velocidad y apertura de malla fija. Terminada la molienda, como parte del control del proceso, se mide la humedad del gránulo seco, tomando una muestra y verificando

en balanza desecadora. Si la humedad es superior a la señalada en el método de manufactura, se debe volver a secar el granulado en el secador de lecho fluido.

e) Paso 5 - Granulación seca:

El granulado seco se hace pasar por un tamiz vibratorio con una luz de malla establecida, para luego moler lo retenido en un molino de cuchillos con apertura de malla y velocidad determinada. El proceso anterior se repite cuantas veces sea necesario hasta lograr el tamaño de partícula adecuado y así poder uniformarlo.

Posteriormente, el granulado molido se carga en un *Bin* de mezclado de un volumen adecuado y se mezcla a una velocidad y tiempo específico.

Al finalizar el mezclado, como parte del control de proceso, se registrará la humedad del granel por medio de una balanza desecadora para muestras. Si la humedad supera el rango requerido, el polvo se volverá a secar en el secador de lecho fluido y se mezclará otra vez.

f) Paso 6 - Mezcla final prelubricación:

El desintegrante #2, el diluyente #2 y el aglutinante #1 (parte dos), se tamizan directamente sobre el *Bin* de mezclado del “Paso 5” por medio de un tamiz cónico con un tamaño de malla específico. Seguidamente, el granel se mezcla a una velocidad y por un tiempo establecido.

g) Paso 7 - Lubricación mezcla:

El lubricante #1 se tamiza con un tamiz cónico de número de malla determinado y se recibe en una bolsa plástica. Se agrega una porción del granel polvo que está en el *Bin* de mezclado (“Paso 6”) a la bolsa para hacer una premezcla, se agita manualmente y se vuelve a incorporar al *Bin*. Después, se mezcla a una velocidad y tiempo específicos.

Una pre-mezcla ayuda a la correcta incorporación del lubricante en la mezcla, debido al breve lapso de tiempo de mezclado que tendrá al interior del *Bin* mezclador.

De manera ininterrumpida, se procede de la misma forma anterior con el lubricante #2. Este lubricante, cuya función es reducir la fricción entre la superficie del comprimido y las paredes de la matriz de la tabletera, es el último excipiente que se agrega a la formulación, debido a que la superficie hidrofóbica que puede crear entre las partículas reduce la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de la mezcla compactada, además, el tiempo de mezclado debe ser el mínimo requerido para producir el efecto deseado. ⁽⁷⁾

A continuación, se retira una muestra de la mezcla anterior para controlar la humedad final del granulado en una balanza desecadora. Luego, el granel se descarga en bidones con doble bolsa plástica y se protege al activo de la oxidación y la humedad con nitrógeno y sílica gel, respectivamente (las salas de fabricación cuentan con filtros de luz ultravioleta como medida de protección para el activo y así evitar cualquier degradación).

Paso 8 - Compresión:

Antes de comenzar con la compresión continua, se deben ajustar los parámetros de fabricación de la tabletera rotativa, en base a valores de referencia determinados:

- Velocidad de compresión: ___ rpm
- Precompresión: ___ (adimensional)
- Presión: ___ (adimensional)
- Ajuste de dureza: ___ (adimensional)
- Ajuste de peso: ___ (adimensional)
- Velocidad cargadora: ___ (adimensional)

Se comprime una cantidad inicial de núcleos y se realiza un control de partida para verificar que las características de estos núcleos estén dentro de los rangos de control determinados para el producto en la etapa de compresión:

- Peso: 200 mg \pm 5% (190 – 210 mg)
- Dureza: 10 Kp (8 Kp – 15 Kp)
- Altura: 3,7 – 4,1 mm
- Diámetro: 10,3 mm \pm 0,3 mm / 5,8 mm \pm 0,3 mm
- Friabilidad: menor a un 1,0 %
- Desintegración: menor a 15 minutos
- Descripción: Núcleos de color blanco o casi blancos, oblongos, biconvexos, ranurados en una cara y lisos por la otra.

En caso de no cumplir con alguna de las especificaciones, se deberán modificar los parámetros de referencia de la tabletera rotativa hasta que todas las características de los comprimidos estén dentro de los rangos especificados para el producto en la etapa de compresión.

Durante el desarrollo de la compresión se tomarán controles de proceso regulares con planillas y cartas de control de proceso; para peso, dureza y altura de los núcleos.

h) Paso 9 - Recubrimiento:

Para preparar la suspensión de recubrimiento: en un reactor de acero inoxidable de volumen determinado, se agrega agua purificada. A continuación, se vierte la laca aluminica, que se dispersa en el agua con un agitador de cabeza cortante. Hecho esto, se incorpora el recubrimiento polimérico de color blanco, mientras el agitador de hélice del reactor está funcionando. Se debe agitar con la hélice hasta obtener una suspensión libre de grumos y homogénea.

Posteriormente, se cargan los comprimidos a la paila del equipo de recubrimiento y se precalienta el lecho de núcleos según parámetros ya establecidos:

- Tiempo de intermitencia de giro de paila: ___ minutos
- Tiempo de giro de paila: ___ segundos
- Velocidad de giro de paila: ___ a ___ rpm
- Velocidad del ventilador de extracción: ___ rpm

- Velocidad del ventilador de inyección: ___ rpm
- Temperatura de aire de inyección: ___ °C

Para comenzar el recubrimiento, una vez los núcleos están calientes dentro de la paila, se ajusta el abanico de inyección de suspensión, y se fijan los siguientes parámetros para la recubridora:

- Número de pistolas activas: ___
- Ángulo de posición de pistolas: Posición ___
- Altura de pistolas: Posición ___
- Velocidad de giro de paila: ___ a ___ rpm
- Velocidad del ventilador de extracción: ___ rpm
- Velocidad del ventilador de inyección: ___ rpm
- Temperatura de aire de inyección: ___ °C
- Velocidad de bomba peristáltica: ___ a ___ rpm

Si durante el proceso se observa que los comprimidos se golpean en exceso, produciéndose piquetes en los bordes se agrega una fracción del lubricante #1, para mejorar la fluidez y suavizar los roces del lecho de comprimidos que giran en la paila.

Durante el proceso, se van tomando muestras de comprimidos a distintos tiempos y se obtiene el peso promedio para calcular la ganancia en peso de recubrimiento. Esto se repite hasta que se logre la ganancia de peso requerida en el método y el aspecto del recubrimiento esté conforme.

Cuando el proceso de recubrimiento termina, se detiene la aspersion de suspensión y comienza el proceso de brillo de los comprimidos recubiertos. Esto se realiza usando los siguientes parámetros ya definidos y con la incorporación de una fracción del lubricante #1 al lecho de comprimidos:

- Tiempo de intermitencia de giro de paila: ___ minutos
- Tiempo de giro de paila: ___ segundos
- Velocidad de giro de paila: ___ a ___ rpm

- Velocidad del ventilador de extracción: ___ rpm

Por último se dejan enfriar los comprimidos dentro de la paila, se descargan en contenedores con doble bolsa plástica y se protegen con nitrógeno y sílica gel.

2.1 Diagrama esquematizado del proceso de fabricación

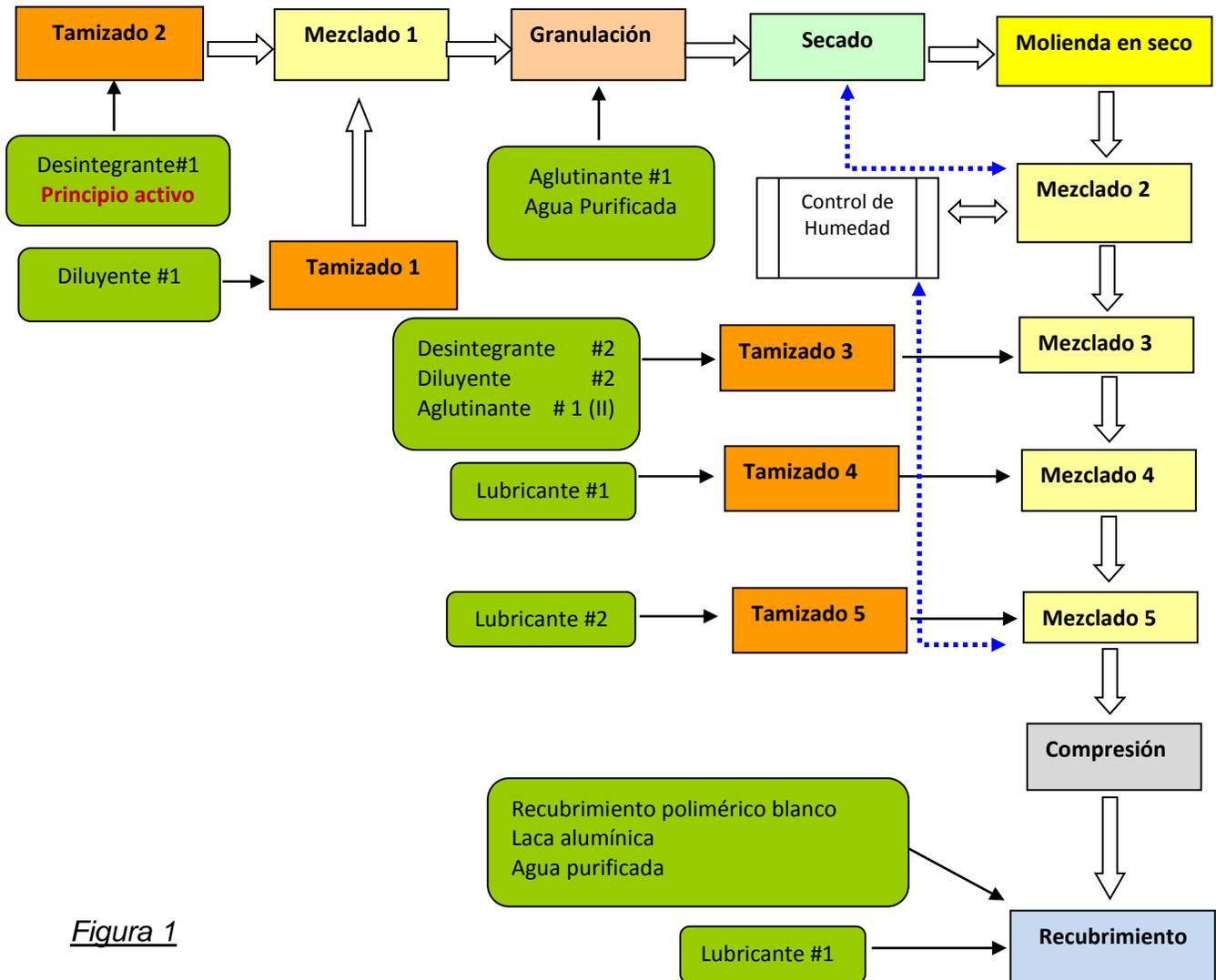


Figura 1

3. Caracterización del proceso de fabricación

Previo a la validación de un proceso de fabricación, se debe caracterizar un lote productivo (llamado lote de pre-validación), es decir, conocer y determinar atributos de calidad inherentes al producto en vías de elaboración, los cuales puedan ser medidos y evaluados (Densidad, flujo, granulometría y humedad del polvo en las diferentes etapas del proceso; homogeneidad del activo en la mezcla; características físicas y químicas de los núcleos y núcleos recubiertos, etc.). Así como también, deberán ser identificados los parámetros de procesos que determinan la variabilidad de estos atributos, y en que rangos pueden fluctuar sin afectar a los atributos de calidad del producto. En consecuencia, la caracterización, permite conocer de una manera acabada el proceso de fabricación del producto a validar.

En el caso de Montelukast Comprimidos Recubiertos 10 mg, la caracterización del proceso se hizo en base al historial de fabricación de lotes previos, analizando data histórica del proceso. También, la fabricación del primer lote de validación ayudó a caracterizar el proceso de fabricación, de manera más completa, para los sucesivos dos lotes de validación.

Una vez caracterizados los parámetros del proceso de fabricación, en base a información histórica registrada de lotes productivos, se ajustó y actualizó el Registro de Fabricación del producto. A continuación, se entregó al Área de Producción de Sólidos tres copias del Registro de Fabricación actualizado (cada una individualizada con el número de serie del lote, en validación, que sería fabricado).

4. Análisis de Riesgo

Se debe diseñar un análisis de riesgo para identificar los Atributos Críticos de Calidad (aquellos que estén relacionados con los aspectos de seguridad, efectividad,

pureza y potencia del producto) y los Parámetros Críticos de Proceso (parámetros de proceso que tengan impacto sobre los Atributos Críticos de Calidad). ⁽⁵⁾

En una primera etapa se aplica un análisis de riesgo conceptual para establecer la criticidad de cada atributo de calidad definido en el modelo de caracterización y posteriormente mediante un análisis FMECA se identifican los parámetros que son críticos y que se deben controlar para asegurar reproducibilidad de los Atributos Críticos de calidad.

El análisis de riesgo conceptual comprende la evaluación de los siguientes posibles problemas, que puede generar el incumplimiento de los rangos predefinidos para cada atributo de calidad identificado en la caracterización: ⁽⁵⁾

A	Relaciones con el consumidor
B	Efectos sobre la seguridad del consumidor
C	Efecto sobre el uso
D	Pérdidas para la empresa
E	Efectos sobre las regulaciones gubernamentales

Tabla 1

A cada uno de estos posibles problemas, se le asigna un valor numérico entre 0 y 2, para determinar su nivel de criticidad: ⁽⁵⁾

0	Menor	desviación
1	Mayor	desviación
2	Crítico	violación

Tabla 2

Si en cualquiera de las categorías (A, B, C, D o E) se presenta un valor igual a 2, se considerará a ese atributo de calidad como crítico, y pasará a nombrarse como un Atributo Crítico de Calidad. ⁽⁵⁾

Al momento de definir a un “atributo de calidad” como “Atributo Crítico de Calidad”, se efectúa en seguida un análisis FMECA para identificarlas causas que se deben vigilar con mayor prioridad a fin de mantener controlado a ese Atributo Crítico

de Calidad. Primero, se utiliza un Diagrama de Causa-Efecto (o Diagrama de Espina de Pescado) para clasificar estas posibles causas en 5 grupos diferentes: Hombre, Máquina, Entorno, Material y Método. A continuación, cada causa se analiza en cuanto a su Severidad (S), Frecuencia de Ocurrencia (F) y Capacidad de Detección (D).⁽⁵⁾

En base a una escala arbitraria de 1 a 10 puntos, se asignan valores a S, F y D. Cuanto mayor sea la Severidad con que la falla pueda afectar al proceso (o producto), el valor de S se acercará a 10, en caso contrario, si la falla no altera las especificaciones del producto, su puntuación se acercará a 1. Cuanto mayor sea la Frecuencia con que ocurre la falla, mayor será el valor de F, en caso de que la falla se presente rara vez su valor se acercará más al mínimo. Por último, cuanto más difícil sea detectar la falla durante el proceso, el valor de D será más cercano a 10, en caso de que existan técnicas de inspección que permitan identificar la falla con facilidad su valor será cercano a 1.⁽⁵⁾

Si el puntaje final producto de la multiplicación de Severidad, Frecuencia de Ocurrencia y Capacidad de Detección es superior a 96 (RPN, *Risk Priority Number* o número de prioridad de riesgo), el cual es el límite de alerta definido de manera arbitraria en el análisis, se considerará a esa causa como crítica y se deberán tomar medidas para reducir su criticidad.⁽⁵⁾

Mediante el Análisis de Riesgo conceptual efectuado sobre el proceso de fabricación de Montelukast CR 10 mg, se establecen como críticos, para cada etapa de la manufactura, los siguientes atributos de calidad:

ETAPA DE FABRICACIÓN	ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD
Etapa 3 - Granulación	Densidad aparente y humedad del granulado final.
Etapa 4 - Secado	Humedad del granulado.
Etapa 5 - Granulación seca	Densidad aparente y compactada, granulometría y flujo de la mezcla molida.
Etapa 6 - Mezcla final prelubricación	Densidad aparente y compacta, granulometría y flujo de la mezcla.

Etapa 7 - Lubricación mezcla	Densidad aparente y compacta, granulometría y flujo de la mezcla.
Etapa 8 - Compresión	Peso, dureza, tiempo de desintegración, friabilidad, valoración y disolución de los núcleos.
Etapa 9- Recubrimiento	Descripción, peso, tiempo de desintegración, valoración, disolución y uniformidad del activo en los núcleos recubiertos.

Tabla 3

Mediante el análisis de riesgo FMECA efectuado sobre cada Atributo Crítico de Calidad, se establecen como críticos, para cada etapa de la manufactura, los siguientes parámetros de proceso:

ETAPA DE FABRICACIÓN	PARÁMETROS CRÍTICOS DE PROCESO
Etapa 3 - Granulación	<u>Adición de solución granulante</u> : tiempo de adición, velocidad del agitador, velocidad del <i>chopper</i> .
	<u>Granulación</u> : tiempo de granulación, velocidad del agitador, velocidad del <i>chopper</i> , amperaje de la granuladora.
Etapa 4 - Secado	Tiempo de secado, porcentaje de apertura de válvula de salida de aire, temperatura de entrada de aire, tiempo entre sacudimientos, tiempo de sacudimiento.
Etapa 5 - Granulación seca	<u>Tamizado</u> : apertura de malla.
	<u>Molienda</u> : Velocidad de molienda, apertura de malla, posición de cuchillos/martillos.
	<u>Mezclado</u> : tiempo y velocidad de mezclado.
Etapa 6 - Mezcla final prelubricación	<u>Tamizado</u> : apertura de malla.
	<u>Mezclado</u> : tiempo y velocidad de mezclado.
Etapa 7 - Lubricación mezcla	<u>Tamizado</u> : apertura de malla.
	<u>Mezclado</u> : tiempo y velocidad de mezclado.
Etapa 8 - Compresión	Velocidad de compresión, ajuste de dureza, ajuste de

	peso, velocidad de cargadora.
Etapa 9 - Recubrimiento	<u>Precalentamiento de la paila</u> : velocidad de giro de paila, velocidad del ventilador de extracción, velocidad del ventilador de inyección, temperatura de aire de inyección, tiempo de intermitencia de giro de paila, tiempo de giro de paila.
	<u>Recubrimiento</u> : velocidad de giro de paila, velocidad del ventilador de extracción, velocidad del ventilador de inyección, temperatura de aire de inyección, velocidad de bomba peristáltica, altura de pistolas, ángulo de posición de pistolas, número de pistolas activas.
	<u>Brillo</u> : velocidad de giro de paila, velocidad del ventilador de extracción.

Tabla 4

En el Anexo N°2, se detalla, el análisis de riesgo conceptual y FMECA diseñado para la “Etapa 8 - Compresión” del proceso de fabricación.

Debido a lo extenso que resultó el análisis de riesgo del procedimiento completo, y por motivos de limitación de espacio, solamente se incluye el análisis de la etapa más representativa del proceso de fabricación, a modo de ejemplo.

5. Protocolo de Validación

El Protocolo de Validación del proceso de fabricación, señalará las pruebas y ensayos a efectuar para comprobar la reproducibilidad de los lotes a ser validados. Definirá las operaciones para recolectar y analizar información, la estadística involucrada y los criterios de aceptación. Este Protocolo deberá ser escrito acorde a

las características a evaluar en la Validación de Procesos y al registro de fabricación vigente. ⁽⁵⁾

Este documento detalla todos los equipos de fabricación y sistemas de apoyo crítico, previamente calificados, que se usaron en los lotes productivos de validación. Además, indica los equipos e instrumentos de laboratorio, calificados y/o calibrados, que se usaron para el análisis de muestras, y métodos analíticos validados. ⁽⁵⁾

Con todo lo anterior, se pretende reunir la evidencia científica para establecer que el proceso es capaz de entregar sistemáticamente un producto que cumple con las especificaciones de calidad definidas para él. ⁽⁵⁾

5.1 Análisis de datos

El análisis estadístico es una parte esencial en la validación de procesos productivos, permite evaluar el levantamiento de datos que se realiza durante la manufactura del producto en estudio. Para tal propósito, las mediciones hechas en base a atributos críticos de calidad, serán analizadas siguiendo como modelo la Nota Técnica N°4 redactada por el ISP ⁽⁸⁾ (“Guiamiento en el análisis estadístico de datos obtenidos en la validación de procesos productivos”).

a) Estadística descriptiva

Frente a una serie de datos obtenidos a lo largo de diferentes tiempos de una etapa del proceso, se procederá usando estadística descriptiva como primer paso. Por ejemplo, con las mediciones de Peso de núcleos obtenidas en la compresión del producto, a los tiempos de muestreo definidos en el protocolo, se tabularán los datos en tablas para cada lote y se determinará: la media aritmética, los valores mínimos y máximos, cuartiles, la desviación estándar muestral, el coeficiente de variación y el intervalo de confianza al 95%. También, se incluirán cartas de control para el atributo

en cuestión, que mostrarán una gráfica de los valores promedio, mínimos y máximos del atributo de calidad versus los tiempos de muestreo.

b) Distribución estadística normal

La distribución normal es probablemente la distribución continua más importante, tanto en estadística teórica como aplicada. Al graficar su función de densidad de probabilidades se obtiene una gráfica simétrica a ambos lados de la media y unimodal, cuya forma es similar a una campana. En una serie de valores que sigan una distribución normal, se encontrará que; entre ± 1 desviaciones estándar de la media se ubica el 68,27% de los datos, entre ± 2 desviaciones estándar de la media se ubica el 95,45% y entre ± 3 desviaciones estándar de la media se ubica el 99,73% de la distribución. ⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾

Muchos análisis estadísticos son susceptibles de producir resultados engañosos o erróneos si se aplican a un conjunto de datos que no siga una distribución normal.⁽¹⁰⁾ Por esta razón, es indispensable verificar que los datos obtenidos se correlacionen con dicha distribución, antes de proseguir con el tratamiento de datos.

Mediante un gráfico de probabilidad se puede determinar si la distribución de la población de donde fueron seleccionados los datos de muestreo es normal o no, si los puntos del gráfico tienden a ubicarse en una línea recta ⁽¹¹⁾. Sin embargo, el Test de Shapiro-Wilk, ejecutado con el *software* estadístico *STATA 13 (Statistics/Data Analysis)*, será elegido para comprobar la normalidad de un conjunto de datos. Este test, acorde al *software* utilizado, plantea las siguientes hipótesis:

- Hipótesis Nula (H_0): Los datos seleccionados pertenecen a una población que sigue una distribución estadística normal.
- Hipótesis alternativa (H_1): Los datos seleccionados NO pertenecen a una población que siga una distribución estadística normal.

Si la significancia observada o calculada (*p-value* o *valor-p*) es mayor a 0,05 (alfa o significancia dada de la prueba) se acepta H_0 , en caso contrario se deberá rechazar H_0 .⁽⁹⁾

c) Estudio de capacidad

Los procesos industriales están sometidos siempre a una serie de factores aleatorios, que generan variabilidad, es decir, diversidad de resultados en un proceso. Esto hace casi imposible fabricar dos o más lotes de un mismo producto con características o atributos exactamente iguales. Reducir la variación de los procesos es un objetivo clave del control estadístico de procesos.^{(8) (9)}

Evaluar la capacidad de un proceso consiste en conocer la amplitud de su variación natural para un atributo dado, lo que permitirá saber en qué medida tal atributo de calidad es satisfactorio, desde el punto de vista de cumplimiento de especificaciones. Si la amplitud de la variación natural para un atributo del producto que corresponda a la variable de respuesta de un proceso, cabe con holgura dentro de los límites de especificación (superior e inferior) definidos para ese atributo, se dice que hay calidad en esas mediciones y que el proceso está controlado. Es decir, es posible demostrar la reproducibilidad del proceso de manera consistente. Lo anterior, sin embargo, tiene validez sólo si previamente se ha comprobado la normalidad de los datos estudiados.⁽⁹⁾

Los índices de capacidad son mediciones especializadas que sirven para evaluar de manera práctica la habilidad de los procesos para cumplir con sus especificaciones,⁽⁹⁾ y se realizan para determinar la reproducibilidad del proceso en forma consistente.⁽⁵⁾

Índice Cp

Es el índice de capacidad potencial del proceso, indica la capacidad potencial del proceso que resulta de dividir el ancho de las especificaciones (variación tolerada) entre la amplitud de la variación natural del proceso o variación real:⁽⁹⁾

$$Cp = \frac{LES - LEI}{6\sigma}$$

$$Cp = \frac{\text{Variación tolerada}}{\text{Variación real}}$$

Donde, LES es límite de especificación superior; LEI es el límite de especificación inferior; y σ es la desviación estándar del proceso (6σ o seis veces la desviación estándar, debido a que asume que el proceso presenta una distribución estadística normal: más del 99% de los valores de la variable concentrados en 3 desviaciones estándar a la izquierda y 3 desviaciones estándar a la derecha de la media poblacional).

Para que el proceso sea considerado potencialmente capaz de cumplir con especificaciones establecidas, la variación real de sus datos deberá ser siempre menor a la variación tolerada, dando como resultado un Cp con valor mayor a 1. Cuando el Cp es menor a 1, el proceso no es capaz de cumplir con sus especificaciones. Así, según la siguiente tabla se puede clasificar los procesos en función de su Cp (asumiendo que el proceso está centrado): ⁽⁹⁾

Valor del índice Cp	Tipo de proceso
$Cp \geq 2$	Se tiene calidad seis sigmas (proceso de clase mundial).
$Cp > 1,33$	Proceso adecuado.
$1 < Cp < 1,33$	Proceso parcialmente adecuado, requiere de un control estricto.
$Cp < 1$	Proceso no adecuado para el trabajo, requiere de modificaciones para alcanzar una calidad satisfactoria.

Tabla 5

Cuando se calcula el índice Cp, se asume de antemano que los datos siguen una distribución estadística normal. Si la capacidad resultante del proceso es inferior a 1, se deberá mejorar el proceso disminuyendo su variabilidad, controlándolo estrictamente o modificando sus tolerancias. ⁽⁹⁾

Índice Cpk

La desventaja que posee el índice Cp, es que no toma en cuenta el centrado del proceso, debido a que para calcularlo no se usa la media del proceso, el índice Cpk, que se conoce como índice de capacidad real del proceso, es considerado una versión corregida del Cp que sí toma en cuenta el centrado del proceso: ⁽⁹⁾

$$Cpk = \text{Mínimo} \left(\frac{\mu - LEI}{3\sigma}, \frac{LES - \mu}{3\sigma} \right)$$

El Cpk es igual al valor mínimo entre los dos índices unilaterales que encierran los paréntesis de la ecuación. Estos índices unilaterales son la evaluación del cumplimiento de la especificación inferior y superior por separado, y calculan la distancia de la media del proceso a una de las especificaciones. Esta distancia representa la variación tolerada del proceso de un solo lado de la media, por eso, al tomar sólo la mitad de la variación real del proceso, se divide por 3σ y no 6σ . El proceso será adecuado si los valores de ambos índices unilaterales son superiores a 1,25; por consiguiente, si el Cpk, que toma en cuenta, el valor mínimo entre ambos, es mayor a 1,25 se considerará satisfactorio el proceso, de lo contrario ($Cpk < 1,25$) se dice que el proceso no está cumpliendo con al menos una de las especificaciones. ⁽⁹⁾

El índice Cpk siempre será menor o igual al índice Cp. Cuando sea igual, la media del proceso estará justo al centro de ambas especificaciones, y se dirá que el proceso está centrado. Si el Cpk es menor al Cp, significa que la media del proceso está alejada del centro de las especificaciones y el proceso estará descentrado. ⁽⁹⁾

Cabe mencionar que las fórmulas para obtener los índices Cp y Cpk consideran la media y desviación estándar poblacional del proceso (valores desconocidos), no los estadísticos muestrales, sin embargo, es posible considerar a

la población como las mediciones hechas durante todo el proceso en lapsos de tiempo constantes, cuando además se obtiene un abundante número de datos (mayor a 150 mediciones).⁽⁹⁾

d) Análisis de Varianza – ANOVA ⁽¹¹⁾ ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾

El análisis de varianza (ANOVA) es un método para probar la igualdad de tres o más medias poblacionales, en base al análisis de las varianzas muestrales. Este método utiliza la distribución de probabilidad continua F, o también conocida como F de Snedecor.

Para probar la hipótesis de que tres o más muestras provienen de poblaciones con igual media, se deben aceptar las siguientes suposiciones:

- Las poblaciones de las cuales las muestras fueron seleccionadas, están normalmente distribuidas.
- Las poblaciones de las cuales las muestras fueron seleccionadas, poseen la misma varianza (esto se verifica con el Test de Bartlett).
- Las muestras fueron seleccionadas de manera aleatoria e independiente desde las diferentes poblaciones.

El análisis ANOVA se basa en la comparación de dos estimaciones diferentes de la varianza común a las diferentes poblaciones. Estas dos estimaciones son: la varianza entre las muestras y la varianza al interior de la muestras.

El término “análisis de varianza de una vía” se usa cuando los datos de la muestra son separados en grupos de acuerdo a una característica o factor. Este análisis considera las siguientes hipótesis:

- Hipótesis Nula (H_0): Las medias poblacionales de los datos seleccionados no presentan diferencias estadísticas significativas.⁽¹²⁾
- Hipótesis alternativa (H_1): Las medias poblacionales de los datos seleccionados presentan diferencias estadísticas significativas.⁽¹²⁾

Cuando se usa un nivel de significancia de un 5% para determinar si hay diferencia entre las medias poblacionales, se tendrá que: si el p-value es mayor a 0,05 se acepta H_0 , y si el p-value es menor a 0,05 se rechaza H_0 .

También, es posible usar un test equivalente, con el enfoque de la región crítica, que utiliza el estadístico F. De esta manera, mediante el módulo de análisis estadístico del software Microsoft Excel 2010, se obtiene un valor F calculado y un valor F crítico, los cuales se interpretan así:

- Si F (calculado) es mayor a F (tabla) significa que SI hay una diferencia estadística significativa entre los grupos (filas o columnas).
- Si F (calculado) es menor a F (tabla) significa que NO hay una diferencia estadística significativa entre los grupos (filas o columnas).

e) Test de Bartlett

El test de Bartlett, que verifica si las varianzas de las poblaciones de donde fueron seleccionados los datos que se estudian son iguales, sirve para verificar la homocedasticidad del proceso. La validez de esta prueba es una de las suposiciones que se tiene en cuenta antes de realizar el análisis de varianza, por lo tanto, se debería efectuar antes de la prueba ANOVA. Las hipótesis que plantea son las siguientes: ⁽¹¹⁾ ⁽¹³⁾

- Hipótesis Nula (H_0): Las varianzas poblacionales de los datos seleccionados no presentan diferencias estadísticas significativas.
- Hipótesis alternativa (H_1): Las Varianzas poblacionales de los datos seleccionados presentan diferencias estadísticas significativas.

Utilizando un nivel de significancia del 5%, si el p-value es mayor a 0,05 se acepta H_0 , y si el p-value es menor a 0,05 se rechaza H_0 . ⁽¹³⁾

f) Cartas de control

Una carta de control se usa para observar y analizar el comportamiento de un proceso a través del tiempo. Así, es posible distinguir variaciones comunes y

especiales (atribuibles a algún factor), lo que ayudará a caracterizar el funcionamiento del proceso y decidir las mejores acciones de control y mejora ⁽⁹⁾

El gráfico de tendencia, asociado a la carta control, mostrará en el eje x el tiempo transcurrido en el proceso, y en el eje Y el atributo de calidad que se está midiendo. Con una simple inspección visual de este gráfico se podrán identificar tendencias dentro del proceso o si se descontrola en algún punto, ya que el gráfico revela cuales son los límites de control y los límites de especificación del proceso (los límites de control son siempre más acotados que los límites de especificación en los atributos que se miden; esto para asegurar un control estricto del proceso).

5.2 Tabla de Pruebas y Ensayos para la Validación

Durante la fabricación de los tres lotes productivos considerados en la validación, se estudiarán los parámetros y atributos críticos de calidad definidos en el análisis de riesgo. Se estudiará la reproducibilidad de los Parámetros Críticos de Proceso (PCP) y Atributos Críticos de Calidad (ACC) identificados en el análisis de riesgo en las etapas de Granulación, Secado, Granulación seca, Mezcla final prelubricación, Lubricación mezcla, Compresión y Recubrimiento.

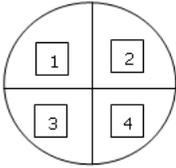
Mediante la tabla de Pruebas y Ensayos, se realizará el levantamiento de información y la ejecución de pruebas y ensayos que demuestren el control de los PCP y la reproducibilidad y control de los ACC en el producto fabricado lote a lote.

La siguiente tabla, realizada en base al diseño del Análisis de Riesgo del producto, es un resumen de la tabla de Pruebas y Ensayos incorporada en el Protocolo de Validación.

En este trabajo, el resumen de la tabla de Pruebas y Ensayos, incorpora sólo los ensayos que tienen el objetivo de validar el proceso, es decir, las pruebas cuyos resultados se plasmarán en el Informe de Validación. No incluye los ensayos realizados con el objetivo de caracterizar al producto.

Tabla 6

Operación	Paso 3 - Granulación	
1.- Producto o resultado de la operación	<u>Descripción del producto:</u> Granulado húmedo de color blanco a blanco crema, uniforme y libre de partículas extrañas.	<u>Características esperadas: (medibles u observables)</u> Gránulo de humedad y densidad uniforme. Aspecto granular libre de polvo fino.
2.- Parámetros Críticos de Proceso (PCP)	PCP: <u>Adición solución granulante</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de adición • Velocidad mezclador granuladora • Velocidad cuchilla granuladora <u>Granulación final</u> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad mezclador granuladora • Velocidad cuchilla granuladora • Tiempo • Amperaje 	Rango sobre el que se hace el control: <ul style="list-style-type: none"> • __ segundos • __ rpm (posición perilla __) • __ rpm (posición perilla __) <ul style="list-style-type: none"> • __ rpm (posición perilla __) • __ rpm (posición perilla __) • __ segundos • De __ a __ Å
3.-Atributos Críticos de Calidad (ACC)	ACC <ul style="list-style-type: none"> • Densidad aparente • Humedad 	Rango / valor esperado: <ul style="list-style-type: none"> • A caracterizar • A caracterizar
4.- Descripción del modelo	<u>Humedad y Densidad</u> <ul style="list-style-type: none"> • Verificación de reproducibilidad de proceso en esta etapa mediante análisis de varianza de datos de Humedad y Densidad entre lotes de estudio. 	

5.- Plan de muestreo	<p>De lo puntos indicados (1, 2, 3 y 4) en la figura, sacar 50 g de cada uno por lote. Luego de determinada la “densidad aparente”, de cada punto en los 50 g tomados, dejar 3 g para determinación de “pérdida por secado” en balanza de humedad. Los saldos de muestras, se devuelven a la granuladora.</p> <p style="text-align: center;">Mirando de Frente</p> 
6.- Ensayos	
6.1 Humedad	
Procedimiento	Determinar la “pérdida por secado” mediante balanza de humedad en cada uno de los puntos muestreados.
Valor esperado:	A caracterizar
Objetivo de la Prueba	<p><u>Validación de proceso</u></p> Caracterizar el gránulo húmedo en el punto óptimo de granulación. Determinar reproducibilidad de atributo humedad en esta etapa de proceso.
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) entre lotes mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los lotes no presentan diferencias estadísticas significativas.
6.2 Densidad	
Procedimiento	Determinar la densidad aparente del granulado en cada uno de los puntos muestreados.
Valor esperado	A caracterizar
Objetivo de la Prueba	<p><u>Validación de proceso</u></p> Caracterizar el gránulo húmedo en el punto de óptimo de granulación. Determinar reproducibilidad de atributo densidad en esta etapa de proceso.
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) entre lotes mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los lotes no presentan diferencias estadísticas significativas.

Operación	Paso 4 - Secado	
1.- Producto o resultado de la operación	<u>Descripción del producto:</u> Granulado seco de color blanco a blanco crema, uniforme y libre de partículas extrañas.	<u>Características esperadas: (medibles u observables)</u> Gránulo seco de aspecto uniforme. Humedad 1,0 a 3,0 %
2.- Parámetros Críticos de Proceso (PCP)	PCP: <u>Secado</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de secado • % Apertura válvula de Salida • Temperatura entrada de aire • Tiempo entre sacudimientos • Tiempo de sacudimiento 	Valores sobre el que se hace el control: <ul style="list-style-type: none"> • ___ minutos • ___ % • ___ °C • ___ minutos • ___ segundos
3.-Atributos Críticos de Calidad (ACC)	ACC <ul style="list-style-type: none"> • Humedad 	Rango esperado: <ul style="list-style-type: none"> • 1,0 – 3,0 %
4.- Descripción del modelo	<u>Humedad</u> <ul style="list-style-type: none"> • La estabilización de la temperatura de entrada y salida de aire en el secador de lecho fluido, indica un punto final en el traspaso de humedad desde el gránulo al medio de secado. Determinar la pendiente más cercana a cero en una gráfica de Temperatura de salida vs Tiempo de secado, para definir el rango de tiempo en el que el proceso es estable. ⁽⁵⁾ • Verificar en la fase estable del proceso el cumplimiento del rango de humedad definida. • Evaluar mediante ANOVA la variabilidad de la humedad entre los tiempos de secado en el período identificado como estable. 	
5.- Plan de muestreo	<u>Humedad</u> Para cada lote, retirar 3 muestras de 2 a 4 g extraídas desde la parte media del granulado seco en la paila del secador de lecho fluido. Obtener éstas muestras en cada uno de los siguientes tiempos de secado: 1, 2, 3, 4, 5, 6 (siendo el tiempo 6 el tiempo total de secado para el producto, predefinido en el método de manufactura). Determinar para cada una de las muestras (18 muestras) su humedad.	
6.- Ensayos		
6.1 Humedad		
Procedimiento	Determinar la “pérdida por secado” mediante balanza de humedad, en cada uno de los puntos muestreados. Registrar temperatura de entrada y salida de aire en cada tiempo de muestreo.	
Rango esperado	1,0 a 3,0 %	

Objetivo de la Prueba	<u>Validación de proceso.</u> Caracterizar el comportamiento de pérdida de humedad del gránulo a lo largo del proceso de secado y su reproducibilidad.
Evaluación estadística	<u>Evaluación intralote</u> Evaluar mediante análisis de varianza ANOVA la variabilidad intralote de la humedad, comparando los resultados obtenidos para cada tiempo de muestreo, en el período identificado como estable de cada lote. <u>Evaluación para los 3 lotes</u> Evaluar mediante análisis de varianza ANOVA la variabilidad de la humedad, comparando los resultados obtenidos para cada tiempo de muestreo, en el período identificado como estable. Se toman en cuenta las humedades de los 3 lotes como un sólo grupo de datos por cada tiempo.

Operación	Paso 5 - Granulación Seca	
1.- Producto o resultado de la etapa	<u>Descripción del producto:</u> Granulado seco de color blanco a blanco crema, uniforme y libre de partículas extrañas.	<u>Características esperadas: (medibles u observables)</u> Granulo seco de aspecto uniforme. Humedad 1,0 a 3,0 %
2.- Parámetros Críticos de Proceso (PCP)	PCP: <u>Tamizado</u> <ul style="list-style-type: none"> • Apertura de malla <u>Molienda</u> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad molienda • Malla • Posición <u>Mezclado</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo • Velocidad 	Rango sobre el que se hace el control: <ul style="list-style-type: none"> • Malla # __ • Velocidad __ • Malla __ • __ adelante • __ minutos • __ rpm
3.-Atributos Críticos de Calidad (ACC)	ACC <ul style="list-style-type: none"> • Densidad aparente y compactada • Granulometría • Flujo 	Rango esperado: <ul style="list-style-type: none"> • A caracterizar • A caracterizar • A caracterizar
4.- Descripción	<u>Densidad</u>	

del modelo	<ul style="list-style-type: none"> • Cálculo de índice de compresibilidad a partir de determinaciones de densidad. • Verificación de reproducibilidad de proceso en esta etapa mediante análisis de varianza ANOVA de datos de índice de compresibilidad entre lotes de estudio. <p><u>Granulometría</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Caracterización de granulometría en esta etapa y cálculo Área superficial específica media (SSMA) para cada lote. Comparación con etapa “Mezcla final prelubricación” y “Lubricación mezcla” y comparación entre lotes mediante análisis de varianza ANOVA. Comparación de todas las etapas se realiza en etapa “Lubricación mezcla”. <p><u>Flujo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Caracterización de flujo en esta etapa y clasificación de acuerdo a ángulo de reposo obtenido. • Verificación de reproducibilidad de proceso en esta etapa mediante análisis de varianza ANOVA de datos de índice de ángulo de reposo entre lotes de estudio.
5.- Plan de muestreo	<p>Retirar 3 muestras de 50 g de granulado mezclado desde la parte central del mezclador BIN (superficiales) y realizar la determinación de “densidad aparente-densidad compactada.</p> <p>Retirar 1 muestra de 50 g de granulado mezclado desde la parte central del mezclador BIN (superficial) y realizar la determinación de ángulo de reposo.</p> <p>Retirar 1 muestra de 50 g de granulado mezclado desde la parte central del mezclador BIN (superficial) y realizar la determinación de granulometría.</p>
6.- Ensayos	
6.1 Densidad aparente y compactada	
Procedimiento	Determinar la densidad aparente y compactada del gránulo seco, para cada muestra, con una probeta.
Rango esperado:	A caracterizar
Objetivo de la Prueba	<p><u>Validación de proceso</u></p> <p>Caracterizar la densidad aparente y compactada en etapa “Granulación seca” (molienda), para posterior cálculo de índice de compresibilidad. Índice de compresibilidad se compara entre lotes mediante ANOVA.</p>
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) entre lotes mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los lotes no presentan

	diferencias estadísticas significativas.
6.2 Granulometría	
Procedimiento	Determinar la distribución granulométrica mediante tamizadora con batería de tamices.
Rango esperado	A caracterizar
Objetivo de la Prueba	<u>Validación de proceso</u> Calcular el Área Superficial Específica Media (SSAM) en esta etapa del proceso y comparar entre lotes para verificar reproducibilidad.
Evaluación estadística	Realizar análisis de varianza ANOVA de los datos del Área Superficial Específica Media (SSAM) para las distintas etapas y lotes. Análisis se integra en etapa "Lubricación mezcla".
6.3 Flujo	
Procedimiento	Determinar el ángulo de reposo en triplicado.
Rango esperado	A caracterizar
Objetivo de la Prueba	<u>Validación de proceso</u> Determinar el ángulo de reposo, clasificar el flujo de acuerdo a este resultado. Comparar entre lotes mediante análisis de varianza ANOVA el flujo obtenido en esta etapa del proceso.
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) entre lotes mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los lotes no presentan diferencias estadísticas significativas.

Operación	Paso 6 - Mezcla final prelubricación	
1.- Producto o resultado de la operación	<u>Descripción del producto:</u> Granulado seco de color blanco a blanco crema, uniforme y libre de partículas extrañas.	<u>Características esperadas:</u> <u>(medibles u observables)</u> Gránulo seco de aspecto uniforme.
2.- Parámetros Críticos de Proceso (PCP)	PCP: <u>Tamizado</u> • Apertura malla <u>Mezclado</u> • Tiempo	Rango sobre el que se hace el control: • Malla # __ • __ minutos

	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad 	<ul style="list-style-type: none"> • ___ rpm.
3.-Atributos Críticos de Calidad (ACC)	<p>ACC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Densidad aparente y compactada • Granulometría • Flujo 	<p>Valor/Rango esperado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A caracterizar • A caracterizar • A caracterizar
4.- Descripción del modelo	<p><u>Densidad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cálculo de índice de compresibilidad a partir de determinaciones de densidad. • Verificación de reproducibilidad de proceso en esta etapa mediante análisis de varianza de datos de índice de compresibilidad entre lotes de estudio. <p><u>Granulometría</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Caracterización granulométrica en esta etapa y cálculo Área superficial específica media (SSMA) para cada lote. Comparación con etapa “Granulación Seca” (molienda) y “Lubricación mezcla” y lotes mediante análisis de varianza ANOVA. Comparación de todas las etapas se realiza en etapa “Lubricación mezcla”. <p><u>Flujo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Caracterización de flujo en esta etapa y clasificación de acuerdo a ángulo de reposo obtenido. • Verificación de reproducibilidad de proceso en esta etapa mediante análisis de varianza ANOVA de datos de índice de ángulo de reposo entre lotes de estudio. 	
5.- Plan de muestreo	<p>Retirar 3 muestras de 50 g de granulado mezclado desde la parte central del mezclador <i>Bin</i> (superficiales) y realizar la determinación de Densidad aparente - Densidad compactada.</p> <p>Retirar 1 muestra de 50 g de granulado mezclado desde la parte central del mezclador <i>Bin</i> (superficial) y realizar la determinación de granulometría.</p> <p>Retirar 1 muestra de 50 g de granulado mezclado desde la parte central del mezclador <i>Bin</i> (superficial) y realizar la determinación de ángulo de reposo.</p>	
6.- Ensayos		
6.1 Densidad aparente y compactada		
Procedimiento	Determinar la densidad aparente y compactada del gránulo seco, para cada muestra, con una probeta.	
Rango esperado:	A caracterizar	

Objetivo de la Prueba	<u>Validación de proceso</u> Caracterizar la densidad aparente y compactada en etapa “Mezcla final prelubricación”, para posterior cálculo de índice de compresibilidad. Índice de compresibilidad se compara entre lotes mediante ANOVA.
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) entre lotes mediante el análisis de varianza ANOVA. Éstos deben demostrar que los lotes no presentan diferencias estadísticas significativas.

6.2 Granulometría

Procedimiento	Determinar la distribución granulométrica mediante tamizadora con batería de tamices.
Rango esperado	A caracterizar
Objetivo de la Prueba	<u>Validación de proceso</u> Calcular del Área Superficial Especifica Media (SSAM) en esta etapa del proceso y comparar entre lotes para verificar reproducibilidad.
Evaluación estadística	Realizar análisis de varianza ANOVA de los datos del Área Superficial Especifica Media (SSAM) para las distintas etapas y lotes. Análisis se integra en etapa “Lubricación mezcla”.

6.3 Flujo

Procedimiento	Determinar el ángulo de reposo por triplicado.
Rango esperado	A caracterizar
Objetivo de la Prueba	<u>Validación de proceso</u> Determinar el ángulo de reposo y clasificar el flujo de acuerdo a este resultado. Comparar entre lotes mediante análisis de varianza ANOVA el flujo obtenido en esta etapa del proceso.
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) entre lotes mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los lotes no presentan diferencias estadísticas significativas.

Operación	Paso 7 - Lubricación mezcla	
1.- Producto o resultado de la operación	<u>Descripción del producto:</u> Granulado seco de color blanco a blanco crema, uniforme y libre de partículas extrañas.	<u>Características esperadas:</u> <u>(medibles u observables)</u> Gránulo seco de aspecto uniforme.

2.- Parámetros Críticos de Proceso (PCP)	<p>PCP:</p> <p><u>Tamizado Lubricante #1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Apertura malla <p><u>Mezclado</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo • Velocidad <p><u>Tamizado Lubricante #2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Apertura malla <p><u>Mezclado</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo • Velocidad 	<p>Rango sobre el que se hace el control:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malla # __ • __ minutos • __ rpm • Malla # __ • __ minutos • __ rpm
3.-Atributos Críticos de Calidad (ACC)	<p>ACC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Densidad aparente y compactada • Granulometría • Flujo 	<p>Valor/Rango esperado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A caracterizar • A caracterizar • A caracterizar
4.- Descripción del modelo	<p><u>Densidad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cálculo de índice de compresibilidad a partir de determinaciones de densidad. • Verificación de reproducibilidad de proceso en esta etapa mediante análisis de varianza ANOVA de datos de índice de compresibilidad entre lotes de estudio. <p><u>Granulometría</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Caracterización de granulometría y cálculo Área superficial específica media (SSMA). Comparación con etapa “Granulación Seca” (molienda) y “Mezcla final prelubricación” y comparación entre lotes mediante análisis de varianza ANOVA. <p><u>Flujo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Caracterización de flujo en esta etapa y clasificación de acuerdo a ángulo de reposo obtenido. • Verificación de reproducibilidad de proceso en esta etapa mediante análisis de varianza de datos de índice de ángulo de reposo entre 	

	lotes de estudio.
5.- Plan de muestreo	<p>Retirar 3 muestras de 50 g de granulado mezclado desde la parte central del mezclador <i>BIN</i> (superficiales) y realizar la determinación de “densidad aparente-densidad compactada.</p> <p>Retirar 1 muestra de 50 g de granulado mezclado desde la parte central del mezclador <i>BIN</i> (superficial) y realizar la determinación de granulometría.</p> <p>Retirar 1 muestra de 50 g de granulado mezclado desde la parte central del mezclador <i>BIN</i> (superficial) y realizar la determinación de ángulo de reposo.</p>
6.- Ensayos	
6.1 Densidad aparente y compactada	
Procedimiento	Determinar la densidad aparente y compactada del gránulo seco, para cada muestra, con una probeta.
Rango esperado:	A caracterizar
Objetivo de la Prueba	<u>Validación de proceso</u> Caracterizar la densidad aparente y compactada en etapa “Lubricación mezcla”, para posterior cálculo de índice de compresibilidad. Índice de compresibilidad se compara entre lotes mediante análisis de varianza ANOVA.
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) entre lotes mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los lotes no presentan diferencias estadísticas significativas.
6.2 Granulometría	
Procedimiento	Determinar la distribución granulométrica mediante tamizadora con batería de tamices.
Rango esperado	A caracterizar
Objetivo de la Prueba	<u>Validación de proceso</u> Cálculo del Área Superficial Especifica Media (SSAM) en esta etapa del proceso y comparación entre lotes y etapas para verificar reproducibilidad.
Evaluación estadística	Realizar análisis de varianza ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo de los datos del Área Superficial Especifica Media (SSAM) para las distintas etapas y lotes.
7.3 Flujo	

Procedimiento	Determinar el ángulo de reposo por triplicado.
Rango esperado	A caracterizar
Objetivo de la Prueba	<u>Validación de proceso</u> Determinar el ángulo de reposo, clasificar el flujo de acuerdo a este resultado. Comparar entre lotes mediante análisis de varianza ANOVA el flujo obtenido en esta etapa del proceso.
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) entre lotes mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los lotes no presentan diferencias estadísticas significativas.

Operación	Paso 8 – Compresión	
1.- Producto o resultado de la operación	<u>Descripción del producto:</u> Núcleos de color blanco o casi blancos, oblongos, biconvexos, ranurados en una cara y lisos por la otra.	<u>Características esperadas: (medibles u observables)</u> Núcleos de color blanco o casi blancos, oblongos, biconvexos, ranurados en una cara y lisos por la otra.
2.- Parámetros Críticos de Proceso (PCP)	PCP: <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de compresión • Ajuste de dureza • Ajuste de peso • Velocidad cargadora 	Rango sobre el que se hace el control: <ul style="list-style-type: none"> • ___ rpm • ___ (adimensional) • ___ (adimensional) • ___ (adimensional)
3.-Atributos Críticos de Calidad (ACC)	ACC <ul style="list-style-type: none"> • Peso • Dureza • Desintegración • Friabilidad • Valoración • Test de Disolución 	Valor/Rango esperado: <ul style="list-style-type: none"> • 200,0 mg \pm 7,5% (185 - 215 mg) • 3 - 20 Kp • < 30 minutos • \leq 1,0 % • 90 - 110 % de lo declarado • 70 % (Q) a los 45 minutos
4.- Descripción del modelo de Prueba	<u>Peso</u> <ul style="list-style-type: none"> • Comprobar cumplimiento de especificación de Atributo Crítico. • Se realizará estadística descriptiva para el atributo Peso (Valor mínimo, cuartiles, valor máximo, media, desviación estándar, desviación estándar relativa o RSD, intervalo de confianza al 95%) 	

- Se realizará análisis **intralote** en base a atributo Peso: Test de Shapiro-Wilk para comprobar normalidad de la distribución de datos y Capacidad de proceso (índices Cp y Cpk).
- Se realizará análisis **interlote** en base a atributo Peso: análisis de varianza ANOVA y Test de Bartlett para verificar reproducibilidad y homocedasticidad, respectivamente, en los 3 lotes fabricados.

Dureza

- Comprobar cumplimiento de especificación de Atributo Crítico.
- Se realizará estadística descriptiva para el atributo Dureza (Valor mínimo, cuartiles, valor máximo, media, desviación estándar, desviación estándar relativa o RSD, intervalo de confianza al 95%)
- Se realizará análisis **intralote** en base a atributo Dureza: Test de Shapiro-Wilk para comprobar normalidad de la distribución de datos y Capacidad de proceso (índices Cp y Cpk).
- Se realizará análisis **interlote** en base a atributo Dureza: análisis de varianza ANOVA y Test de Bartlett para verificar reproducibilidad y homocedasticidad, respectivamente, en los 3 lotes fabricados.

Desintegración

- Verificación de cumplimiento atributo desintegración en los lotes de estudio.
- Caracterizar el atributo de desintegración y verificar reproducibilidad entre lotes y etapas (inicio, medio y final de la compresión) mediante análisis de varianza ANOVA.

Friabilidad

- Verificación de cumplimiento atributo Friabilidad en los lotes de estudio.
- Caracterizar el atributo de Friabilidad y verificar reproducibilidad entre lotes y etapas (inicio, medio y final de la compresión) mediante análisis de varianza ANOVA.

Valoración

- Verificación de cumplimiento atributo Valoración en los lotes de estudio.

Test de Disolución

- Verificación de cumplimiento atributo Disolución en etapa compresión en los lotes de estudio.
- Verificar reproducibilidad de atributo de Disolución en etapa de compresión entre lotes mediante análisis de varianza (ANOVA).

<p>5.- Plan de muestreo</p>	<p>Durante la compresión, tomar 52 comprimidos cada 7 minutos durante todo el proceso para análisis de variación de peso (10 comprimidos) y dureza (10 comprimidos).</p> <p>Reservar el saldo de comprimidos para ensayos de Valoración (20 comprimidos de puntos elegidos al azar) y Test de disolución (6 comprimidos de puntos elegidos al azar).</p> <p>Al inicio, medio y final de la compresión y cada vez que se modifique la fuerza de compresión tomar una muestra de 52 comprimidos; 33 comprimidos (o los necesarios para completar un peso de 6,5 g), para Friabilidad y 6 comprimidos para desintegración.</p>
<p>6.- Ensayos</p>	
<p>6.1 Peso</p>	
<p>Procedimiento</p>	<p>Registrar el peso de 10 comprimidos cada 7 minutos durante todo el proceso de compresión.</p>
<p>Rango</p>	<p>200 mg \pm 7,5% (185 - 215 mg)</p>
<p>Objetivo de la Prueba</p>	<p><u>Validación de proceso</u> Evaluación cumplimiento de atributo crítico. Estadística descriptiva. Análisis estadístico intralote e interlote del proceso.</p>
<p>Evaluación estadística</p>	<p><u>Estadística descriptiva:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Valor mínimo, cuartiles, valor máximo, media, desviación estándar, desviación estándar relativa o RSD e intervalo de confianza al 95% para datos de atributo Peso. <p><u>Análisis intralote:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice de capacidad potencial de proceso (Cp), índice de capacidad real de proceso (CpK) y test de Shapiro-Wilk para datos de atributo Peso. <p><u>Análisis interlote:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de varianza ANOVA y test de Bartlett para datos de atributo Peso. <p>Adjuntar carta de control de peso v/s tiempo.</p>

6.2 Dureza	
Procedimiento	Registrar la dureza de 10 comprimidos cada 7 minutos durante todo el proceso de compresión.
Rango esperado	3 a 20 Kp
Objetivo de la prueba	<u>Validación de proceso</u> Evaluación cumplimiento de atributo crítico. Estadística descriptiva. Análisis estadístico intralote e interlote del proceso.
Evaluación estadística	<p><u>Estadística descriptiva:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Valor mínimo, cuartiles, valor máximo, media, desviación estándar, desviación estándar relativa o RSD e intervalo de confianza al 95% para datos de atributo Dureza. <p><u>Análisis intralote:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice de capacidad potencial de proceso (Cp), índice de capacidad real de proceso (CpK) y test de Shapiro-Wilk para datos de atributo Dureza. <p><u>Análisis interlote:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de varianza ANOVA y test de Bartlett para datos de atributo Dureza. <p>Adjuntar carta de control de Dureza v/s tiempo.</p>
6.3 Desintegración	
Procedimiento	Realizar ensayo de desintegración a 6 comprimidos de las determinaciones de inicio, medio y final del proceso de compresión.
Rango especificado	< a 30 minutos.
Objetivo de la prueba	<u>Validación de proceso</u> Se debe comprobar cumplimiento de atributo crítico y reproducibilidad entre lotes y etapas mediante evaluación estadística.
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) entre lotes y etapas mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los grupos no presentan diferencias estadísticas significativas.

6.4 Friabilidad	
Procedimiento	Realizar ensayo de friabilidad a 33 comprimidos aproximadamente (6,5 g) de las determinaciones inicio, medio y final del proceso de compresión.
Rango especificado	≤ a 1,0 %
Objetivo de la prueba	<u>Validación de Proceso</u> Se debe comprobar cumplimiento atributo crítico y reproducibilidad entre lotes y etapas mediante evaluación estadística.
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) entre lotes y etapas mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los grupos no presentan diferencias estadísticas significativas.
6.5 Valoración	
Procedimiento	Analizar 20 comprimidos elegidos al azar de los distintos puntos de muestreo
Rango esperado	90 - 110 % de lo declarado (9,00 – 11,00 mg/comprimido).
Objetivo de la prueba	<u>Validación de proceso</u> Verificación de cumplimiento de especificación y caracterización de atributo crítico.
6.6 Test de Disolución	
Procedimiento	Realizar el ensayo con 6 comprimidos elegidos al azar de los distintos puntos de muestreo.
Especificación	No menos del 70% (Q) de lo declarado se disuelve a los 45 minutos
Objetivo de la prueba	<u>Validación de proceso</u> Verificación de cumplimiento atributo Disolución en etapa compresión en los lotes de estudio. Comprobar reproducibilidad de atributo de Disolución en etapa de compresión entre lotes mediante análisis de varianza ANOVA.
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) de Disolución entre lotes mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los grupos no presentan diferencias estadísticas significativas.

Operación	Paso 9 - Proceso de recubrimiento
------------------	--

<p>1.- Producto o resultado de la operación</p>	<p><u>Descripción del producto:</u></p> <p>Comprimidos recubiertos de color celeste, oblongos, biconvexos, ranurados en una cara y lisos por la otra.</p>	<p><u>Características esperadas: (medibles u observables)</u></p> <p>Comprimidos recubiertos de color celeste, oblongos, biconvexos, ranurados en una cara y lisos por la otra.</p>
<p>2.- Parámetros Críticos de Proceso (PCP)</p>	<p>PCP:</p> <p><u>Pre calentamiento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de paila • Velocidad de extractor de aire • Velocidad inyector de aire • Temperatura aire inyección • Tiempo de intermitencia giro de paila • Tiempo de giro de paila en intermitencia <p><u>Recubrimiento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de paila • Velocidad de extractor de aire • Velocidad inyector de aire • Temperatura aire inyección • Velocidad de bomba peristáltica • Altura barra soporte (horizontal) • Ángulo posición pistola • Número de pistolas activas <p><u>Brillo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de paila • Velocidad de extractor de aire 	<p>Rango sobre el que se hace el control:</p> <ul style="list-style-type: none"> • __ a __ rpm • __ rpm • __ rpm • __ °C • __ segundos • __ segundos <ul style="list-style-type: none"> • __ a __ rpm • __ rpm • __ rpm • __ a __ °C • __ a __ rpm • Posición __ • Posición __ • __ <ul style="list-style-type: none"> • __ a __ rpm • __ rpm
<p>3.-Atributos Críticos de Calidad (ACC)</p>	<p>ACC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descripción • Peso • Desintegración • Valoración • Uniformidad activo 	<p>Valor/Rango esperado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos recubiertos de color celeste, oblongos, lisos en una cara y ranurados en la otra. • 204,1 mg ± 7,5% (189 a 219 mg) • < 30 minutos • 90 - 110 % de lo declarado • 85 - 115 %, RSD < 6%

	<ul style="list-style-type: none"> • Test de Disolución 	<ul style="list-style-type: none"> • 70% (Q) se disuelve a los 45 minutos
4.- Descripción del modelo de Prueba	<p><u>Descripción</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verificación de cumplimiento atributo crítico descripción en los lotes de estudio. <p><u>Peso</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Comprobar cumplimiento de especificación de Atributo Crítico. <p><u>Desintegración</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verificación de cumplimiento atributo desintegración en los lotes de estudio. • Comparar con datos de núcleos para caracterizar el efecto del recubrimiento. Evaluar mediante análisis de varianza ANOVA si existe diferencia estadísticamente significativa entre lotes, y antes y después de recubrir en un mismo lote. <p><u>Valoración</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verificación de cumplimiento atributo Valoración en los lotes de estudio. <p><u>Test de Disolución</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verificar con análisis de varianza ANOVA si existen diferencias estadísticamente significativas entre etapas compresión y recubrimiento, y entre los lotes fabricados. <p><u>Uniformidad de Activo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Caracterización de uniformidad de Montelukast en comprimidos recubiertos. • Verificar reproducibilidad de uniformidad entre lotes mediante análisis de varianza ANOVA. 	
5.- Plan de muestreo	Una vez finalizado el proceso muestrear 125 comprimidos para realizar los controles descritos.	
6.- Ensayos		
6.1 Descripción comprimido recubierto		
Procedimiento	Verificar el cumplimiento de apariencia de los comprimidos recubiertos	

Especificación	Comprimidos recubiertos de color celeste, oblongos, biconvexos, ranurados en una cara y lisos por la otra.
Objetivo de la Prueba	<u>Validación de proceso</u> Evaluar cumplimiento atributo crítico descripción de comprimido recubierto.
6.2 Peso	
Procedimiento	Realizar la uniformidad de peso de 20 comprimidos recubiertos elegidos al azar.
Especificación	204,1 mg \pm 7,5% (189 – 219 mg)
Objetivo de la Prueba	<u>Validación de proceso</u> Comprobar cumplimiento de especificación uniformidad de peso según criterio de British Pharmacopoeia 93, pág. 753: No más de 2 comprimidos de 20 se desvían por más de un 7,5 % del peso promedio, pero nunca por más de un 15 % en relación al peso promedio.
6.3 Desintegración	
Procedimiento	Realizar ensayo de desintegración a 6 comprimidos recubiertos elegidos al azar.
Especificación	< a 30 minutos.
Objetivo de la prueba	<u>Validación de proceso</u> Comparación entre lotes y con etapa de compresión para verificar si existe alteración de desintegración posterior al proceso de recubrimiento.
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) entre lotes y etapas (n=4) mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los grupos no presentan diferencias estadísticas significativas.
6.4 Valoración	
Procedimiento	Analizar 20 comprimidos recubiertos elegidos al azar.
Especificación	90 - 110 % de lo declarado (9,00 - 11,00 mg/comprimido recubierto).
Objetivo de la prueba	<u>Validación de proceso</u> Verificación de cumplimiento de atributo y caracterización.
6.5 Test de Disolución	
Procedimiento	Realizar el ensayo con 6 comprimidos recubiertos elegidos al azar.
Especificación	No menos del 70% (Q) de lo declarado se disuelve a los 45 minutos

Objetivo de la prueba	<p><u>Validación de proceso</u> Verificación de cumplimiento atributo Disolución en etapa recubrimiento en los lotes de estudio.</p> <p>Verificar con ANOVA si existen diferencias estadísticamente significativas entre las etapas de compresión y recubrimiento, y entre los lotes fabricados.</p>
Evaluación estadística	<p>Evaluar los resultados (n=3) de Disolución entre lotes, mediante el análisis de varianza ANOVA, tomando etapas de compresión y recubrimiento como un solo grupo de datos. Estos deben demostrar que los grupos no presentan diferencias estadísticas significativas.</p> <p>Evaluar los resultados (n=2) de Disolución entre etapas compresión y recubrimiento mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los grupos no presentan diferencias estadísticas significativas.</p>
6.6 Uniformidad de activo	
Procedimiento	Medir la uniformidad del activo obtenida en la etapa de recubrimiento.
Rango esperado	Valores individuales entre 85% y 115% RSD<6%
Objetivo de la Prueba	<p><u>Validación de proceso</u> Evaluar uniformidad de la concentración de Montelukast por unidad de dosis (en comprimidos recubiertos) y comparar reproducibilidad entre lotes.</p>
Evaluación estadística	Evaluar los resultados (n=3) entre lotes mediante el análisis de varianza ANOVA. Estos deben demostrar que los lotes no presentan diferencias estadísticas significativas.

V. RESULTADOS

1. Tratamiento de datos

El tratamiento de datos, hecho en base a los resultados crudos obtenidos luego del análisis de las muestras, se encuentra en el ANEXO N°3: Tratamiento de datos.

2. Informe de Validación

El Informe de validación señalará los resultados y conclusiones obtenidos luego de ejecutadas las actividades para la validación del proceso de fabricación. Lo anterior, se realizará incluyendo la trazabilidad a los documentos con resultados y al Protocolo de Validación. ⁽⁵⁾

El objetivo del Informe de validación, es demostrar con un alto grado de confianza que el Proceso de Fabricación genera un producto que cumple consistentemente con sus especificaciones y atributos de calidad establecidos, demostrando que el proceso se encuentra bajo control. ⁽⁵⁾

2.1 Tabla de Resultados y Conclusiones de la Validación

En esta tabla se detallan los resultados y conclusiones obtenidos para los atributos críticos evaluados en cada prueba, en base al tratamiento de datos realizado.

Tabla 7

Operación	Paso 3 - Granulación
------------------	-----------------------------

1.- Ensayos	
1.1 Humedad	
Decisión estadística	F calculado es menor a F crítico. Se acepta H_0 .
Interpretación de los resultados	No existe diferencia estadística significativa de humedad en la etapa final de granulación entre los lotes fabricados bajo los parámetros de proceso establecidos en la etapa de granulación.
1.2 Densidad	
Decisión estadística	F calculado es mayor a F crítico. Se rechaza H_0 .
Interpretación de los resultados	Existe diferencia estadística significativa de densidad aparente en la etapa final de granulación entre los lotes fabricados bajo los parámetros de proceso establecidos en la etapa de granulación.
2.- Conclusión	<p>Humedad y Densidad</p> <p>Según el Anexo 3.1.2, no existe diferencia estadística significativa en humedad del gránulo húmedo en el punto final de la granulación al comparar los 3 lotes fabricados. Se comprueba que los parámetros definidos en la incorporación de solución granulante y granulación permiten obtener un granulado con características de humedad reproducibles lote a lote.</p> <p>Según el Anexo 3.2.2, existe una diferencia estadística significativa en la densidad del gránulo húmedo en el punto final de la granulación al comparar los 3 lotes fabricados. Sin embargo, se comprueba en etapas posteriores que esto no tiene un impacto importante en las características del producto, ya que se logra reproducibilidad del atributo densidad en la etapa de Lubricación mezcla, siendo esta la fase más crítica del proceso al ser el paso previo a la compresión. En consecuencia, se considera sólo un valor informativo de caracterización.</p>

Operación	Paso 4 - Secado
1.- Ensayos	
1.1 Humedad	
Decisión estadística	<p><u>Evaluación intralote:</u> F calculado es menor a F crítico en los 3 lotes. Se acepta H_0.</p> <p><u>Evaluación para los 3 lotes:</u> F calculado es menor a F crítico. Se</p>

	acepta H_0 .
Interpretación de los resultados	<p><u>Evaluación intralote</u> No existe diferencia estadística significativa en las humedades determinadas para cada tiempo, del período identificado como estable. Se comprueba reproducibilidad intralote.</p> <p><u>Evaluación para los 3 lotes</u> No existe diferencia estadística significativa entre las Humedades determinadas para cada tiempo, de la fase estable del proceso, tomando en cuenta las humedades de los 3 lotes como un sólo grupo de datos por cada tiempo. Se comprueba reproducibilidad para los 3 lotes fabricados.</p>
2.- Conclusiones	<p><u>Humedad</u></p> <p>Definición fase estable del proceso</p> <p>En Anexo 3.3.2 se define gráficamente la fase estable del proceso en el tramo de tiempo de secado que va desde el tiempo N° 3 en adelante, ya que presenta una menor pendiente en comparación al tramo que va desde el tiempo N° 2 en adelante, basándose en un gráfico de Temperatura de salida vs tiempo de secado.</p> <p>Cumplimiento del rango de humedad definida</p> <p>Se verifica el cumplimiento del rango de humedad definida (1,0 a 3,0 %) en la fase estable del proceso.</p> <p>Evaluación intralote</p> <p>El Anexo 3.3.3 permite comprobar que no existe diferencia estadística significativa en atributo humedad entre los tiempos de secado durante la fase estable del proceso. Se comprueba reproducibilidad intralote.</p> <p>Evaluación para los 3 lotes</p> <p>En el Anexo 3.3.4 se comprueba reproducibilidad de atributo Humedad en la fase estable del proceso de secado, para los 3 lotes. Por lo tanto, cualquier tiempo de secado, definido durante la fase estable del proceso, es adecuado para establecer el tiempo total de secado del granulado.</p>

Operación	Paso 5 - Granulación Seca
1.- Ensayos	

1.1 Densidad aparente y compactada	
Decisión estadística	F calculado es mayor a F crítico. Se rechaza H_0 .
Interpretación de los resultados	Existe diferencia estadística significativa de índice de compresibilidad entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en la etapa de “Granulación seca” (molienda).
1.2 Granulometría	
Interpretación de los resultados	Resultados se integran en etapa “Lubricación mezcla”.
1.3 Flujo	
Decisión estadística	F calculado es menor a F crítico. Se acepta H_0 .
Interpretación de los resultados	No existe diferencia estadística significativa de ángulo de reposo entre los lotes fabricados bajo los parámetros de proceso establecidos en la etapa de “Granulación seca” (molienda).
2.- Conclusiones	<p>Densidad aparente y compactada (Índice compresibilidad)</p> <p>Según el Anexo 3.4.3, existe diferencia estadística significativa en densidad del gránulo en la etapa de “Granulación seca” al comparar los 3 lotes fabricados (evaluación Interlote). No se comprueba la reproducibilidad del atributo índice de compresibilidad bajo los parámetros de proceso establecidos en la etapa de Granulación Seca (molienda). Sin embargo, esto no resulta crítico ya que aún restan las determinaciones de índice de compresibilidad en etapas de “Mezcla final prelubricación” y “Lubricación mezcla”. Siendo la determinación de índice de compresibilidad en etapa de “Lubricación mezcla” la más importante al ser el paso previo a la compresión del producto.</p> <p>Granulometría</p> <p>Resultados y conclusiones de granulometría y área superficial específica media se integran en etapa “Lubricación mezcla”.</p> <p>Flujo</p> <p>De acuerdo a los resultados del Anexo 3.4.1, correspondientes al ángulo de reposo obtenido en los 3 lotes fabricados, el granulado se clasifica como de “Muy Buen Flujo” en etapa “Granulación seca”.</p> <p>Según el Anexo 3.4.6, no existe diferencia estadística significativa en Flujo (Ángulo de reposo) en la etapa de “Granulación seca” (molienda) al comparar los 3 lotes fabricados (evaluación Interlote). Se comprueba la reproducibilidad del atributo Flujo bajo los parámetros de proceso</p>

	establecidos en la etapa de “Granulación Seca” (molienda).
--	--

Operación	Paso 6 - Mezcla final Prelubricación
1.- Ensayos	
1.1 Densidad aparente y compactada	
Decisión estadística	F calculado es menor a F crítico. Se acepta H_0 .
Interpretación de los resultados	No existe diferencia estadística significativa de Índice de compresibilidad entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en la etapa de “Mezcla final prelubricación”.
1.2 Granulometría	
Interpretación de los resultados	Resultados se integran en etapa “Lubricación mezcla”.
1.3 Flujo	
Decisión estadística	F calculado es menor a F crítico. Se acepta H_0 .
Interpretación de los resultados	No existe diferencia estadística significativa de ángulo de reposo entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en la etapa “Mezcla final prelubricación”.
2.- Conclusión	<p>Densidad aparente y compactada (Índice compresibilidad)</p> <p>Según los resultados del Anexo 3.4.4, se comprueba la reproducibilidad del atributo índice de compresibilidad bajo los parámetros de proceso establecidos en la etapa de “Mezcla final prelubricación”.</p> <p>Granulometría</p> <p>Resultados y conclusiones de granulometría y área superficial específica media se integran en etapa “Lubricación mezcla”.</p> <p>Flujo</p> <p>De acuerdo a los resultados del Anexo 3.4.1, correspondientes al ángulo de reposo obtenido en los 3 lotes fabricados, el granulado se clasifica, en promedio, como de “Muy Buen Flujo”, por lo que se estima un buen comportamiento en el proceso de compresión.</p> <p>Según el Anexo 3.4.7, no existe diferencia estadística significativa en</p>

	Flujo (Ángulo de reposo) en la etapa de “Mezcla final prelubricación” al comparar los 3 lotes fabricados (evaluación interlote). Se comprueba la reproducibilidad del atributo Flujo bajo los parámetros de proceso establecidos en la etapa de “Mezcla final prelubricación”.
--	--

Operación	Paso 7 - Lubricación mezcla
1.- Ensayos	
1.1 Densidad aparente y compactada	
Decisión estadística	F calculado es menor a F crítico. Se acepta H_0 .
Interpretación de los resultados	No existe diferencia estadística significativa de índice de compresibilidad entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en la etapa de “Lubricación mezcla”.
1.2 Granulometría	
Decisión estadística	Comparación entre etapas: F calculado es menor a F crítico. Se acepta H_0 . Comparación entre lotes: F calculado es menor a F crítico. Se acepta H_0 .
Interpretación de los resultados	<u>Comparación entre etapas</u> No existe diferencia estadística significativa en el valor de SSAM entre las etapas caracterizadas y fabricados bajo los parámetros establecidos (Granulación seca, Mezcla final prelubricación y Lubricación mezcla). <u>Comparación entre lotes.</u> No existe diferencia estadística significativa en el valor de SSAM entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos.
1.3 Flujo	
Decisión estadística	F calculado es menor a F crítico. Se acepta H_0 .
Interpretación de los resultados	No existe diferencia estadística significativa de ángulo de reposo entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en la etapa de “Lubricación mezcla”.

<p>2.- Conclusión</p>	<p>Densidad aparente y compactada (Índice compresibilidad)</p> <p>Según el Anexo 3.4.5, se comprueba la reproducibilidad del atributo índice de compresibilidad bajo los parámetros de proceso establecidos en la etapa de Lubricación.</p> <p>Granulometría</p> <p>Según los resultados del Anexo 3.5.2, se concluye que no existen diferencias estadísticas significativas en el SSAM entre etapas del proceso de fabricación. Esto resulta en una distribución granulométrica final que se traduce en un flujo e índice de compresibilidad que permiten una compresión capaz de reproducir los atributos definidos para los núcleos.</p> <p>Se concluye además que la distribución granulométrica es reproducible lote a lote con los parámetros de fabricación definidos, ya que no existen diferencias estadísticas significativas para este atributo en los 3 lotes verificados.</p> <p>Flujo</p> <p>De acuerdo a los resultados del Anexo 3.4.1, correspondientes al ángulo de reposo obtenido en los 3 lotes fabricados, el granulado se clasifica como de “Muy Buen Flujo”, por lo que se estima un buen comportamiento en el proceso de compresión.</p> <p>Según el Anexo 3.4.8, no existe diferencia estadística significativa en Flujo (Ángulo de reposo) en la etapa de “Lubricación mezcla” al comparar los 3 lotes fabricados (evaluación interlote). Se comprueba la reproducibilidad del atributo Flujo bajo los parámetros de proceso establecidos en la etapa de “Lubricación mezcla”.</p>
------------------------------	--

<p>Operación</p>	<p>Paso 8 - Compresión</p>
<p>1.- Ensayos</p>	
<p>1.1 Peso</p>	
<p>Interpretación de los resultados</p>	<ul style="list-style-type: none"> • De acuerdo a los resultados obtenidos, se determina que el proceso es capaz de reproducir en forma consistente el atributo peso. • De acuerdo a los resultados obtenidos, se determina que los 3 lotes verificados siguen una distribución normal en cuanto a atributo Peso. • De acuerdo a los resultados obtenidos, se determina que no existe una diferencia estadística significativa en cuanto a atributo Peso, cuando se comparan los 3 lotes fabricados. • De acuerdo a los resultados obtenidos, se determina que no hay homocedasticidad en el proceso, en cuanto a atributo

	Peso.
1.2 Dureza	
Interpretación de los resultados	<ul style="list-style-type: none"> De acuerdo a los resultados obtenidos, se determina que el proceso es capaz de reproducir en forma consistente el atributo Dureza. De acuerdo a los resultados obtenidos, se determina que el primer lote fabricado (Lote 1) sigue una distribución normal en cuanto al atributo Dureza. Los siguientes lotes fabricados (Lote 2 y Lote 3) siguen una distribución normal en cuanto al atributo Dureza sólo después de efectuar la transformación estadística BoxCox en la curva de datos. De acuerdo a los resultados obtenidos, se determina que existe una diferencia estadística significativa en cuanto atributo a Dureza, cuando se comparan los 3 lotes fabricados. De acuerdo a los resultados obtenidos, se determina que no hay homocedasticidad en el proceso, en cuanto a atributo Dureza.
1.3 Desintegración	
Decisión estadística	F calculado es menor a F crítico tanto entre filas (etapas) como entre columnas (lotes). Se acepta H_0
Interpretación de los resultados	No existe diferencia estadística significativa de atributo desintegración entre los lotes fabricados ni entre las etapas muestreadas, bajo los parámetros establecidos en el proceso de compresión.
1.4 Friabilidad	
Decisión estadística	F calculado es menor a F crítico tanto entre filas (etapas) como entre columnas (lotes). Se acepta H_0
Interpretación de los resultados	No existe diferencia estadística significativa de atributo friabilidad entre los lotes fabricados ni entre las etapas muestreadas, bajo los parámetros establecidos en el proceso de compresión.
1.5 Valoración	
Interpretación de resultados	Se verifica atributo crítico valoración conforme a especificación para los 3 lotes evaluados.
1.6 Test de Disolución	
Decisión estadística	F calculado es menor a F crítico. Se acepta H_0 .
Interpretación de los resultados	No existe diferencia estadística significativa de los resultados de Disolución entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en la etapa de compresión.
2.- Conclusiones	ANÁLISIS INTRALOTE DE PARÁMETROS PESO Y DUREZA

- **Capacidad de proceso compresión**

De acuerdo a los resultados del Anexo 3.6.2, se concluye que el proceso es capaz de reproducir en forma consistente el atributo Peso y Dureza con los parámetros de compresión definidos.

- **Distribución estadística de datos**

Los datos de Peso para los 3 lotes fabricados presentan una distribución estadística normal, de acuerdo al test de Shapiro-Wilk.

Los datos de Dureza para el primer lote fabricado (Lote 1) presentan una distribución estadística normal, de acuerdo al test de Shapiro-Wilk. Al transformar los datos de Dureza de los otros dos lotes fabricados (Lote 2 y Lote 3), mediante la transformación estadística “Box Cox”, la curva de datos se suaviza dando lugar a una distribución normal, de acuerdo al test de Shapiro-Wilk.

ANÁLISIS INTERLOTE DE PARÁMETROS PESO Y DUREZA

- **Análisis de varianza ANOVA**

No existe diferencia estadística significativa de atributo Peso entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en la etapa de compresión.

Existe diferencia estadística significativa de atributo Dureza entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en la etapa de compresión.

- **Test de Bartlett**

No existe homocedasticidad entre los datos de atributo Peso para los lotes fabricados, bajo los parámetros establecidos en la etapa de compresión. Al no haber igualdad de varianzas no es posible dar por válido en análisis ANOVA.

No existe homocedasticidad entre los datos de atributo Dureza para los lotes fabricados, bajo los parámetros establecidos en la etapa de compresión.

Desintegración

Según los resultados del Anexo 3.9.1, se confirma cumplimiento de especificación desintegración para los 3 lotes verificados.

Se comprueba reproducibilidad en este atributo, según el Anexo 3.9.2, ya que no existe diferencia estadística significativa de tiempo de desintegración entre los lotes fabricados ni entre etapas del proceso, bajo los parámetros establecidos en la fase de compresión.

	<p>Friabilidad</p> <p>De acuerdo a los resultados del Anexo 3.10.1, se confirma cumplimiento de especificación friabilidad para los 3 lotes verificados.</p> <p>Se comprueba reproducibilidad en este atributo, según el Anexo 3.10.2, ya que no existe diferencia estadística significativa en porcentaje de friabilidad entre los lotes fabricados ni entre las etapas del proceso, bajo los parámetros establecidos en la fase de compresión.</p> <p>Valoración</p> <p>Según los resultados del Anexo 3.11.1, se comprueba cumplimiento de atributo valoración en etapa de compresión para los 3 lotes verificados.</p> <p>Disolución</p> <p>De acuerdo a los resultados del Anexo 3.12.1, se confirma el cumplimiento de atributo Disolución en la etapa de compresión.</p> <p>De acuerdo al análisis estadístico ANOVA del Anexo 3.12.4, se concluye que no existe diferencia estadística significativa de los resultados de Disolución entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en la etapa de compresión.</p>
--	--

Operación	Paso 9 - Recubrimiento
1.- Ensayos	
1.1 Descripción comprimido recubierto	
Interpretación de los resultados.	Se verifica apariencia conforme a especificación para 3 lotes comprobando que el proceso permite obtener comprimidos con la descripción definida.
1.2 Peso	
Interpretación de los resultados	De acuerdo a resumen de tabla Anexo 3.14.1, se confirma que el atributo Peso se mantiene dentro de las especificaciones definidas para el producto y su RSD es menor a 6%, en los 3 lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en el proceso de recubrimiento.
1.3 Desintegración	
Decisión estadística	Comparación entre etapas: F calculado es mayor a F crítico. Se rechaza H_0 .

	Comparación entre lotes: F calculado es menor a F crítico. Se acepta H_0 .
Interpretación de los resultados	<p>Comparación entre etapas:</p> <p>Existe diferencia estadística significativa de atributo desintegración entre las etapas de compresión y recubrimiento fabricadas bajo los parámetros establecidos.</p> <p>Comparación entre lotes:</p> <p>No existe diferencia estadística significativa de atributo desintegración entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en la etapa de compresión y recubrimiento.</p>
1.4 Valoración	
Interpretación de los resultados	Se verifica el cumplimiento del atributo crítico valoración, en base a las especificaciones del producto, para los 3 lotes fabricados.
1.5 Test de Disolución	
Decisión estadística	<p>F calculado es menor a F crítico para análisis entre lotes. Se acepta H_0.</p> <p>F calculado es menor a F crítico para análisis entre etapas compresión y recubrimiento. Se acepta H_0.</p>
Interpretación de los resultados	<p>No existe diferencia estadística significativa de los resultados de Disolución entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en etapas de compresión y recubrimiento.</p> <p>No existe diferencia estadística significativa de los resultados de Disolución entre las etapas de compresión y recubrimiento en los lotes de estudio.</p>
1.6 Uniformidad de activo	
Decisión estadística	F calculado es menor a F crítico. Se acepta H_0 .
Interpretación de los resultados	No existe diferencia estadística significativa de uniformidad entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en la etapa de recubrimiento.
2.- Conclusiones	<p>Descripción comprimido recubierto</p> <p>Se verifica apariencia conforme para 3 lotes comprobando que el proceso permite obtener comprimidos con la descripción definida.</p> <p>Uniformidad de Peso</p> <p>Según los resultados del Anexo 3.14.1, se comprueba el cumplimiento de especificación de uniformidad de peso del comprimido recubierto</p>

según criterio de British Pharmacopoeia 93, pág. 753.

Desintegración

De acuerdo a los resultados del Anexo 3.9.3, se comprueba que si existe diferencia estadística significativa de atributo desintegración entre etapas de compresión y recubrimiento.

Se comprueba que no existe diferencia estadística significativa entre lotes, por lo que se comprueba reproducibilidad de este atributo bajo los parámetros establecidos en la etapa de compresión y recubrimiento.

Valoración

Según los resultados del Anexo 3.11.1, se comprueba cumplimiento de especificación valoración para los 3 lotes verificados en etapa de recubrimiento.

Disolución

De acuerdo a los resultados del Anexo 3.12.5, se concluye que no existe diferencia estadística significativa de los resultados de Disolución entre los lotes fabricados bajo los parámetros establecidos en las etapas de compresión y recubrimiento.

De acuerdo a los resultados del Anexo 3.12.6, se concluye que no existe diferencia estadística significativa de los resultados de Disolución entre las etapas de compresión y recubrimiento en los lotes de estudio.

Uniformidad de activo

De acuerdo a los resultados obtenidos en el Anexo 3.13.1, se confirma el cumplimiento de especificación para uniformidad de Montelukast en los lotes fabricados, en la etapa final y más importante del proceso, recubrimiento.

Según el Anexo 3.13.2 se concluye que no existe diferencia estadística significativa de uniformidad entre los lotes fabricados bajo los parámetros de proceso establecidos en la etapa de recubrimiento.

VI. DISCUSIÓN

Debido a la gran cantidad de información que se desprendió del proceso de validación, además de lo extenso que resultó su análisis y tratamiento estadístico, se desarrollará una discusión segmentada para visualizar mejor lo ocurrido en cada etapa de la fabricación.

Paso 1 - Preparación de solución granulante:

Bajo el análisis de riesgo conceptual, los atributos de calidad de la solución granulante, aspecto y masa, no son considerados críticos. La única precaución que se debe tener en su preparación es la verificación visual de la ausencia de grumos y completa disolución, esto otorga un alto grado de detectabilidad a cualquier desviación que pudiese ocurrir. Por lo tanto, solamente se caracteriza el tiempo empleado en la preparación de la solución en los tres lotes verificados, el cual se considera sólo un valor informativo y no perteneciente a la validación.

Paso 2 - Mezcla pregranulación

Uno de los atributos de calidad de la fase de pregranulación es la homogeneidad del activo en el polvo, medido en una cantidad de mezcla que se aproxime a la dosis individual del producto. Este atributo no es considerado crítico en el análisis de riesgo, pues ésta es una etapa temprana del proceso y aún restan los mezclados por gravedad realizados en el proceso de Granulación seca, Mezcla final prelubricación y Lubricación mezcla. Por ende, no está incluido en la validación del proceso.

Sin embargo, con fines de caracterizar la manufactura, se efectuó un estudio de índice de mezclado, a través del cual se intentó corroborar que el tiempo de mezclado utilizado (definido en la fase de desarrollo y escalamiento del producto) fuese el tiempo óptimo de mezclado (TOM).

Se midió la homogeneidad del activo en cuatro tiempos diferentes, tomando 7 muestras de cada uno desde el mezclador *Bin* (3 superficiales, 3 de la parte media y una de fondo). De acuerdo al Anexo 3.16.2 el menor RSD se obtuvo a diferentes tiempos de mezclado en los tres lotes verificados. Además, al realizar el análisis de varianza ANOVA (Anexo 3.16.3) en cuanto a la concentración de activo en el tiempo total de mezcla usado en la fabricación, se concluye que estos valores no son reproducibles entre lotes.

Esta variabilidad en los resultados, hace imposible determinar el TOM en la fase de pregranulación. Las características propias de la mezcla en esta etapa del proceso serían, probablemente, las causantes de estos resultados oscilantes en la homogeneidad del activo. Es razonable pensar que en la fase de desarrollo del producto se decidió efectuar una granulación húmeda para lograr la homogeneidad del activo. Con esto se comprueba, que con la matriz de excipientes en la presente etapa del proceso no es posible lograr reproducibilidad de resultados de homogeneidad del activo entre lotes, sin embargo, en fases posteriores y al calibrar el tamaño del gránulo sí debiese haber resultados satisfactorios (Como se ve en la etapa final de la fabricación).

Paso 3 - Granulación

La humedad y la densidad del granulado húmedo, en el punto final de amasado, son considerados atributos críticos de calidad, y al no existir antecedentes de estos valores desde el lote de escalamiento, además de verificar su reproducibilidad entre los lotes de estudio, estos resultados servirán para caracterizar esta etapa del proceso.

En base a los resultados del Anexo 3.1.2, se verifica que existe reproducibilidad entre lotes en cuando al atributo de humedad del granulado. Así como también, según el Anexo 3.1.3, se comprueba que no existe diferencia estadística significativa entre los valores de humedad de los 4 cuadrantes de la paila de granulación, al compararlos usando los valores de los tres lotes como un solo grupo de datos por cuadrante.

El Anexo 3.2.2, muestra que no hay reproducibilidad entre lotes para el atributo densidad del granulado húmedo, sin embargo, no hay diferencia estadística significativa entre los puntos de muestreo o cuadrantes de la paila de amasado, al compararlos usando los valores de los 3 lotes como un solo grupo de datos por cuadrante. Además, aunque el análisis de varianza muestra que no hay reproducibilidad entre los lotes verificados, las densidades son muy similares y el gránulo aún no está calibrado en esta etapa del proceso, en etapas siguientes se verá como una vez calibrado el tamaño del gránulo (por medio de la molienda) la densidad se hace reproducible entre los lotes en estudio.

Los parámetros de granulación pueden influir en un sobreamasado de la mezcla, lo que dificultaría su posterior secado y alteraría su disolución, por eso es crítica la verificación de la reproducibilidad de estos parámetros de proceso, definidos en la fase de escalamiento del producto.

Los resultados permiten razonar que la solución granulante, bajo los parámetros de proceso establecidos de incorporación de la solución y amasado, se reparte uniformemente en la mezcla, lo cual asegura un granulado homogéneo con un punto óptimo de amasado (el punto óptimo de amasado es determinado por el rango de amperaje que haya alcanzado el equipo granulador y/o al lograr una consistencia de fácil compactación en la mezcla, lo que también se conoce con el nombre de *“punto bola de nieve”*).

Paso 4 - Secado (secado y posterior molienda)

La humedad es el atributo crítico que se controla luego del paso de la mezcla por el secador de lecho fluido, debido a que una humedad alta no detectada puede afectar la estabilidad de la preparación, causando degradación del activo y aparición de sustancias relacionadas durante el periodo de vida útil del producto. En el Anexo 3.3.2, se define por medio de un gráfico de temperatura de salida vs tiempo de secado la fase estable del proceso. En esta fase, se verifica el cumplimiento del rango de humedad definido para el producto, por lo tanto, cualquier lapso de tiempo

total de secado, dentro de la fase estable, hubiese sido adecuado para el proceso de secado.

Además, en los Anexos 3.3.3 y 3.3.4 se demuestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las humedades para los tiempos de secado de la fase estable del proceso. Lo cual confirma el punto anterior: cualquier tiempo de secado, dentro de la fase estable del proceso, es igualmente válido para obtener la humedad requerida en la mezcla.

Inmediatamente después del proceso de secado, la mezcla pasa por un molino granulador de cuchillos, principalmente para uniformar el tamaño del gránulo, luego se mide la humedad como parte de un control de proceso. Esto también podría tener un impacto en la humedad del granulado, aunque en vista de los resultados de pérdida por secado que se obtuvieron anteriormente, esta molienda no debería ser considerada en la obtención de la humedad requerida. Los atributos de calidad densidad, flujo y granulometría de la mezcla son evaluados en las tres etapas siguientes.

Paso 5 - Granulación seca

Alteraciones en las propiedades reológicas del polvo, como densidad y tamaño de partículas, pueden influir en el flujo que tendrá la mezcla, lo que podría afectar el proceso de compresión. Esto puede ocasionar un incumplimiento de las especificaciones de los atributos peso, dureza, dimensiones y tiempo de desintegración de los comprimidos. Por esta razón, son atributos críticos de calidad densidad, flujo y distribución granulométrica de las partículas.

Los parámetros de molienda y la apertura de malla del tamiz vibratorio son parámetros críticos de proceso que pueden afectar la granulometría y densidad del gránulo. Igualmente, los parámetros de mezclado por gravedad pueden influir en la granulometría y la densidad del gránulo. Al no existir antecedentes de que con los parámetros predefinidos se logre la obtención de los atributos de calidad en forma

reproducibile, se debe verificar la reproducibilidad de la densidad, flujo y granulometría de la mezcla luego del proceso de mezclado en la etapa de Granulación seca.

Al comparar el índice de compresibilidad (índice de Carr) de los 3 lotes, el anexo 3.4.3 muestra que no hay reproducibilidad entre ellos, aún así, el índice de compresibilidad obtenido en cada lote refleja buenas propiedades de flujo (índice menor a 16%) en la etapa de Granulación seca. La existencia de diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la densidad en esta etapa no tiene gran importancia, ya que aún restan mediciones de densidad en fases siguientes del proceso.

De acuerdo al Anexo 3.4.1 y 3.4.2, en función del ángulo de reposo obtenido al analizar las muestras de polvo, el flujo se puede clasificar como “muy buen flujo”. Según el anexo 3.4.6, existe reproducibilidad entre los lotes verificados en cuanto a este atributo crítico.

Paso 6 - Mezcla final prelubricación

En el Anexo 3.4.4 y 3.4.7, se aprecia que los valores de índice de Carr y ángulo de reposo son reproducibles entre los lotes estudiados, respectivamente. De acuerdo a los resultados de los Anexos 3.4.1 y 3.4.2, el ángulo de reposo obtenido permite clasificar el flujo del gránulo como de “muy buen flujo”.

El tiempo de mezclado, la velocidad del mezclado y la apertura de malla en el tamizado, son parámetros que influyen directamente sobre la homogeneidad del activo en la mezcla. Al no estar validado el proceso, se hace necesario verificar la reproducibilidad entre lotes de este atributo de calidad bajo los parámetros de proceso establecidos. Sin embargo, esta revisión sólo servirá para una caracterización del proceso, la cual no será incluida en la validación, ya que se evaluará la uniformidad de la concentración del activo por unidad de dosis sólo en la etapa final del proceso para efectos de la validación.

Cabe mencionar que en esta etapa del proceso, junto con la adición del desintegrante #2 y diluyente #2, se agrega también la segunda parte del aglutinante, el cual fue usado previamente en la preparación de la solución granulante. Esta aparente inconsistencia en el proceso, se debe a que durante el escalamiento del producto se experimentó un sobreamasado en la granulación de la mezcla. Por esta razón, para solucionar el problema, se decidió dividir la cantidad de aglutinante en dos partes iguales y añadir la segunda parte en la fase del proceso donde el impacto fuese el menor posible.

Paso 7 - Lubricación mezcla

Este paso de la fabricación tiene los riesgos de ocasionar un sobrelubricado en la mezcla (lo cual se traduciría en problemas de velocidad de disolución, baja dureza o incluso *capping* en los comprimidos) o una falta de lubricación por falta de tiempo de mezclado (lo que podría provocar que la mezcla se adhiriera a los punzones en la compresión). El lubricante afectará el flujo de la mezcla, lo cual influye en la uniformidad de peso de los núcleos compresos. Lo ideal es mezclar este excipiente únicamente por un corto lapso de tiempo, para asegurar que el lubricante sólo recubra la parte más externa del material a comprimir, ayudando a reducir cualquier tipo de fricción entre la superficie del comprimido y la matricería de la tabletera, facilitando un deslizamiento suave por las matrices. Debido a todo esto, es crítica la verificación de los parámetros de proceso utilizados durante la fabricación de lotes productivos.

El índice de compresibilidad y el ángulo de reposo obtenido en esta etapa del proceso son reproducibles lote a lote (Anexos 3.4.5 y 3.4.8). Asimismo, el ángulo de reposo calculado, Anexo 3.4.1 y 3.4.2, otorga una clasificación de “Muy buen flujo” al gránulo lubricado. Al ser esta la última etapa antes de la compresión, con estos resultados se prevé un buen flujo dentro de la tolva y las matrices de la tabletera de compresión.

Una vez realizada la distribución granulométrica de partículas para los 3 lotes y para las etapas de Granulación seca, Mezcla prelubricación y Lubricación mezcla; el valor del área superficial específica media, muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre lotes, ni tampoco entre las etapas citadas, lo que demuestra reproducibilidad (Anexo 3.5.2). El tamaño del gránulo puede afectar el flujo de la mezcla, lo que podría dar lugar a una variación en el peso de los comprimidos. Como también podría alterar la homogeneidad en caso de que la distribución granulométrica sea muy diferente. Por eso es de vital importancia controlar la reproducibilidad del índice de área superficial específica media. Para este estudio, la distribución de partículas refleja un flujo e índice de compresibilidad óptimos para la obtención de atributos de calidad de núcleos dentro de las especificaciones establecidas, esto gracias calibración del gránulo a lo largo del proceso (la cual prueba ser eficiente).

Paso 8 - Compresión

De acuerdo al análisis de riesgo conceptual son considerados atributos críticos de calidad Peso, Dureza, Tiempo de Desintegración, Friabilidad, Valoración y Disolución de los núcleos. Estos atributos estarán determinados por las características de la mezcla en etapas previas; así como también, por el ajuste de parámetros de la tabletera. Los parámetros usados en la compresión influyen directamente en la variabilidad de Peso, Dureza y Desintegración de los núcleos.

Análisis intralote e interlote para atributos de Peso y Dureza de núcleos

Cabe mencionar, que durante el proceso de compresión, los parámetros de la tabletera rotativa están siempre sujetos a pequeñas intervenciones y ajustes, en base al seguimiento de controles periódicos realizados durante el proceso, esto asegura un control estricto del mismo, pero nunca estas intervenciones sobrepasan los valores límites establecidos para los parámetros de compresión. Lo anterior desencadena en el no cumplimiento de la distribución estadística normal para algunos atributos, tales como Altura o Dureza de los comprimidos, como se verá más

adelante. Todas estas intervenciones de rutina dentro de la compresión de núcleos, aseguran que el proceso esté totalmente controlado (capacidad de proceso y cartas de control), mas no garantizan su reproducibilidad entre lotes (análisis de varianza ANOVA y test de Barlett entre lotes para atributos Peso y Dureza).

En Anexo 3.6.2 los índices de capacidad de proceso resultan adecuados y muestran que el proceso es capaz de reproducir en forma consistente y de manera sistemática núcleos que cumplen con las especificaciones de Peso y Dureza, bajo los parámetros de compresión establecidos. Además, los gráficos de la carta de control para Peso y Dureza del Anexo 3.7.2 y 3.8.2, indican que ninguno de los núcleos analizados sobrepasa los límites de control del proceso (los cuales son, por seguridad, más acotados que los límites de especificación del producto).

Los datos de Peso para los tres lotes en estudio muestran una distribución estadística normal (Anexo 3.6.5) en base al test de Shapiro-Wilk, lo cual asegura el correcto comportamiento de las pruebas estadísticas realizadas. Los datos del atributo Dureza, de acuerdo al Anexo 3.6.6, presentan una distribución estadística normal sólo en el primer lote evaluado, los siguientes lotes muestran una distribución normal luego de aplicar la transformación estadística “Box Cox” para suavizar la curva de datos.

Respecto al análisis estadístico interlote para el atributo Peso de núcleos, el Anexo 3.15.1, muestra un *p-value* mayor a 0,05 al efectuar el análisis de varianza ANOVA en la comparación entre los lotes fabricados, lo que sugeriría que hay reproducibilidad entre los lotes. No obstante, al realizar el test de Bartlett sobre la muestra de datos, su incumplimiento indicaría que no hay homocedasticidad entre los lotes fabricados, esto descartaría una de las hipótesis del análisis de varianza, invalidándolo.

En relación al análisis interlote para el atributo Dureza, los resultados en el Anexo 3.15.1 indicarían que no existe homocedasticidad ni reproducibilidad para este atributo entre los lotes fabricados.

Si bien hay una incapacidad para lograr la homocedasticidad y reproducibilidad entre los lotes fabricados en cuanto al atributo Peso y Dureza de núcleos, el proceso está controlado como se explicó previamente. Se puede decir que es capaz de mantener una Dureza estable y dentro de los rangos requeridos para no afectar la desintegración y disolución de los comprimidos (parámetros que cumplen con sus especificaciones y que muestran reproducibilidad entre lotes de estudio). Asimismo, el atributo que define la dosis del producto, Peso, también se mantiene estable y dentro de sus especificaciones. Más aún, si los intervalos de confianza para las medias del atributo Peso y Dureza, de los tres lotes manufacturados, contienen los *targets* u objetivos de Peso (200 mg) y Dureza (10 Kp) de la fabricación, respectivamente, se corrobora que es un proceso bajo control (Anexo 3.15.1).

El atributo de calidad Altura no se considera crítico en la validación (sí en la fabricación, pues de él depende que el comprimido se ajuste correctamente al tamaño del alveolo en el blíster), porque está limitada por la operación mecánica de la compresión misma, dependiendo de los parámetros fijados en la máquina para lograr la dureza y peso requeridos, es decir, existe una compleja relación entre altura, dureza y peso del comprimido. Por ende, sólo se caracterizaron los valores de altura al margen de la validación. Como se ve en el anexo 3.18.2, el índice de capacidad potencial de proceso para este atributo en los tres lotes verificados es extremadamente alto (mayor a 10), sin embargo, la distribución estadística de los datos para los tres lotes no es normal, presentando un valor p extremadamente bajo (Anexo 3.18.4). Dado que los índices de capacidad de proceso consideran el supuesto de que la distribución de datos analizada es normal, la capacidad de proceso que se obtiene para este atributo es en realidad inválida, dando lugar a un resultado que dista de lo real.

Uniformidad del activo

La uniformidad del activo, la cual no fue considerada crítica en la etapa de compresión, se calcula para caracterizar al producto y compararla con las etapas anteriores (Mezcla final prelubricación y Lubricación mezcla).

En el Anexo 3.17.1 se aprecia cierta variabilidad en los datos de homogeneidad del activo, con valores promedio bajo el 95% en algunos lotes de las 3 etapas mencionadas. Los Anexos 3.17.2, 3.17.3 y 3.17.4 muestran que hay diferencias estadísticamente significativas entre los tres lotes verificados para cada etapa donde se midió la homogeneidad del principio activo. Estos resultados fluctuantes, posiblemente, son producto de un mal manejo de las muestras recolectadas, el activo del producto presenta propiedades que lo hacen inestable a la oxidación y sensible a la luz, sin embargo, no se tomaron precauciones para proteger las muestras con nitrógeno o usar empaques de color negro. Esto se corrobora al comparar estos resultados con los obtenidos en el comprimido recubierto (Anexo 3.13.1), cuya uniformidad promedio es superior al 95 % y presenta un RSD menor al 5% en los tres lotes verificados.

Tiempo de desintegración

Según el Anexo 3.9.1, la desintegración de los núcleos cumple con su especificación para los tres lotes productivos y en cada etapa de la compresión donde se obtuvieron muestras. Además, no hay diferencias estadísticas significativas entre lotes ni tampoco entre las etapas de muestreo, lo que confirma la reproducibilidad del atributo bajo los parámetros de proceso establecidos en la etapa de compresión (Anexo 3.9.2). Esto predice un buen comportamiento en la disolución de los núcleos.

Los tiempos de desintegración luego del recubrimiento de los núcleos aumentaron (Anexo 3.9.1), lo cual era esperable debido a la barrera polimérica de la suspensión de recubrimiento (aunque no afecta la disolución del producto). Esto se puede apreciar en el Anexo 3.9.3, donde el análisis de varianza ANOVA indica que hay diferencias estadísticas significativas entre las etapas de Compresión y Recubrimiento, sin embargo, también señala que a pesar de esto sigue existiendo reproducibilidad entre los lotes verificados.

Friabilidad

Al cumplirse las especificaciones de friabilidad (Anexo 3.10.1) y existir reproducibilidad en el proceso para este atributo (Anexo 3.10.2), se estima un buen comportamiento en el proceso de recubrimiento, ya que una mayor resistencia mecánica del núcleo ayuda a lograr una adherencia óptima del *film* de color estético que se aplica a los comprimidos.

Valoración

El anexo 3.11.1, resume las valoraciones por triplicado que se realizaron a un *pool* de núcleos sin recubrir y de comprimidos recubiertos para cada lote. Mostrando que en ambas etapas, compresión y recubrimiento, se cumple con las especificaciones de calidad definidas para el producto.

Disolución

Un sobreamasado en la fase de granulación, exceso de mezclado una vez añadido el lubricante, tiempo excesivo de desintegración, dureza que sobrepase los límites de control del proceso o los parámetros de recubrimiento son factores que pueden alterar el tiempo de disolución del activo.

El anexo 3.12.1, revela que la disolución tanto de núcleos como de comprimidos recubiertos cumple con las especificaciones de calidad del producto. La comparación entre lotes para el atributo de Disolución en la etapa de compresión señala que existe reproducibilidad; así como también cuando se comparan los lotes usando los valores de Disolución de núcleos y núcleos recubiertos como un solo grupo de datos (Anexos 3.12.4 y 3.12.5).

La comparación entre las etapas de Compresión y Recubrimiento tampoco muestra diferencias estadísticas significativas para el atributo disolución (Anexo 3.12.6). Por lo tanto, el recubrimiento, no alteraría la disolución del activo en las pruebas realizadas.

Paso 9 - Recubrimiento

Durante el proceso de recubrimiento, tanto los parámetros de precalentamiento, como de recubrimiento de los núcleos, pueden influir en el desgaste que tengan los comprimidos. Para evitar la erosión de los núcleos mientras giran dentro de la recubridora, se usa cada determinado tiempo una cantidad del Lubricante #2, que suaviza el movimiento del lecho de núcleos dentro de la paila.

La ganancia de peso, es un atributo que sólo se caracteriza en el proceso, y que no es parte de la validación, así como tampoco la apariencia que los núcleos recubiertos van adoptando en función del tiempo en que se aplique el *spray* de suspensión de recubrimiento.

De acuerdo al Anexo 3.14.1, se comprueba el cumplimiento de la especificación de uniformidad de peso en los comprimidos recubiertos en su control final, en base al criterio de la *British Pharmacopoeia* para 20 comprimidos de cada lote.

La Dureza de los núcleos recubiertos, es un atributo que sólo servirá para caracterizar el proceso de fabricación, ya que esta característica no disminuye con la adición del *film* coloreado y tampoco aumentará de manera excesiva alterando las pruebas de desintegración y disolución en esta fase (tal como se comprobó previamente).

La uniformidad del activo, controlada en la fase final de la fabricación (la más importante debido a que constituirá la forma farmacéutica terminada del producto, que será adquirida por el paciente), muestra que se cumple la especificación de calidad definida (Anexo 3.13.1). Además, los promedios de uniformidad en los tres lotes superaran el 95% de activo con un RSD inferior al 5%. El análisis de varianza ANOVA, exhibe reproducibilidad para los tres lotes en función de los resultados para este atributo crítico (Anexo 3.13.2).

VII. CONCLUSIÓN

En este informe de Unidad Práctica Optativa se ha intentado plasmar lo esencial del trabajo práctico y documental, llevado a cabo en el Departamento de Investigación y Desarrollo y Área de Producción de Sólidos de Laboratorios Saval, para validar el proceso de fabricación del producto Montelukast Comprimidos Recubiertos 10 mg.

El trabajo comenzó por la revisión de los atributos de calidad y parámetros históricos del proceso de fabricación, para caracterizar el producto. El cual además, fue caracterizado con información recolectada durante la manufactura de los lotes productivos considerados en la validación, lo que complementó al registro histórico de resultados y parámetros.

El método de manufactura se ajustó con la información histórica recabada de las últimas fabricaciones del producto. Una vez que el registro de fabricación fue actualizado, se individualizó para cada lote productivo que sería fabricado por el Área de Producción de Sólidos de Laboratorios Saval durante la validación.

La elaboración del Análisis de Riesgo permitió definir la criticidad de los atributos de calidad, los que serían medidos y evaluados durante el proceso de fabricación, junto con la verificación de los parámetros críticos de calidad que influyen sobre esos atributos.

Se confeccionó un diagrama de flujo para tener una visión global del proceso de fabricación, de la manera más detallada posible, incluyendo variables de entrada y de salida en cada etapa del proceso, es decir, parámetros de proceso y atributos de calidad medibles, respectivamente.

El Protocolo de Validación fue desarrollado acorde al modelo usado por Laboratorios Saval, y en él se señalaron las pruebas y ensayos a realizar, los métodos para recolectar información y los criterios de aceptación para la validación del proceso de fabricación.

Una vez realizado el levantamiento de datos y la toma de muestras para los tres lotes en validación, se gestionó su análisis en el Área Analítica del Departamento de Investigación y Desarrollo.

El tratamiento estadístico de los resultados se efectuó con el módulo estadístico del software Microsoft Excel 2010 y con el software Stata 13 (*Data Analysis and Statistical Software*). El software Stata 13 nunca había sido utilizado en validaciones anteriores realizadas en el laboratorio, por eso, su manejo para este trabajo requirió de tiempo para el aprendizaje de sus comandos y la correcta interpretación de las pruebas estadísticas que se aplicarían. Esto sirvió como un comienzo para la utilización de este software estadístico en las sucesivas validaciones concurrentes realizadas en el Departamento de Investigación y Desarrollo.

El trabajo de validación de este producto coincidió con la aparición de la Nota Técnica N°4, de autoría del Instituto de Salud Pública, la cual es un guiamiento en el análisis estadístico de datos obtenidos en la validación de procesos productivos, es por esto, que algunos de los análisis estadísticos incluidos en este trabajo son una nueva incorporación al modelo de tratamiento de datos que usa el Departamento de Investigación y Desarrollo en Validaciones Concurrentes.

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

El primer lote de validación cumplió con el objetivo de complementar la caracterización del proceso de fabricación hecha con data histórica. Más aún, con los tres lotes de validación analizados y completamente caracterizados, el proceso de fabricación se conoce ya a cabalidad. Esto plantea la posibilidad de volver a realizar el Análisis de Riesgo y reducir la criticidad de algunos atributos intermedios del

proceso que en la experiencia demostraron no tener un gran impacto en los atributos finales del producto (un ejemplo de esto es el análisis reológico del polvo en etapas intermedias del proceso previo a la lubricación de la mezcla). Una vez hecho esto, sería necesario volver a plantear un protocolo de validación para futuras revalidaciones del producto (las cuales están contempladas en el Plan Maestro de Validación), esta vez, acotado en cuanto a pruebas y ensayos a realizar, liberando de esta forma la carga analítica del proceso de validación para el laboratorio.

Finalmente, y en concordancia a los resultados expresados en el Informe de Validación y en este trabajo, se puede concluir que tras efectuar la validación del proceso de fabricación de Montelukast Comprimidos Recubiertos 10 mg, se reunió exitosamente la evidencia científica y documentada que demuestra que el proceso está controlado, es estable y que deriva en un producto que cumple sistemáticamente con las especificaciones de calidad definidas por Laboratorios Saval. Considerando lo anterior, se concluye que el proceso de fabricación cumple con los requerimientos y criterios de aceptación definidos en el Protocolo de Validación, por ende, el proceso de fabricación se considera validado.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Instituto de Salud Pública de Chile. GUÍA TÉCNICA G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales. [en línea] <http://www.ispch.cl/sites/default/files/guia_tec_g_biof02.pdf> [consulta: 01 Agosto 2014]
- (2) Instituto de Salud Pública de Chile. GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (GMP) PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS CAPÍTULO VALIDACIÓN [en línea] <http://www.ispch.cl/sites/default/files/u24/Guia_Validacion_GMP.pdf> [consulta: 01 Agosto 2014]
- (3) Laboratorios SAVAL. SAVAL Pharmaceutical, Lukanex [en línea] <<http://www.savalcop.com/es/productos/?id=102>> [consulta: 01 Agosto 2014]
- (4) Laboratorios SAVAL. SAVAL Pharmaceutical, Historia [en línea] <<http://www.savalcop.com/es/nuestra-empresa/historia.html>> [consulta: 01 Agosto 2014]
- (5) Documentación interna de Laboratorios Saval S.A. Plan Maestro de Validación
- (6) Documentación interna de Laboratorios Saval S.A. Registro de Fabricación
- (7) Gibson, Mark. Pharmaceutical Preformulation and Formulation. New York, Informa Healthcare, 2009. Páginas 393
- (8) Instituto de Salud Pública de Chile. Guiamiento En El Análisis Estadístico De Datos Obtenidos En La Validación De Procesos Productivos. [en línea] <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Nota%20Tecnica%20N%204_0_0.pdf> [consulta: 11 Octubre 2014]
- (9) Gutiérrez Pulido, Humberto. Control Estadístico de Calidad y Seis Sigma. Segunda edición. México, McGraw-Hill, 2009. Páginas 11, 19-21, 51-54, 75, 79-80, 100-105, 188
- (10) Rowe, Philip. Essential Statistics for the Pharmaceutical Sciences. England, Wiley, 2007. Páginas 34

- (11) Walpole, Ronald E., *et al.* Probability & Statistics for Engineers & Scientists. Eight Edition. London, Pearson Prentice Hall, 2007. Páginas 173-175, 511-515, 520-523
- (12) Stata.com. Anova - Analysis of variance and covariance
[en línea] < <http://www.stata.com/manuals13/ranova.pdf> > [consulta: 15 Agosto 2014]
- (13) Walpole, Ronald E. Probability & Statistics for Engineers & Scientists
[en línea] < http://wps.prenhall.com/esm_walpole_probstats_7/55/14203/3636070.cw/content/index.html > [consulta: 15 Agosto 2014]
- (14) Instituto de Salud Pública de Chile. Oficina de Información, Reclamos y Sugerencias
[en línea] <[http://www.ispch.cl/oirs/SIAC_2007/siac.php?page=G&respuesta=GMP%20\(Normas%20BPM\)&cod=57](http://www.ispch.cl/oirs/SIAC_2007/siac.php?page=G&respuesta=GMP%20(Normas%20BPM)&cod=57)>[consulta: 19 Septiembre 2014]
- (15) Nash, Robert A., *et al.* Pharmaceutical Process Validation. Third Edition. International, Marcel Dekker, 2003.
- (16) European Commission, Health and Consumers Directorate-General. EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Chapter 1: Pharmaceutical Quality System [en línea] < http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf > [consulta: 11 Noviembre 2014]
- (17) European Commission, Enterprise Directorate-General. Annex 15: Validation master plan design qualification, installation and operational qualification, non-sterile process validation cleaning validation [en línea] < http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc99/gmpanx15_en.pdf > [consulta: 12 Noviembre 2014]

IX. ANEXOS

ANEXO N°1: Abreviaturas

ACC: Atributos Críticos de Calidad.

ANOVA: Acrónimo de “*ANalisy Of VAriance*” (análisis de varianza).

CR: Comprimido recubierto.

FMECA: (*Failure mode, effects and criticality analysis*) Análisis de modos de falla, efectos y criticidad. ⁽⁵⁾

FMEA: (*Failure mode and effects analysis*) Análisis de modos de falla y efectos. ⁽⁵⁾

GMP: (*Good Manufacturing Practice*) Buenas Prácticas de Manufactura, BPM.

HPLC: (*High performance liquid chromatography*) Cromatografía líquida de alta eficacia.

ISP: Instituto de Salud Pública de Chile

MMA: Método de manufactura.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCP: Parámetros críticos de Proceso.

PMV: Plan maestro de validación.

RSD: *Relative standard deviation* o desviación estándar relativa.

TOM: tiempo óptimo de mezclado.

ANEXO N°2: Análisis de Riesgo etapa Compresión

ANEXO N°3: Tratamiento de datos

ANEXO N°2:

ANÁLISIS DE RIESGO - COMPRESIÓN

Compresión	ATRIBUTO DE CALIDAD	Análisis riesgo Conceptual					CAUSA	FMECA				Resultado	Observaciones	Verificación en validación		
		Menor = 0		Mayor = 1 Crítico = 2				Límite Alerta	96					Parametro fijo: Valor		
		A	B	C	D	E		SEV	FREC	DET	RPN				Parametro variable: Rango	
		Resultado						Chequeo: Cumple condición								
PASO 8	UNIFORMIDAD DE PESO	1	2	0	1	2	CRITICO	HOMBRE	No sigue procedimiento.	8	2	2	32	NO CRITICO	Plan de capacitación y auditoría interna reduce criticidad.	
									Desviación no informada.	8	2	2	32	NO CRITICO	Plan de capacitación y auditoría interna reduce criticidad.	
		B.- Puede generar dosis subterapéuticas					MÁQUINA	Herramental defectuoso.	8	2	6	96	NO CRITICO	Plan preventivo mantenimiento matricerías (punzones)		
		E.- Incumplimiento de EPT.						Tabletera con variaciones de velocidad no controladas.	8	2	6	96	NO CRITICO	Equipo debe estar calificado		
								Plato rasador defectuoso.	8	2	4	64	NO CRITICO	Plan preventivo mantenimiento (o-ring)		
								Sensor defectuoso	8	2	4	64	NO CRITICO	Equipo debe estar calificado		
							Levas defectuosas	8	2	4	64	NO CRITICO	Equipo debe estar calificado			
							ENTORNO	Falla en equipos de aspiración localizada de polvo del proceso.	8	2	4	64	NO CRITICO	Sistema extracción de polvo se debe verificar previo inicio de compresión.		
								Condiciones ambientales para almacenaje granel polvo.	8	2	4	64	NO CRITICO	Condiciones ambientales de planta calificadas.		
							MATERIAL	Mezcla adherida a herramental.	8	1	4	32	NO CRITICO	Historial de producto no indica adherencia a punzones. Se verificará en proceso de validación.		
								Mal flujo de la mezcla.	8	2	4	64	NO CRITICO	Historial de producto no registra problemas de flujo. Se verificará en proceso de validación.		
								Desuniformidad en granulometría de la mezcla.	8	2	4	64	NO CRITICO	Historial de producto no registra problemas de flujo y desuniformidad de peso por esta causa. Se verificará en proceso de validación.		
								Cambio de proveedor de materias primas.	8	2	2	32	NO CRITICO	El cambio de materias primas considera una verificación previa de sus características e impacto en el producto.		
								Falta de especificaciones de MP apropiadas.	8	2	2	32	NO CRITICO	Las especificaciones definidas para las materias primas están definidas de acuerdo a su funcionalidad en la fórmula y se contralan en cada lote.		
							MÉTODO	Método de manufactura no vigente, no autorizado.	10	2	3	60	NO CRITICO	Plan de inspección de procesos y actualización de MMA.		
								Método de manufactura no corresponde al proceso.	10	3	3	90	NO CRITICO	Plan de inspección de procesos y actualización de MMA.		
								Planilla de control de peso con parámetros erróneos.	10	2	3	60	NO CRITICO	Plan de inspección de procesos y actualización de MMA.		
								Periodicidad de controles no adecuada.	8	4	3	96	NO CRITICO	Frecuencia de muestreo definida permite controlar estrechamente el proceso.		
					Procedimiento poco claro para la medición.	8	2	4	64	NO CRITICO	Cubierto con programa de capacitación.					

ANALISIS DE RIESGO - COMPRESIÓN

Compresión	ATRIBUTO DE CALIDAD	Análisis riesgo Conceptual					CAUSA	FMECA				Resultado	Observaciones	Verificación en validación		
		Menor = 0 Mayor = 1 Crítico = 2						SEV	FREC	DET	RPN			Parametro fijo: Valor		
		A	B	C	D	E									Resultado	
														Parametro variable: Rango		
									Chequeo: Cumple condición							
PASO 8	UNIFORMIDAD DE PESO						Malla Molienda seca	9	2	6	108	CRITICO	Tamaño de granulo puede afectar al flujo y por ende a la variación de peso. Proceso no se encuentra validado por lo que resulta crítica su verificación.	Malla		
							Velocidad Molienda seca	9	2	6	108	CRITICO		Velocidad		
							Posición cuchillos/martillo en molienda seca	9	2	6	108	CRITICO		___ adelante		
							Tiempo mezclado gránulo seco molido	9	2	6	108	CRITICO		___ minutos		
							Velocidad mezclado gránulo seco molido	9	2	6	108	CRITICO		___ rpm		
							Tiempo mezclado Desintegrante #2, Diluyente #2, Aglutinante #2	9	2	6	108	CRITICO		___ minutos		
							Velocidad mezclado Desintegrante #2, Diluyente #2, Aglutinante #2	9	2	6	108	CRITICO		___ rpm		
							Tiempo de mezclado Lubricante #1	9	2	6	108	CRITICO		___ minutos		
							Velocidad de mezclado Lubricante #1	9	2	6	108	CRITICO		___ rpm		
							Tiempo mezclado Lubricante #2	9	2	6	108	CRITICO		___ minutos		
							Velocidad mezclado Lubricante #2	9	2	6	108	CRITICO		___ rpm		
							Velocidad de compresión	9	2	6	108	CRITICO		___ rpm		
							Ajuste de dureza	9	2	6	108	CRITICO		___		
							Ajuste de peso	9	2	6	108	CRITICO		___		
					Velocidad cargadora	9	2	6	108	CRITICO	___					
PASO 8	DISOLUCIÓN	1	2	2	2	2	CRITICO	HOMBRE	No sigue procedimiento de fabricación.	10	2	2	40	NO CRITICO	Plan de capacitación y auditoría interna reduce criticidad.	
							No registra dureza o desintegración fuera de rango		10	2	2	40	NO CRITICO	Plan de capacitación y auditoría interna reduce criticidad.		
		B.- Puede generar dosis subterapeuticas					MÁQUINA	Descalibración de equipo (peso)	10	1	4	40	NO CRITICO	Equipo debe estar calificado.		
							MATERIAL	Gránulo con mal flujo (variación de dureza)	10	2	4	80	NO CRITICO	Históricamente no presenta problemas de mal flujo. Se debe verificar en validación.		
							METODO	Sobreamasado					CRITICO	No se debería sobreamasado con los parámetros definidos pero no está verificado. Se comprueba con validación.	Parámetros de granulación a controlar según análisis de riesgo Paso 3	
								Excesivo tiempo de lubricación						CRITICO	Existe reporte de tiempo y velocidad de mezclado. Resulta crítico al no estar validado.	Parámetros de lubricación a controlar según análisis de riesgo Paso 7
								Velocidad de compresión	9	2	6	108	CRITICO		___ rpm	
								Ajuste de dureza	9	2	6	108	CRITICO		___	
							Ajuste de peso	9	2	6	108	CRITICO		___		
							Velocidad cargadora	9	2	6	108	CRITICO		___		

ANÁLISIS DE RIESGO - COMPRESIÓN

Compresión	ATRIBUTO DE CALIDAD	Análisis riesgo Conceptual					CAUSA	FMECA				Resultado	Observaciones	Verificación en validación		
		Menor = 0 Mayor = 1 Crítico = 2						Límite Alerta	96					Parametro fijo: Valor		
		A	B	C	D	E		SEV	FREC	DET	RPN			Parametro variable: Rango		
		Resultado												Chequeo: Cumple condición		
PASO 8	DUREZA	0	2	2	2	2	CRITICO	HOMBRE	No registra valores de dureza	10	2	2	40	NO CRITICO	Plan de capacitación y auditoría interna reduce criticidad.	
									No respeta rangos definidos	10	2	2	40	NO CRITICO	Plan de capacitación y auditoría interna reduce criticidad.	
								MÁQUINA	Tabletera con variaciones de fuerza de compresión no controladas.	8	2	3	48	NO CRITICO	Equipo debe estar calificado.	
									Punzones con diferencias de dimensiones	8	2	3	48	NO CRITICO	Plan preventivo mantenimiento matricerías.	
								ENTORNO	Humedad ambiental que afecte flujo y compresibilidad	8	2	3	48	NO CRITICO	Humedad ambiental controlada por sistema.	
								MATERIAL	Mal flujo de la mezcla, variabilidad de peso y dureza.	8	6	3	144	CRITICO	En validación de proceso se controlará parámetros de fabricación para asegurar la obtención de flujo adecuado.	
								MÉTODO	Rangos de dureza erróneos	10	2	2	40	NO CRITICO	Actualización de registro de fabricación.	
									Parámetros de fabricación					CRITICO	Parámetros de medida de fabricación que afectan a la dureza están dados por los que influyen en la uniformidad de peso.	Parámetros a controlar según análisis de riesgo. Paso 3, 4, 5, 6 y 7
									Velocidad de compresión	9	2	6	108	CRITICO	Puede afectar en variabilidad, de peso, dureza y desintegración. Estos parámetros resultan críticos ya que el proceso no está validado. Verificar según parámetros definidos en proceso de escalamiento.	Según método de manufactura
									Ajuste de dureza	9	2	6	108	CRITICO		
						Ajuste de peso	9	2	6	108	CRITICO					
							Velocidad cargadora	9	2	6	108	CRITICO				
PASO 8	Desintegración	0	2	2	2	2	CRITICO	HOMBRE	No registra / no mide valor de desintegración	10	2	3	60	NO CRITICO	Plan de capacitación y auditoría interna reduce criticidad.	
									No respeta rangos definidos	10	2	3	60	NO CRITICO	Plan de capacitación y auditoría interna reduce criticidad.	
								MÁQUINA	Falta capacitación en medición de desintegración	10	2	4	80	NO CRITICO	Plan de capacitación y auditoría interna reduce criticidad.	
									No sigue procedimiento de fabricación (tiempos de mezclado o lubricación)	10	2	3	60	NO CRITICO	Plan de capacitación y auditoría interna reduce criticidad.	
								MATERIAL	Cambios de fuerza de compresión o peso no controlados	10	2	3	60	NO CRITICO	Se detecta en forma indirecta por control de proceso. Tabletera debe estar calificada.	
									Punzones con diferencias de dimensiones	8	2	3	48	NO CRITICO	Plan preventivo mantenimiento matricerías. Diferencias de peso y dureza pueden llevar a una alteración de la desintegración.	
								MATERIAL	Desuniformidad de mezcla (desintegrante)	10	2	4	80	NO CRITICO	Existe control con reporte de mezclado.	
									Parámetros de fabricación					CRITICO	Parámetros de medida de fabricación que afectan a la desintegración están dados por los que influyen en la uniformidad de peso, por lo que se deben considerar los mismos.	Parámetros a controlar según análisis de riesgo. Paso 3, 4, 5, 6 y 7
							Parámetros de compresión	9	6	3	162	CRITICO	Parámetros de medida de compresión que afectan a la desintegración están directamente relacionados con los que afectan a la uniformidad de peso, por lo que se deben considerar los mismos.	Según método de manufactura		

ANALISIS DE RIESGO - COMPRESIÓN

COMPRESIÓN N	ATRIBUTO DE CALIDAD	Análisis riesgo Conceptual					CAUSA	FMECA				Resultado	Observaciones	Verificación en validación
		Menor = 0 Mayor = 1 Crítico = 2						Limite Alerta	96					Parametro fijo: Valor
		A	B	C	D	E		SEV	FREC	DET	RPN			
PASO 8	Altura	0	0	0	0	1	NO CRITICO				0	NO CRITICO	Se caracterizará atributo en proceso validación.	Chequeo: Cumple condición

ANALISIS DE RIESGO - COMPRESIÓN

COMPRESIÓN N	ATRIBUTO DE CALIDAD	Análisis riesgo Conceptual					CAUSA	FMECA				Resultado	Observaciones	Verificación en validación	
		Menor = 0 Mayor = 1 Crítico = 2						Limite Alerta	96					Parametro fijo: Valor	
		A	B	C	D	E		SEV	FREC	DET	RPN				Parametro variable: Rango
PASO 8	Aspecto	1	0	0	0	1	NO CRITICO						Se caracterizará atributo en proceso validación.	Chequeo: Cumple condición	
PASO 8	Friabilidad	E.- Incumplimiento de EPT.					HOMBRE	No registra / no mide valor de friabilidad	8	2	3	48	NO CRITICO	Cubierto con programa de capacitación.	Parámetros a controlar según análisis de riesgo Paso 3, 4, 5, 6, 7
		No respeta rangos definidos	8	2	3	48		NO CRITICO	Cubierto con programa de capacitación .						
		Falta capacitación en medición de friabilidad	8	2	4	64		NO CRITICO	Cubierto con programa de capacitación.						
		MÁQUINA	Cambios de fuerza de compresión o peso no controlados	8	2	3	48	NO CRITICO	Equipo debe estar calificado.						
			Punzones con diferencias de dimensiones	8	2	3	48	NO CRITICO	Plan preventivo mantención matricerías. Diferencias de peso y dureza pueden llevar a una alteración de la friabilidad.						
		MATERIAL	Material con mal flujo que afecte el peso	8	2	4	64	NO CRITICO	En validación de proceso se controlará parámetros de fabricación para asegurar la obtención de flujo adecuado.						
			Material con mala compactación	8	2	4	64	NO CRITICO	En validación de proceso se controlará parámetros de fabricación para asegurar la obtención de compactación adecuada.						
		METODO	Rangos de Friabilidad erróneos en MMA	8	2	4	64	NO CRITICO	Plan de inspección de procesos y actualización de MMA. MMA se actualizará para validación.						
			Parámetros de fabricación					CRITICO	Parámetros de medida de fabricación que afectan a la friabilidad están dados por los que influyen en la uniformidad de peso , por lo que se deben considerar los mismos.						
Parámetros de compresión	9		6	3	162	CRITICO	Puede afectar variabilidad de peso, dureza y desintegración. Estos parámetros resultan críticos ya que el proceso no está validado.								

ANÁLISIS DE RIESGO - COMPRESIÓN

Compresión	ATRIBUTO DE CALIDAD	Análisis riesgo Conceptual					CAUSA	FMECA				Resultado	Observaciones	Verificación en validación		
		Menor = 0		Mayor = 1				Límite Alerta	96					Parametro fijo: Valor		
		A	B	C	D	E				Resultado	SEV				FREC	DET
PASO 8	VALORACIÓN	1	2	2	2	2	CRITICO	HOMBRE	Falta de capacitación	10	2	4	80	NO CRITICO	Plan de capacitación y auditoría interna reduce criticidad.	
							No sigue procedimiento.		10	2	4	80	NO CRITICO			
							Desviación no informada.		10	2	4	80	NO CRITICO			
							MÁQUINA	Mal armado que influya variabilidad de peso	10	2	3	60	NO CRITICO	Plan de capacitación y auditoría interna reduce criticidad.		
							MATERIAL	Material con mal flujo que afecte el peso	10	2	10	200	NO CRITICO	En validación de proceso se controlará parámetros de fabricación para asegurar la obtención de flujo adecuado.		
					MÉTODO	Parámetros de Compresión	9	6	3	162	CRITICO	Parámetros de compresión que afectan a la valoración, son los mismos que pueden afectar en la uniformidad de peso.				

