

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



DESARROLLO DE UN PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN PARA LA TABLETEADORA
ROTATIVA RTP10i MEDIANTE LA COMPRESIÓN DE UN PLACEBO FABRICADO POR
EL MÉTODO DE GRANULACIÓN HÚMEDA

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DE PASANTÍA DE INVESTIGACIÓN

PRESENTADO POR

RONALD OSWALDO ABARCA PANAMEÑO

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIADO EN QUÍMICA Y FARMACIA

ABRIL 2025

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

LICENCIADO PEDRO ROSALÍO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANA

MAESTRA NANCY ZULEYMA GONZÁLEZ SOSA

SECRETARIA

LICENCIADA EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION GENERAL DE PROCESO DE GRADO

MAESTRA DIRECTORA GENERAL (AD-HONOREM)

KATIA LISSETTE MARTÍNEZ DE PALACIOS

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

INVESTIGADOR TITULAR

MAESTRO JUAN PABLO SÁNCHEZ PÉREZ

TRIBUNAL EVALUADOR

ASESORES DE ÁREA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, COSMÉTICOS, VETERINARIA Y
PRODUCTOS A FINES

LICENCIADO MOISES ATONALT GUERRA AVILÉS

LICENCIADO MIGUEL ANGEL PORTILLO PORTILLO

INVESTIGADOR ASOCIADO

MAESTRO ROBERTO EDUARDO GARCÍA ERAZO

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar el presente trabajo quiero agradecer primeramente a Dios que ha sido pilar fundamental en el apoyo y fortaleza espiritual.

A mis padres por su incondicional apoyo moral y económico para poder culminar mi carrera estando pendientes en todo momento de mi vida profesional y personal.

A mi Novia que con mucho amor me ha apoyado en los momentos más cruciales de la finalización de mi carrera y de este trabajo, motivándome siempre a seguir adelante en mi vida personal y profesional.

A mis abuelos que con sus sabias palabras que han guiado en toda mi vida personal y profesional.

A mis amigos que siempre me han apoyado con sus palabras de aliento y favores que les agradezco eternamente.

A los docentes de la cátedra de Tecnología Farmacéutica que con mucha vocación me apoyaron, en especial al maestro Roberto Eduardo García Erazo quien me acompañó arduamente guiándome en el desarrollo de este trabajo.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo y la culminación de mi carrera a mi amada abuela María Ester Molina de Panameño y a mis padres Noel Abarca Leiva y Doribel Panameño de Abarca.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS

RESUMEN

CAPÍTULO I

1.0 INTRODUCCIÓN 15

CAPÍTULO II 16

2.0 OBJETIVOS 17

2.1 Objetivo general 17

2.2 Objetivos específicos 17

CAPÍTULO III 18

3.0 MARCO TEÓRICO 19

3.1 Validación y calificación 19

3.1.1 Validación 19

3.1.2 Calificación 19

3.1.3 Validación y calificación en la industria farmacéutica ³. 19

3.1.4 Calificación de equipos 20

3.1.4.1 Propósito de la calificación 20

3.1.5 Etapas de la calificación 20

3.1.5.1 Calificación de diseño 21

3.1.5.2 Calificación de instalación 22

3.1.5.3 Calificación de operación 22

3.1.5.4 Calificación de desempeño 22

3.1.5.5 Manejo de documentación 23

3.2 Tableteadora 23

3.2.1 Clasificación 23

3.2.2 Componentes fundamentales en una tableteadora 23

3.3 Tableteadora rotativa RTP10i 24

3.4 Comprimidos 24

3.5 Preformulación 25

3.5.1 Pruebas reológicas 25

3.5.1.1 Ángulo de reposo 25

3.5.1.2 Densidad aparente 27

3.5.1.3 Densidad compactada 27

3.5.1.4 Índice de compresibilidad y el índice de Hausner 28

3.5.1.5 Determinación de humedad 28

3.6 Controles en proceso 29

3.6.1 Variación de peso	29
3.6.2 Friabilidad	29
3.6.3 Dureza	30
3.6.4 Dimensiones	30
3.6.5 Desintegración	30
3.7 Excipientes de comprimidos	31
3.7.1 Lactosa	31
3.7.2 Almidón	31
3.7.3 PVP k30	32
3.7.4 Croscarmellosa sódica	32
3.7.5 Talco	33
3.7.6 Dióxido de silicio coloidal	33
3.7.7 Estearato de magnesio	33
CAPÍTULO IV	34
4.0 DISEÑO METODOLÓGICO	35
4.1 TIPO DE ESTUDIO	35
4.2 INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA	35
4.3 PARTE EXPERIMENTAL	36
4.3.1 Propuesta de formulaciones:	37
4.3.2 Caracterización de mezcla de materia prima antes y después de granular	38
4.3.2.1 Obtención de premezcla de materia prima para caracterización	39
4.3.3 Pruebas reológicas a premezcla de materia prima	39
4.3.3.1 Ángulo de reposo y velocidad de flujo	39
4.3.3.2 Densidad aparente	40
4.3.3.3 Densidad compactada	41
4.3.3.4 Índice de compresibilidad e Índice de Hausner	42
4.3.4 Fabricación del gránulo por vía húmeda	42
4.3.5 Determinación de humedad del gránulo	43
4.3.6 Pruebas reológicas del gránulo	44
4.3.7 Elección de fórmula para ensayos de compresión	44
4.3.8 Compresión del granulado	44
4.3.9 Controles de calidad en proceso	45

4.3.9.1 Uniformidad de masa	45
4.3.9.2 Dimensiones (espesor y diámetro)	45
4.3.9.3 Friabilidad	45
4.3.9.4 Dureza	46
4.3.9.5 Desintegración	46
CAPÍTULO V	47
5.0 PRODUCTO FINAL	48
5.1 RESULTADOS DE PRUEBAS REOLÓGICAS	48
5.1.1 Ángulo de reposo y velocidad de flujo	48
5.1.2 Densidad aparente y compactada	49
5.1.3 Índice de compresibilidad e índice de Hausner	49
5.2 FORMULACIÓN DE UN PLACEBO FABRICADO POR MÉTODO DE GRANULACIÓN HÚMEDA	50
5.3 RESULTADO DE PRUEBAS DE CONTROLES EN PROCESO	51
5.3.1 Variación de peso	51
5.3.2 Dimensiones de tabletas	53
5.3.3 Resultados de prueba de dureza	57
5.3.4 Pruebas de friabilidad	58
5.3.5 Pruebas de desintegración	59
5.4 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA TABLETEADORA ROTATIVA RTP 10	61
5.4.1 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DISEÑO	61
5.4.2 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	65
5.4.3 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN	70
5.4.4 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO	75
CAPÍTULO VI	87
6.0 CONCLUSIONES	88
CAPÍTULO VII	89
7.0 RECOMENDACIONES	90
8.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
ANEXOS	95

ÍNDICES ESPECÍFICOS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N.º		Pág. N.º
1	Etapas de la calificación	21
2	Ángulo de reposo	26
3	Diagrama general para calificación de desempeño	37

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N.º		Pág. N.º
1	Clasificación de tabletas según su aplicación	24
2	Propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo	26
3	Escala de fluidez	29
4	Porcentaje de diferencia según peso de tableta	30
5	Concentraciones de uso para almidón	32
6	Concentraciones de uso para PVP K30	33
7	Concentraciones de uso para croscarmellosa sódica	33
8	Concentraciones de uso para Talco	33

9	Fórmula F01EG	38
10	Fórmula F02EG	38
11	Fórmula F03EG	39
12	Peso de tableta según diámetro de punzón	45
13	Resultados ángulo de reposo y velocidad de flujo de las 3 propuestas de formulación antes y después de granular y lubricar	49
14	Densidad aparente y compactada de antes y después de granular y lubricar	50
15	Índice de compresibilidad e índice de Hausner antes y después de granular y lubricar	50
16	Propuesta de formulaciones	51
17	Humedad del granulado de la fórmula F03EG	52
18	Resultado de pesos individuales de las tabletas del muestreo inicial, medio y final con cada punzón	52
19	Medidas en milímetros de diámetro y espesor de tabletas fabricadas con punzón de 6 mm de diámetro	53
20	Medidas en milímetros de diámetro y espesor de tabletas fabricadas con punzón de 9 mm de diámetro	55
21	Medidas en milímetros de diámetro y espesor de tabletas fabricadas con punzón de 12 mm de diámetro	56
22	Dureza de los comprimidos según cada medida de punzón	57

23	Resultados de prueba de friabilidad	58
24	Resultados de prueba de desintegración	59

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N.º		Pág. N.º
1	Tabla resumen de PEOs de la tableteadora	95
2	Tabla resumen de parámetros de cuadráje	95
3	Constancia de mantenimiento	96
4	Friabilizador	97
5	Durómetro digital para pruebas de dureza	97
6	Pie de Rey para medir dimensiones	98
7	Granulado húmedo en bandejas para llevarlo a secar	98
8	Tableteadora rotativa RTP 10i	99

ABREVIATURAS

RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano

DQ: Calificación de diseño

IQ: Calificación de instalación

OQ: Calificación de operación

PQ: Calificación de desempeño

PVP: Polivinilpirrolidona

PEO: Procedimiento Estándar de Operación

RESUMEN

El presente trabajo aborda la necesidad de que los equipos dentro de un laboratorio cuenten con un protocolo de calificación siendo esta una etapa importante dentro del proceso de validación, en vista de esto se desarrolla un protocolo de calificación de una tableteadora rotativa de modelo RTP 10i que se encuentra en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, en el cual se realizaron pruebas de reología a un granulado placebo fabricado por el método de granulación húmeda con la finalidad de establecer cuál de las 3 propuestas de formulación cumplía con las mejores propiedades de flujo para realizar los ensayos de compresión y sus respectivos controles en proceso en los tiempo de muestreo que fueron establecidos para los 3 tipos de punzones del equipo, obteniendo los resultados que pudieran comprobar que la tableteadora funciona de manera correcta. Por lo cual de manera general se pudo demostrar que el equipo mantuvo los parámetros de producción en los rangos y límites establecidos garantizando así, el buen funcionamiento y desempeño del equipo, por lo cual será de mucho impacto ya que este insumo servirá de base para futuras investigaciones para la incorporación de principios activos como parte del desarrollo de formas farmacéuticas comprimidas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

CAPÍTULO I

1.0 INTRODUCCIÓN

En cualquier laboratorio farmacéutico es importante que todos sus equipos funcionen de manera correcta y que sea comprobable el rendimiento de su funcionamiento es por ello que existen documentos que sirven de herramientas para verificarlo como lo es la calificación de los equipos, para lo cual se deben seguir ciertos pasos en el proceso de calificación y es ahí donde es necesario contar con protocolos de calificación. En el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador se cuentan con equipos para el desarrollo de prácticas de laboratorio que enriquecen los conocimientos teóricos y prácticos de los estudiantes que cursan la asignatura, así como también colaboraciones con las asignaturas que requieran apoyo por parte de este. Este laboratorio cuenta con una tableteadora rotativa, a la cual durante el desarrollo de esta investigación en el periodo que comprende de julio del 2024 a febrero del 2025 se llevó a cabo la recopilación de toda la documentación en cuanto a manual de funcionamiento, procedimiento de uso y mantenimiento, especificaciones, entre otras, así como también se realizaron diferentes pruebas con la finalidad de elaborar el protocolo de calificación.

CAPÍTULO II

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

2.1.1 Elaboración del protocolo de calificación de desempeño para la tableteadora RTP10i mediante la compresión de un placebo fabricado utilizando el método de granulación húmeda.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Determinación de los parámetros reológicos de los polvos de la formulación.

2.2.2 Formulación de un placebo por método de granulación húmeda.

2.2.3 Definir y elaborar las pruebas de controles en proceso de los comprimidos.

2.2.4 Entregar el protocolo de calificación de la tableteadora RTP10i.

CAPÍTULO III

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Validación y calificación

Los conceptos de validación y calificación son complementarios entre sí de tal manera que la calificación es una parte esencial del proceso de validación, pero, la calificación por sí sola no constituye el proceso completo de validación¹.

3.1.1 Validación

La validación establece la evidencia documentada de que un sistema cumple constantemente con las especificaciones y atributos de calidad que han sido predeterminados²

3.1.2 Calificación

La calificación se enfoca en documentar que cualquier instalación, sistema o equipo están correctamente instalados y funcionan de la manera que se espera según sus especificaciones y se obtienen los resultados deseados de manera constante².

3.1.3 Validación y calificación en la industria farmacéutica³.

La industria farmacéutica debe cumplir con altos estándares de calidad de sus productos y para asegurar su cumplimiento se debe evidenciar con su respectiva documentación de validación y calificación. Para la región centroamericana existen los Reglamentos Técnicos Centroamericanos (RTCA) que específicamente en el RTCA 11.03.42:07 para las buenas prácticas de manufactura donde se detalla que se debe realizar y documentar las calificaciones y validaciones de:

- Equipos de producción y control de calidad
- Métodos analíticos
- Procesos de producción de no estériles
- Procesos de producción de estériles
- Procedimientos de limpieza

- Sistemas de agua
- Sistemas de aire
- Sistemas de vapor (Calderas, marmitas y otros)
- Instalaciones
- Sistemas informáticos, cuando aplique

3.1.4 Calificación de equipos

La calificación implica la prevención de problemas, seguridad, organización y disminución de gastos por reparaciones, así como la confiabilidad de las mediciones, el funcionamiento óptimo con los parámetros que se esperan de los equipos ya que estos influyen directamente en la calidad de los medicamentos que se producen, es por ello que se debe contar con la calificación de equipos ya existentes (heredados) y nuevos. Para llevar a cabo la calificación de equipos se requiere realizar ensayos para verificar que se cumplan con los parámetros deseados tanto de diseño, instalación, operación y desempeño ⁴.

3.1.4.1 Propósito de la calificación

Si bien es cierto es un requisito legal que los laboratorios farmacéuticos deben de cumplir, pero la finalidad va más allá, se busca fabricar la mejor calidad en medicamentos asegurando que cada lote que se produzca del mismo fármaco posea las mismas propiedades y que cumplan los mismos parámetros de manera que sea reproducible lote tras lote. Además una vez se tengan calificados los equipos esta evidencia documental es de mucha utilidad para futuros proyectos o nuevas formulaciones teniendo la certeza que el equipo se desempeña de manera correcta ⁵.

3.1.5 Etapas de la calificación

En el proceso de validación y calificación es importante seguir el orden de cada etapa ya que cada una se encuentra interrelacionada de manera tal que se lleve una secuencia lógica ordenada y progresiva desde el diseño, instalación, operación y finalmente el desempeño. Ver figura 1

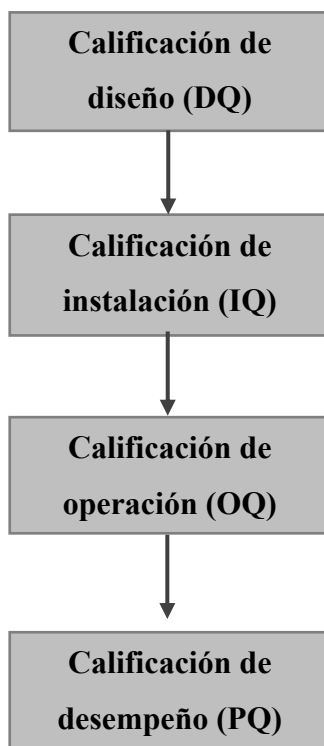


Figura N°1 Etapas de la calificación

Fuente: Elaboración propia

3.1.5.1 Calificación de diseño

Siendo la primera etapa se debe comprobar de forma documentada que el diseño del equipo y las instalaciones sean convenientes para la finalidad del proyecto, por lo tanto, se debe de verificar que las especificaciones, diagramas de diseño y planos cumplan con lo requerido⁶. En esta etapa se debe de revisar los documentos administrativos, técnicos, especificaciones funcionales, requerimientos del usuario, especificaciones del diseño.

- Requerimientos de usuario: Se detallan las especificaciones con las que se desea que el equipo cumpla entre ellas las dimensiones, interface de trabajo, alarmas, piezas, entre otras.
- Especificaciones de diseño: Se establecen las características relacionadas al diseño del equipo y pueden contenerse en el manual, ficha técnica, diagramas.
- Documentación administrativa: Pueden ser órdenes de compra, facturas, documentación de donaciones.
- Documentación técnica: Es un registro de toda la documentación con la que cuenta el equipo, desde diagramas, manuales, fichas técnicas, entre otros⁷.

Una vez que se realice la calificación de diseño se puede proceder a la calificación de instalación, es importante llevar un orden para cada etapa.

3.1.5.2 Calificación de instalación

Es la evidencia documental de que todos los equipos e instalaciones que se utilizaran en todo el proceso de producción estén instalados adecuadamente, cada área y equipo identificado según corresponda, se verifica su ubicación, instalaciones de servicios auxiliares, la energía eléctrica y la seguridad para el operador⁶.

Entre las actividades y documentación asociada a la calificación de instalación se tiene:

- Descripción del instrumento o el conjunto de sus componentes donde se incluya el fabricante, modelo, número de serie, información del software y su ubicación de ser necesario utilizar diagrama de flujo.
- Entrega del instrumento: Asegurarse que el equipo, el software, los manuales los suministros y cualquier otro accesorio se entreguen en buen estado.
- Entorno: verificar que el lugar donde sea instalado cumpla con las condiciones necesarias especificadas por el fabricante.
- Montaje e instalación: la instalación del equipo debe ser hecha por personal calificado
- Verificación de la instalación: El personal calificado debe realizar las pruebas iniciales correspondientes para verificar que el equipo funciona⁸.

3.1.5.3 Calificación de operación

Es la etapa en la que se comprueba el funcionamiento de todos los parámetros de operación en las que se incluyen todas las partes móviles y software del equipo a través de pruebas según corresponda⁶.

3.1.5.4 Calificación de desempeño

En esta etapa del proceso se realiza un conjunto de pruebas que a través de la puesta en marcha del equipo se pretende demostrar que cumple con los parámetros a los que fue diseñado y que fabrica de forma efectiva y estable productos que cumplen con los parámetros determinados⁶ de forma consistente por periodos prolongados⁹.

3.1.5.5 Manejo de documentación

Toda la documentación que sea generada durante el proceso de calificación debe ser almacenado en un lugar claramente definido, para facilitar la rápida recuperación y trazabilidad de todos los documentos pertenecientes a los equipos a lo largo de su uso ¹.

3.2 Tableteadora

Las tableteadoras son equipos que se encargan de realizar la compresión de la mezcla de materia prima en forma de polvo, a través de dos punzones, cuando la mezcla de polvos llega desde la tolva hasta la matriz el punzón superior se encarga de bajar y el inferior de subir a manera de realizar la compresión en la cavidad de la matriz ¹⁰.

3.2.1 Clasificación

Generalmente se clasifican en monopunzónicas y rotativas, las primeras cuentan solo con un juego de punzones y matriz por lo que en cada ciclo de compresión se produce una tableta. Por otra parte, las tableteadoras rotativas cuentan con una sola tolva que alimenta todas las matrices de cada juego de punzones ubicados en una platina de forma circular de tal forma que por cada ciclo de compresión se producen tantas tabletas como la cantidad de juego de punzones y matrices con las que cuenta el equipo ¹¹.

3.2.2 Componentes fundamentales en una tableteadora

- Platina: En ella se encuentra la matriz que acompaña el juego de punzones
- Punzones: Son los encargados de realizar la compresión mediante movimientos verticales en dirección opuesta de forma que el punzón superior y el inferior se encuentren en la cavidad de la matriz ¹².
- Punzón inferior: La parte superior de este punzón realiza su recorrido en la matriz y en el proceso de compactación es el responsable del tamaño y el peso de la tableta.
- Punzón superior: Es el encargado de penetrar en la matriz y ejerce presión sobre el polvo es el responsable de la dureza del comprimido.

- Tolva de alimentación: en ella se agrega la mezcla de materia prima y se encarga de hacerla llegar a la matriz¹³.

3.3 Tableteadora rotativa RTP10i

En el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador se cuenta con una tableteadora rotativa RTP10i, entre sus características destaca un motor rápido de 2.2 kW y una platina circular con 10 estaciones de punzones y matrices que permiten la capacidad de producción de hasta 12,000 tabletas por hora.

3.4 Comprimidos

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas no estériles de dosificación unitarias que se producen mediante la compresión mecánica de una mezcla de materia prima que normalmente contienen excipientes y principio activo, en el caso que no posea principio activo se considera un placebo¹⁴. Pueden variar en cuanto a su forma, tamaño y peso, tradicionalmente se conocen formas cilíndricas o redondas, pero también hay formas convexas, con caras planas, entre otras, su tamaño y peso dependen de cada formulación según el tipo y aplicación, las cantidades de materia prima que se desee en cada tableta, entre otros factores¹⁵.

Tabla N.º 1 Clasificación de tabletas según su aplicación¹⁵.

COMPRIMIDOS ORALES PARA INGESTIÓN
Convencionales
Masticables
Multicapa
Recubiertos
COMPRIMIDOS QUE SE MANTIENEN EN LA CAVIDAD ORAL
Bucales
Sublinguales
COMPRIMIDOS ADMINISTRADOS POR OTRAS VÍAS
Vaginales

Continuación Tabla N.º 1 Clasificación de tabletas según su aplicación ¹⁵.

COMPRIMIDOS DESTINADOS A DISPERSARSE ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN

Efervescentes

Solubles

Dispersables

3.5 Preformulación

La Preformulación es necesaria para determinar el perfil ideal del conjunto de materia prima que se pretende utilizar, para el caso de formulaciones de comprimidos se desea la mejor fluidez posible de la mezcla de materia prima. Al ser componentes pulverulentos sus propiedades de flujo son afectadas cuando hay cambios de tamaño de partículas, densidad, forma, cargas electrostáticas y humedad absorbida, factores que pueden surgir en la etapa de formulación o en el proceso de producción. Los estudios de fluidez en la etapa de preformulación permiten conocer el comportamiento de sus propiedades en medida se van incorporando más componentes a la fórmula o si se cambian sus porcentajes dentro de ella a esto se le conoce como pruebas reológicas ¹⁶.

3.5.1 Pruebas reológicas

Las pruebas reológicas son parte de la Preformulación para determinar las propiedades de flujo de la mezcla de materia prima y la humedad del granulo cuando se trata de materia prima granulada por vía húmeda para comprimir

3.5.1.1 Ángulo de reposo

Es utilizado para determinar la fluidez de la materia prima sólida, propiedad directamente relacionada con la fricción entre las partículas y que tanta resistencia al movimiento hay entre ellas. El Ángulo de reposo se define como el ángulo tridimensional constante con respecto a la base de adopta un montículo de material en forma de cono ⁸. El aparato utilizado es un embudo de vidrio para polvos, a través de él se hace pasar la materia prima con una muestra de 50 gramos ¹⁷.

El ángulo de reposo se calculó con la siguiente fórmula:

$$\alpha = \tan^{-1}\left(\frac{h}{r}\right)$$

Ecuación N° 1 Ángulo de reposo ¹.

Donde:

a: Angulo

h: altura

r. radio

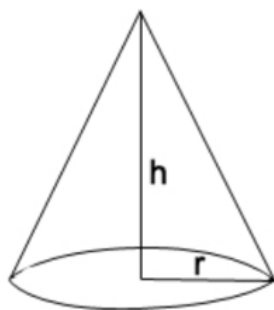


Figura N.º 2 Ángulo de reposo ¹.

Tabla N.º 2 Propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo ⁸.

Propiedades de flujo	Ángulo de reposo (°C)
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Adecuado-no se necesita ayuda	36-40
Aceptable-puede demorarse	41-45
Pobre-es necesario agitar o someter a vibración	46-55
Muy pobre	56-65
Extremadamente pobre	>66

La tabla N.º 2 presenta las propiedades de flujo con la que se clasifica la materia prima solida de las formulaciones acorde al ángulo de reposo que presente y da referencia si es aceptable o no para fines de fabricación.

3.5.1.2 Densidad aparente

La densidad aparente tiene como unidades g/ml, su determinación requiere un proceso cuidadoso debido al método que se utiliza, la más mínima perturbación de movimiento provoca cierta compactación en el polvo es por ello su difícil reproducibilidad por lo que es importante describir detalladamente cómo se determina, generalmente se mide el volumen de la materia prima de peso conocido en una probeta ⁸.

$$\rho_a = \frac{m}{V_a}$$

Ecuación N.º 2 Densidad aparente

ρ_a : Densidad aparente

m: Masa en gramos

V_a : Volumen aparente en mL

3.5.1.3 Densidad compactada

La densidad compactada es una densidad aparente aumentada, la cual se obtiene de golpear mecánicamente el recipiente que contiene la materia prima provocando un efecto de asentamiento por lo que el volumen que ocupa en el recipiente disminuirá pero la masa sigue siendo la misma, luego de realizar el cálculo de densidad con la masa de la materia prima y el volumen asentado se obtiene la densidad compactada ⁸.

$$\rho_c = \frac{m}{V_c}$$

Ecuación N.º 3 Densidad compactada

ρ_c : Densidad compactada

m: Masa en gramos

V_c : Volumen compactado en mL

3.5.1.4 Índice de compresibilidad y el índice de Hausner

El índice de compresibilidad y el índice de Hausner se encuentran estrechamente relacionados al ser métodos rápidos, fáciles y simples para predecir las características de fluidez de los polvos. El índice de compresibilidad se ha propuesto como una medida indirecta de la densidad aparente, el tamaño y la forma, la superficie, el contenido de humedad y la cohesión de los materiales dado que todo ello puede afectar el índice de compresibilidad observado. El índice de compresibilidad y el índice de Hausner se determinan midiendo el volumen aparente y compactado ⁸.

$$\text{Índice de compresibilidad} = 100x \left[\frac{\text{Volumen aparente} - \text{Volumen compactado}}{\text{Volumen aparente}} \right]$$

Ecuación N.º 4 Índice de compresibilidad

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\text{Volumen aparente}}{\text{Volumen compactado}}$$

Ecuación N.º 5 Índice de Hausner

Tabla N.º 3 Escala de fluidez ⁸.

Índice de Compresibilidad (%)	Fluidez	Índice de Hausner
≤10	Excelente	1,00-1,11
11-15	Buena	1,12-1,18
16-20	Adecuada	1,19-1,25
21-25	Aceptable	1,26-1,34
26-31	Pobre	1,35-1,45
32-37	Muy pobre	1,46-1,59
>38	Extremadamente pobre	>1,60

3.5.1.5 Determinación de humedad

Al trabajar con materia prima sólida con el método de fabricación del gránulo por vía húmeda lleva un proceso en que se agrega agua para formar el gránulo, el cual se seca en una estufa por un tiempo definido, posteriormente es importante determinar el porcentaje de humedad que pueda contener

hasta este punto, la presencia de humedad puede afectar las propiedades de flujo aumentando la adhesión entre partículas. Existen algunos métodos para la determinación de agua entre los cuales están:

- Método volumétrico
- Método azeotrópico
- Método gravimétrico

En el método volumétrico se realiza una valoración donde puede utilizarse el quipo y reactivo de Karl Fischer por su practicidad. La determinación de agua por este método se basa en la reacción cuantitativa del agua con una solución anhidra de hidróxido de azufre y yodo en presencia de una solución amortiguadora que reacciona con los iones hidrógeno en cambio el método gravimétrico es una diferencia de pérdida por secado inducido por una fuente de calor⁸.

3.6 Controles en proceso

3.6.1 Variación de peso

Con la variación de peso se determina si los pesos de las tabletas tienen alguna variación con respecto al peso que debe de cumplir. Para esta prueba se toman los pesos individuales de 20 comprimidos para calcular el peso promedio. El criterio de aceptación es: Se acepta si no más de 2 tabletas salen del rango de tolerancia y que no estén fuera del doble del rango¹⁸.

Tabla N° 4 Porcentaje de diferencia según peso de tableta⁸

Peso promedio de tableta mg	Porcentaje de diferencia
130.0 o menos	10%
De 130 a 324	7.5%
Más de 324	5%

3.6.2 Friabilidad

La friabilidad es un parámetro de calidad que mide la capacidad de la tableta para resistir fuerzas mecánicas externas, se realiza con el equipo llamado friabilizador la prueba consta en introducir la

muestra de tabletas en el cilindro rotatorio del friabilizador a un tiempo y revoluciones predefinidas y determinar el grado de abrasión o desportilladuras de la superficie de la tableta. Se considera aceptable una pérdida máxima del 1%. La muestra a tomar depende del peso de la tableta si su peso es igual o menor a 650 mg se toma el equivalente más cercano a 6.5 g, si su peso es mayor a 650 mg se toma 10 tabletas enteras ⁸.

3.6.3 Dureza

La dureza de una tableta es la resistencia que posee a la ruptura causada por fuerzas externas en diversas situaciones incluyendo desde el empaclado, almacenamiento, distribución y la propia manipulación del usuario, por lo que debe de resistir a todos estos factores.

La prueba de dureza se realiza mediante un equipo normalmente llamado “Durómetro” que se encarga de medir la fuerza necesaria para romper la tableta generando una fuerza entre 2 platinas hasta lograr la ruptura, se considera que la fuerza de ruptura mínima para una tableta es de 3 kg de fuerza ¹⁹.

3.6.4 Dimensiones

La prueba de dimensiones sirve para asegurar la uniformidad de diámetro y espesor de las tabletas. Se determina tomando una muestra de 20 tabletas a las cuales se le mide el espesor y el diámetro de cada una con ayuda de un pie de rey, para luego calcular el promedio de 20. El criterio de aceptación de la prueba es que ninguna medida de espesor debe estar fuera del rango de más o menos 10% con respecto a la media y que ninguna medida de diámetro este fuera del más o menos 2% de la media del diámetro ¹⁹.

3.6.5 Desintegración

La prueba de desintegración es la determinación del tiempo necesario para que una forma farmacéutica sólida como lo son los comprimidos se desintegre mientras se encuentra sumergido en un medio específico y controlado colocado en un aparato llamado desintegrador. Esta prueba

ayuda a determinar el tiempo que tardaría en desintegrarse la tableta desde que ingresa por vía oral¹⁹. Si se excede el tiempo predefinido y 1 o 2 tabletas no se desintegraron, repetir el proceso con 12 tabletas adicionales. Y el requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 de un total de 18 tabletas⁸.

3.7 Excipientes de comprimidos

3.7.1 Lactosa

La lactosa en estado sólido se encuentra en diferentes formas isométricas dependiendo bajo qué condiciones de cristalización y secado se produce entre las cuales se encuentran la a-Lactosa monohidrato, b-Lactosa anhidra y la a-Lactosa anhidra. Se presenta en forma de partículas de polvo cristalino de blanco a blanquecino, es inodora y de sabor ligeramente dulce siendo la a-Lactosa un 20% más dulce que la sacarosa y la b-Lactosa es un 40% más dulce. Se puede utilizar en comprimidos fabricados por granulación húmeda ejerciendo función de diluyente.

3.7.2 Almidón

El almidón pregelatinizado es un polvo de color blanco a banco amarillento con una granulometría de gruesa a fina, inodoro con sabor característico leve. Se encuentra en maíz, papas, arroz, entre otros. Posee funciones en tabletas y capsulas como diluyente, desintegrante y aglutinante. Es por esta razón que el almidón es muy utilizado en formulaciones de formas farmacéuticas sólidas. Para formulaciones en las que el gránulo se fabrique por vía húmeda se puede utilizar almidón pregelatinizado con la ventaja que se pueden obtener mejores gránulos con características antes mencionadas que aporta el almidón.

Tabla N° 5 Concentraciones de uso para almidón²⁰.

USO	Concentración (%)
Diluyente (Cápsulas de gelatina dura)	5-75

Aglutinante (Compresión directa)	5-20
Aglutinante (Granulación húmeda)	5-10
Desintegrante	5-10

3.7.3 PVP k30

La Polivinilpirrolidona (PVP) es un polímero sintético, se presenta como un polvo fino de color blanco a blanco cremoso, inodoro con propiedad higroscópica, las povidonas con valores de “K” igual o menores de 30 se fabrican por secado por aspersión y se presentan en forma de esferas, las povidonas K-90 y superiores se fabrican pro secado en tambor y se presentan en forma de láminas. La povidona es muy utilizada en formulaciones de formas farmacéuticas de dosificación sólidas, en granulaciones por vía húmeda se utiliza como aglutinante.

Tabla N.º 6 Concentraciones de uso para PVP K30²⁰.

USO	Concentración (%)
Vehículo	10-25
Agente dispersante	Más de 5
En gotas oculares	2-10
Agente suspensor	Más de 5
Agente aglutinante, diluyente y recubridor en tabletas	0.5- 5

3.7.4 Croscarmellosa sódica

La croscarmellosa sódica es un polvo blanco o blanco grisáceo inodoro, en formulaciones farmacéuticas de vía oral como capsulas y comprimidos se utiliza como desintegrante tanto en compresión directa como en granulaciones por vía húmeda.

Tabla N.º 7 Concentraciones de uso para Croscarmellosa sódica²⁰.

USO	Concentración (%)
Desintegrante en capsulas	10-25
Desintegrante en tabletas	0.5-5.0

3.7.5 Talco

El talco es un polvo muy fino de color blanco a blanquecino, inodoro, impalpable, untuoso y cristalino es muy suave al tacto con la piel. Es muy utilizado en formulaciones de formas farmacéuticas solidas de vía de administración oral como lo son las tabletas o comprimidos, con la finalidad de aportar lubricación e impedir que la materia prima de adhiera a los equipos que se utilizan.

Tabla N° 8 Concentraciones de uso para Talco²⁰.

USO	Concentración (%)
Lubricante	1-10
Diluyente de tabletas y cápsulas	5.0-30

3.7.6 Dióxido de silicio coloidal

El dióxido de silicio coloidal es un tipo de sílice de tamaño de partícula de 15 nm, siendo un polvo ligero, suelto de color blanco azulado, inodoro, insípido y amorfo. Aporta propiedades deslizantes favoreciendo a la velocidad de flujo de la mezcla de materia prima, también es utilizado en comprimidos como desintegrante utilizado normalmente entre 0.1 a 0.5%²⁰.

3.7.7 Estearato de magnesio

El estearato de magnesio es un polvo fino de color blanco con leve olor a ácido esteárico y sabor característico, es grasoso al tacto y se adhiere fácilmente a la piel. Es muy utilizado en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas principalmente utilizado como lubricante en cápsulas y comprimidos a concentraciones entre 0.25% y 5.0% P/P.²⁰.

CAPÍTULO IV

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo de acuerdo al tipo de estudio realizado fue clasificado como exploratorio en vista de que se pretende obtener un protocolo de calificación de desempeño para la tableteadora que asegure su óptimo funcionamiento con una formula placebo y que sirva de guía para futuras investigaciones²¹.

4.2 INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realizaron búsquedas de información en libros de las siguientes bibliotecas:

- Facultad de Química y Farmacia “Dr. Benjamín Orozco” de la Universidad de El Salvador
- Laboratorio de Tecnología Farmacéutica
- Repositorio institucional de la Universidad de El Salvador:

<https://repositorio.ues.edu.sv/collections/61e9dfb8-771d-4130-a2a8-9330d78be57d>

4.3 PARTE EXPERIMENTAL

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador. Se desarrolla la parte experimental desde la caracterización de la mezcla de materia prima con sus respectivas pruebas reológicas, fabricación del gránulo por vía húmeda, ensayos de compresión con sus respectivos controles en proceso.

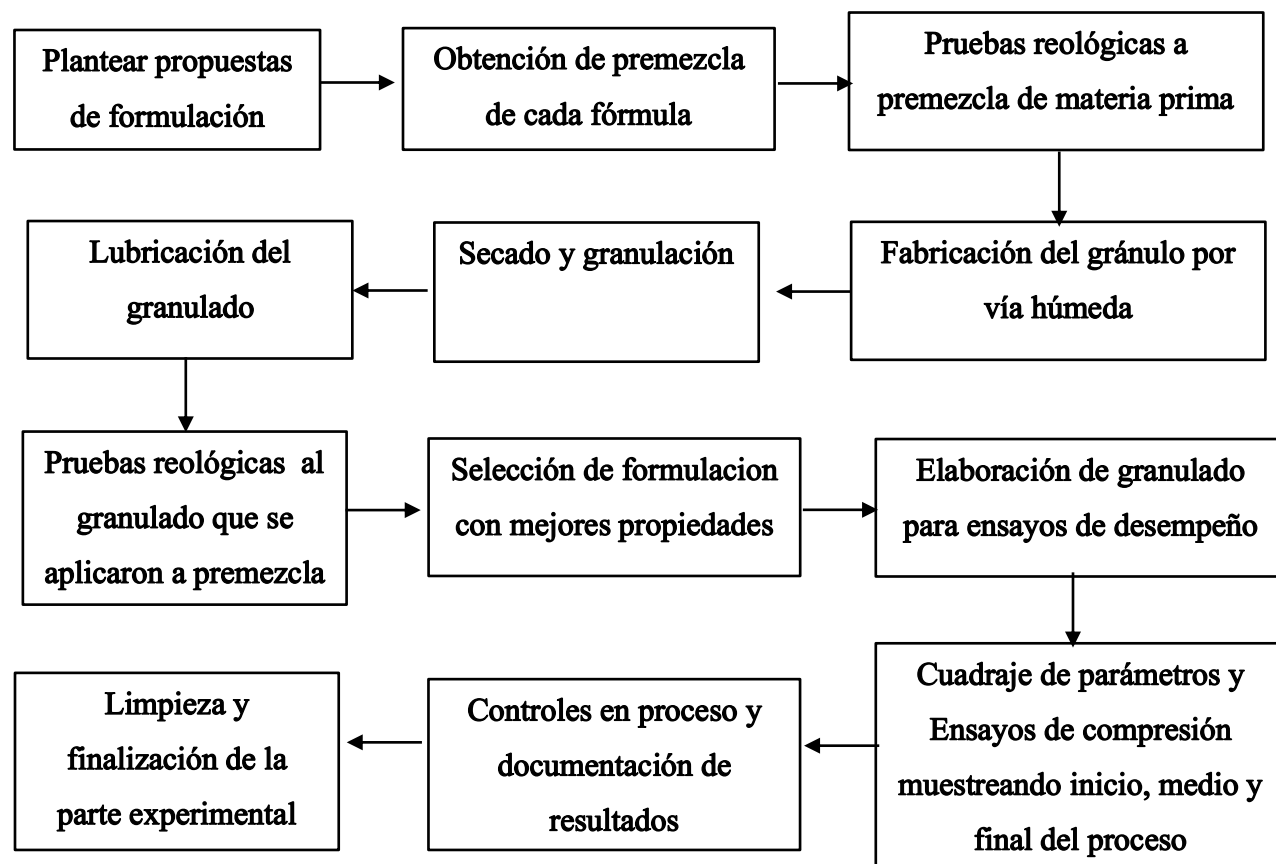


Figura N° 3 Diagrama general para calificación de desempeño

Fuente: Elaboración propia

Para iniciar este trabajo se debió hacer las propuestas de formulaciones de placebo, como insumo con el cual se fabricará por el método de granulación húmeda, a las que luego se le realizan las respectivas pruebas reológicas como ángulo de reposo, velocidad de flujo, densidades aparentes y compactadas para calcular el índice de Carr y el índice de Hausner correspondientes a la premezcla propuesta antes de granular y lubricar y posterior a la granulación y lubricación luego posteriormente elegir la que obtenga las mejores propiedades de flujo y proceder a realizar los ensayos de compresión.

4.3.1 Propuesta de formulaciones:

Se plantearon 3 propuestas de fórmulas a desarrollar a las que después de su respectiva caracterización y en base a los resultados obtenidos se decide a cual formula se realizaran los ensayos de desempeño. La codificación de cada formula sigue el siguiente formato: “**FxxEG**”, de tal manera que:

F: Fórmula

x: Número correlativo

E: Extragranular

G: Granular

Tabla N.º 9 Fórmula F01EG

MATERIA PRIMA	%	Para 1kg
LACTOSA	58	580.00 g
ALMIDÓN	25	250.00 g
PVP K30	5	50.00 g
CROSCARMELLOSA SODICA	5	50.00 g
TALCO	5	50.00 g
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	1	10.00 g
ESTEARATO DE MAGNESIO	1	10.00 g
TOTAL	100	1000.00 g

Fuente: Elaboración propia

Tabla N.º 10 Fórmula F02EG

MATERIA PRIMA	%	Para 1kg
LACTOSA	25	250.00 g
ALMIDÓN	58	580.00 g
PVP K30	5	50.00 g
CROSCARMELLOSA SODICA	5	50.00 g

Continuación Tabla N.º 11 Fórmula F02EG

TALCO	5	50.00 g
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	1	10.00 g
ESTEARATO DE MAGNESIO	1	10.00 g
TOTAL	100	1000.00 g

Fuente: Elaboración propia

Tabla N.º 12 Fórmula F03EG

MATERIA PRIMA	%	Para 1kg
LACTOSA	41.5	415.00 g
ALMIDÓN	41.5	415.00 g
PVP K30	5	50.00 g
CROSCARMELLOSA SODICA	5	50.00 g
TALCO	5	50.00 g
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	1	10.00 g
ESTEARATO DE MAGNESIO	1	10.00 g
TOTAL	100	1000.00 g

Fuente: Elaboración propia

4.3.2 Caracterización de mezcla de materia prima antes y después de granular

A la materia prima a utilizar se le realizan las pruebas reológicas correspondientes a polvos estando mezcladas entre sí según cada formulación para determinar sus propiedades de flujo antes de la fabricación del granulado por vía húmeda y posterior a la granulación, secado y lubricación se le realizarán las pruebas reológicas incluyendo la determinación de humedad. Para la caracterización de materia prima y granulado se fabricará 0.25 kg de cada formulación, una vez determinada la fórmula con mejores propiedades se procederá a fabricar la cantidad necesaria para los ensayos de desempeño de dicha fórmula.

4.3.2.1 Obtención de premezcla de materia prima para caracterización

Materiales y equipos

- Balanza de precisión
- Balanza de semianalítica
- Tamiz Mesh 9
- Tamiz Mesh 20
- Papel glassine
- Bandeja de aluminio
- Tanque de acero inoxidable para fabricar gránulo húmedo
- Bolsa de 5 libras para mezclar premezcla

Método:

Se fabricará la cantidad de 0.25 kg de premezcla para cada formulación con fines de elección de fórmula, y para los ensayos de desempeño será de 2 kg por cada tipo de punzón.

- Pesar la cantidad correspondiente de cada componente
- Tamizado de toda la materia prima de premezcla en tamiz mesh 14
- Mezclar los componentes de la premezcla (LACTOSA, ALMIDÓN, PVP K30) en el mezclador HOBART 150 durante 5 minutos
- Se obtiene la premezcla de materia prima para posteriormente realizarle las respectivas pruebas reológicas

4.3.3 Pruebas reológicas a premezcla de materia prima

4.3.3.1 Ángulo de reposo y velocidad de flujo

Materiales:

- Embudo de 13 cm de altura de copa, 14.5 cm de diámetro de la boca superior y 1.5 cm de diámetro de la boca inferior
- Soporte de metal
- Pinza de sostén
- Aro metálico
- Papel Glassine

- Pie de rey
- Balanza de precisión
- Papel parafilm
- Cronómetro

Método:

Se realiza la determinación de ángulo de reposo por el método de embudo estático desarrollándose de la siguiente manera:

- Armar la base que sostendrá el embudo con el soporte de metal, pinza de sostén y el aro metálico y colocar el embudo
- Colocar en una superficie plana y con espacio suficiente la hoja de papel Glassine en dirección vertical al embudo
- Pesar 50 g de la mezcla de materia prima
- Tapar la parte inferior del embudo con papel parafilm y asegurarse que se encuentre a 12.5 cm de la superficie donde caerá la mezcla de materia prima
- Agregar en el embudo la mezcla de materia prima previamente pesada
- Quitar el papel parafilm para que el polvo empiece a caer al mismo tiempo que se contabiliza el tiempo que toma
- Medir el diámetro del montículo de polvo
- Medir la altura
- Realizar el cálculo respectivo

4.3.3.2 Densidad aparente

Materiales

- Probeta de 250 mL
- Balanza de precisión
- Mezcla de materia prima

Método:

Se utiliza el método por medición con probeta graduada con una muestra de 100 g de mezcla de materia prima

- Tarar una probeta de 250 mL
- Agregar 100 g de muestra a la probeta
- Medir el volumen sin compactar
- Calcular la densidad aparente con la respectiva fórmula

$$\rho_a = \frac{m}{V_a}$$

ρ_a : Densidad aparente

m: Masa en gramos

V_a : Volumen aparente en mL

4.3.3.3 Densidad compactada

Materiales

- Probeta de 250 mL
- Mezcla de materia prima
- Toalla de tela

Método:

Continuando de la prueba anterior de densidad aparente se continúa inmediatamente para determinar la densidad compactada utilizando la misma probeta con mezcla de materia prima.

- Tomar la probeta con materia prima utilizada en densidad aparente y hacer golpes suaves y firmes de la probeta en la toalla colocada en una superficie firme
- Tomar el volumen cuando sea constante o 250 golpes
- Cuando el volumen sea constante hacer cálculo de densidad compactada utilizando la masa documentada y el volumen encontrado

$$\rho_c = \frac{m}{V_c}$$

ρ_c : Densidad compactada

m: Masa en gramos

V_c : Volumen compactado en mL

4.3.3.4 Índice de compresibilidad e Índice de Hausner

Materiales:

- Probeta de 100 mL
- Mezcla de materia prima

Método:

- Tomar el volumen medido de mezcla de materia prima en el método de densidad aparente y compactada
- Calcular el índice de compresibilidad utilizando la ecuación N.º 4
- Calcular el índice de Hausner utilizando la ecuación N.º 5

4.3.4 Fabricación del gránulo por vía húmeda

Materiales:

- Balanza semianalítica
- Balanza de precisión
- Mezclador Hobart
- Tanques de mezclado y amasado
- Espátula metálica
- Estufa Jaandbe
- Beaker de 1L
- Tamiz de numero MESH 20
- Tamiz de numero MESH 14

Método:

La fabricación del gránulo se hace por el método de granulación húmeda agregando un aglutinante a la formulación con su respectiva solución aglutinante haciéndolo de forma manual, una vez formado el gránulo estos son secados en una estufa. Se fabrica la cantidad de 0.25 kg por cada formulación para determinar la fórmula con mejores propiedades y posteriormente se elija la fórmula a trabajar se fabricará 2 kg para cada punzón con el que se haran los ensayos de desempeño.

- Pesar la cantidad correspondiente de cada componente
- Tamizado de toda la materia prima en tamiz MESH 14

- Mezclar los componentes de la premezcla (LACTOSA, ALMIDON, PVP K30) en el mezclador HOBART 150 o en un tanque de mezclado manual. **(Hasta este momento y anteriores corresponden al punto 4.4.2)**
- Agregar la solución aglutinante hasta formar una mezcla levemente húmeda a punto que al presionar con la mano quede compactada y al presionar con los dedos debe desmoronarse.
- Pasar por el tamiz de numero MESH 14
- En bandejas con papel Glassine extender el granulo que ha salido de tamizar y colocarlo en la estufa
- Secar granulo en la estufa por 2 hora a 65°C
- Pasar granulo seco por le tamiz de numero MESH 20
- Colocar el granulado en el mezclador de polvos y agregar Croscarmellosa Sódica y mezclar por 1 minuto
- Agregar Talco y mezcla por 1 minuto
- Agregar Dióxido de silicio coloidal y mezcla por 1 minuto
- Agregar Estearato de magnesio y mezclar por 3 minutos

4.3.5 Determinación de humedad del gránulo

La determinación de humedad se le realiza al gránulo seco por medio del método termogravimétrico que consiste en que una balanza de humedad determina el peso de la muestra para luego calentarla por medio de una unidad halógena desecadora para evaporar el agua, luego el equipo realiza otra lectura del peso y por diferencia de peso determinan el agua que se evaporó expresándolo como porcentaje de humedad ²²

Materiales y equipos

- Balanza de humedad COBOS PRECISION IB-110
- Papel aluminio

Método:

- Encender el equipo
- Presionar la tecla T/T.ENT y utilizar las teclas ▼ ▲ para seleccionar la temperatura a 105°C luego volver a presionar la tecla T/T.ENT

- Colocar papel aluminio sobre el plato de la balanza y calentar durante 5 minutos
- Presionar la tecla para tarar y agregar 5.0g de muestra extendiéndolo lo más posible
- Iniciar la lectura presionando STAR/STOP y esperar que el equipo muestre el resultado y documentarlo
- Una vez terminada la medición presionar TARA.RESET para hacer otra.

4.3.6 Pruebas reológicas del gránulo

Cuando se obtiene el granulo seco se procede a realizarle todas las pruebas reológicas descritas en los numerales 4.3.3 y 4.3.5

4.3.7 Elección de fórmula para ensayos de compresión

Al terminar la caracterización de la mezcla de materia prima se analizan los resultados obtenidos de cada fórmula para determinar y elegir la que mejores propiedades de flujo presente. Cuando se obtenga la formulación ideal para realizar los ensayos de compresión se procede a fabricar la cantidad de granulado necesario para cada punzón.

4.3.8 Compresión del granulado

Materiales y equipos

- Tableteadora rotativa RTP 10i

Método

Los ensayos de compresión se realizan a 15 rpm con cada punzón y se toman muestras para controles en proceso de inicio, medio y final.

- Se agregan 1.00 Kg del gránulo seco a la tolva de alimentación
- Se configura con los parámetros deseados (Puesta a punto)
- Se procede con la compresión y tomando las respectivas muestras de inicio, medio y final.

Tabla N.º 13 Peso de tableta según diámetro de punzón ¹⁴.

Punzón (mm de diámetro)	6 mm	9 mm	12 mm
Peso de tableta (mg)	120 mg	400 mg	650 mg

Fuente: Elaboración propia

4.3.9 Controles de calidad en proceso

4.3.9.1 Uniformidad de masa

Materiales:

- Balanza semianalítica
- Vidrio de reloj

Método:

Se toman los pesos individuales y se calcula el promedio de 20 comprimidos de cada punto de muestreo (inicio, medio y final)

4.3.9.2 Dimensiones (espesor y diámetro)

Materiales:

- Pie de rey

Método:

Se toman 20 comprimidos de cada punto de muestreo y se les mide los valores individuales de diámetro y espesor para calcular el promedio de cada uno.

4.3.9.3 Friabilidad

Materiales y equipos:

- Friabilizador marca Erweka y modelo TA020
- Balanza semianalítica
- Vidrio de reloj

Método:

- Si el peso de las tabletas es igual o menor a 650 mg tomar tabletas enteras equivalente en aproximadamente 6.5 g; si las tabletas pesan más de 650 mg tomar 10 tabletas enteras.
- Documentar el peso de la muestra todas las tabletas juntas
- Ingresarlas al friabilizador, configurar las revoluciones y el tiempo necesario para cumplir 100 vueltas.
- Posteriormente sacarlas del equipo y proceder a pesarlas todas juntas

- Por diferencia de peso determinar el porcentaje que se desprendió de las tabletas a causa de los movimientos del equipo.

4.3.9.4 Dureza

Materiales:

- Durómetro

Método:

Tomar una muestra de 20 tabletas en cada punto de muestreo y colocar una por una en el durómetro el cual medirá la fuerza necesaria para su ruptura

4.3.9.5 Desintegración

Materiales y equipos:

- Agua desmineralizada
- Probeta de 1000 mL
- Desintegrador

Método:

- Llenar el desintegrador con 900 ml de agua desmineralizada y configurar el aparato para que mantenga el medio a una temperatura de 37 ± 2 °C.
- Colocar una tableta en cada una de las canastas del desintegrador
- Hacer funcionar el equipo y documentar el tiempo que lleve desintegrarse cada tableta, si se excede el tiempo predefinido y 1 o 2 tabletas no se desintegraron, repetir el proceso con 12 tabletas adicionales. Y el requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 de un total de 18 tabletas.

CAPÍTULO V

5.0 PRODUCTO FINAL

5.1 RESULTADOS DE PRUEBAS REOLÓGICAS

5.1.1 Ángulo de reposo y velocidad de flujo

Tabla N° 14 Resultados ángulo de reposo y velocidad de flujo de las 3 propuestas de formulación antes y después de granular y lubricar.

Repetición	Antes de granular y lubricar		Después de granular y lubricar	
	Ángulo de reposo	Velocidad de flujo	Ángulo de reposo	Velocidad de flujo
F01EG				
1	46.47 °	0.79 g/s	28.85 °	33.34 g/s
2	43.45 °	0.77 g/s	24.70 °	33.34 g/s
3	44.70 °	0.78 g/s	23.75 °	32.68 g/s
Promedio	44.87 °	0.78 g/s	24.10 °	33.12 g/s
F02EG				
1	40.10 °	1.39 g/s	25.64 °	30.49 g/s
2	40.10 °	1.25 g/s	25.64 °	31.85 g/s
3	40.10 °	1.39 g/s	24.70 °	33.11 g/s
Promedio	40.10 °	1.34 g/s	25.33 °	31.82 g/s
F03EG				
1	40.10 °	1.09 g/s	23.75 °	30.78 g/s
2	45.00 °	1.19 g/s	23.96 °	30.67 g/s
3	43.45 °	1.25 g/s	23.75 °	33.78 g/s
Promedio	42.85 °	1.18 g/s	23.82 °	32.75 g/s

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N.º 13 se presentan los resultados de las pruebas de ángulo de reposo y velocidad de flujo antes y después de la granulación y lubricación de las 3 formulaciones propuestas, las propiedades de flujo mejoran después de granular y lubricar en todas las formulaciones

clasificándolas con una propiedad de flujo Excelente estando dentro del rango de ángulo de reposo de 25 a 30° según la Farmacopea de los Estados Unidos Ver tabla N.º 2.

5.1.2 Densidad aparente y compactada

Tabla N.º 15 Densidad aparente y compactada de antes y después de granular y lubricar

Antes de granular y lubricar				Después de granular y lubricar			
Volumen aparente	Volumen compactado	ρ aparente	ρ compactada	Volumen aparente	Volumen compactado	ρ aparente	ρ compactada
F01EG							
200 mL	126 mL	0.50 g/mL	0.79 g/mL	160 mL	130 mL	0.63 g/mL	0.77 g/mL
F02EG							
200 mL	130 mL	0.50 g/mL	0.77 g/mL	172 mL	134 mL	0.58 g/mL	0.75 g/mL
F03EG							
200 mL	126 mL	0.50 g/mL	0.79 g/mL	164 mL	134 mL	0.61 g/mL	0.75 g/mL

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N.º 14 se presentan los resultados de las densidades aparentes y compactadas de cada formulación antes y después de granular y lubricar, resultados necesarios para calcular el índice de compresibilidad e índice de Hausner.

5.1.3 Índice de compresibilidad e índice de Hausner

Tabla N.º 16 Índice de compresibilidad e índice de Hausner antes y después de granular y lubricar

Antes de granular y lubricar		Después de granular y lubricar	
Índice de compresibilidad (IC)	Índice de Hausner (IH)	Índice de compresibilidad (IC)	Índice de Hausner (IH)
F01EG			
37 %	1.59	18.75 %	1.23
F02EG			
35 %	1.54	22.09 %	1.28

F03EG

37 %

1.59

18.29 %

1.22

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N.º 15 se presentan los resultados del cálculo de los índices de compresibilidad y de Hausner, teniendo mejor fluidez las formulaciones después de la granulación y lubricación. Las formulaciones F01EG y F03EG se clasifican en una fluidez “adecuada” estando en el rango de índice de compresibilidad de 16-20% e índice de Hausner de 1.19-1.25 y la formulación F02EG se clasifica en una fluidez “aceptable” estando en el rango de 21-25% de índice de compresibilidad e índice de Hausner de 1.26-1.34 según la Farmacopea de los Estados Unidos. Ver tabla N.º 3.

5.2 FORMULACIÓN DE UN PLACEBO FABRICADO POR MÉTODO DE GRANULACIÓN HÚMEDA

Para el desarrollo de esta investigación se plantearon 3 formulaciones para fabricar un placebo por el método de granulación húmeda de las cuales se seleccionaría la que mejores propiedades reológicas presente por lo que se procedió a realizarle las pruebas reológicas de ángulo de reposo, velocidad de flujo, índices de compresibilidad y de Hausner, todas estas pruebas antes y después de granular y lubricar. Las consideraciones al momento de plantear las formulaciones fueron que todas debían contener la siguiente materia prima:

Tabla N.º 17 Propuesta de formulaciones

MATERIA PRIMA	PORCENTAJE		
	F01EG	F02EG	F03EG
Lactosa	58 %	25%	41.5 %
Almidón de maíz	25 %	58%	41.5 %
PVP K-30	5 %	5 %	5 %
Croscarmellosa sódica	5 %	5 %	5 %
Talco	5 %	5 %	5 %

Dióxido de silicio coloidal	1 %	1 %	1 %
Estearato de magnesio	1%	1%	1%

Fuente: Elaboración propia

Luego de realizar las respectivas pruebas de reología y analizar los resultados la formulación que mejores propiedades presenta es la F01EG teniendo mejor ángulo de reposo (23.82°) y mejor índice de compresibilidad (18.29%) y de Hausner (1.22), por lo que se decide realizar las pruebas de desempeño de la tableteadora con esta formulación y se le determina el porcentaje de humedad.

Tabla N.º 18 Humedad del granulado de la formula F03EG

Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3
3.3 %	3.2 %	3.4 %

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N.º 17 se presentan los resultados de determinación de humedad del granulado con el que se realizaran las pruebas de compresión, para determinar este porcentaje se utilizó una balanza de humedad con una muestra de 5.00 g en cada repetición, por lo que una humedad alrededor del 3% para esta formulación funcionó de manera eficiente.

5.3 RESULTADO DE PRUEBAS DE CONTROLES EN PROCESO

5.3.1 Variación de peso

Tabla N.º 19 Resultado de pesos individuales de las tabletas del muestreo inicial, medio y final con cada punzón.

VARIACIÓN DE PESO DE TABLETAS									
Nº Tab / Tiempo	Punón 6 mm diámetro			Punón 9 mm diámetro			Punón 12 mm diámetro		
	25 min	50 min	75 min	5 min	10 min	15 min	5 min	10 min	15 min
1	121 mg	122 mg	122 mg	400 mg	405 mg	407 mg	642 mg	654 mg	666 mg
2	119 mg	122 mg	121 mg	403 mg	417 mg	401 mg	658 mg	647 mg	640 mg
3	121 mg	119 mg	124 mg	410 mg	391 mg	414 mg	650 mg	640 mg	658 mg
4	123 mg	121 mg	125 mg	408 mg	403 mg	399 mg	642 mg	659 mg	643 mg
5	122 mg	122 mg	124 mg	398 mg	402 mg	411 mg	659 mg	652 mg	646 mg
6	124 mg	123 mg	122 mg	404 mg	411 mg	414 mg	667 mg	668 mg	650 mg
7	123 mg	124 mg	121 mg	405 mg	406 mg	406 mg	643 mg	656 mg	639 mg
8	123 mg	126 mg	124 mg	409 mg	412 mg	412 mg	658 mg	637 mg	662 mg
9	123 mg	124 mg	123 mg	413 mg	411 mg	405 mg	635 mg	657 mg	650 mg
10	124 mg	123 mg	122 mg	403 mg	400 mg	407 mg	663 mg	634 mg	639 mg
11	122 mg	122 mg	121 mg	401 mg	406 mg	410 mg	666 mg	659 mg	661 mg
12	120 mg	120 mg	122 mg	408 mg	399 mg	414 mg	665 mg	645 mg	666 mg
13	121 mg	121 mg	124 mg	408 mg	400 mg	405 mg	657 mg	640 mg	642 mg
14	120 mg	123 mg	125 mg	409 mg	400 mg	402 mg	666 mg	662 mg	637 mg
15	119 mg	122 mg	124 mg	407 mg	402 mg	414 mg	640 mg	653 mg	664 mg
16	121 mg	121 mg	125 mg	407 mg	412 mg	398 mg	655 mg	651 mg	661 mg
17	122 mg	120 mg	124 mg	395 mg	400 mg	415 mg	648 mg	661 mg	662 mg
18	125 mg	125 mg	121 mg	414 mg	400 mg	401 mg	640 mg	643 mg	646 mg
19	124 mg	120 mg	121 mg	400 mg	404 mg	399 mg	662 mg	640 mg	657 mg
20	122 mg	120 mg	125 mg	404 mg	407 mg	408 mg	635 mg	659 mg	643 mg
Promedio	122 mg	122	123	405 mg	404.4	407.1	652.55	650.85	651.6
S	1.7006	1.8353	1.5559	4.9214	6.0384	5.7390	11.0571	9.5712	10.2720
CV (%)	0.0139	0.0150	0.0126	0.0121	0.0149	0.0140	0.0169	0.0147	0.0157
Máximo	125 mg	126 mg	125 mg	414 mg	417 mg	415 mg	667 mg	668 mg	666 mg
Mínimo	119 mg	119 mg	121 mg	395 mg	391 mg	398 mg	635 mg	634 mg	637 mg

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N.º.18 se presentan los resultados de los pesos individuales de cada tableta correspondiente a los tiempos iniciales, medio y finales de producción con cada tipo de punzón. La fórmula F03EG cumple satisfactoriamente el criterio de aceptación de variación de peso, todas las tabletas se encuentran dentro de los rangos de tolerancia según su peso tal cual se detalla en la tabla N.º 4.

5.3.2 Dimensiones de tabletas

Tabla N.º 20 Medidas en milímetros de diámetro y espesor de tabletas fabricadas con punzón de 6 mm de diámetro

DIMENSIONES						
Punzón 6 mm diámetro						
Nº Tab / Tiempo	Diámetro			Espesor		
	25 min	50 min	75 min	25 min	50 min	75 min
1	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.06 mm	4.06 mm	4.00 mm
2	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.06 mm	4.05 mm	4.04 mm
3	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.04 mm	4.10 mm	4.04 mm
4	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.08 mm	4.07 mm	4.07 mm
5	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.07 mm	4.10 mm	4.14 mm
6	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.09 mm	4.10 mm	4.06 mm
7	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.07 mm	4.10 mm	4.14 mm
8	6.02 mm	6.02 mm	6.03 mm	4.00 mm	4.06 mm	4.14 mm
9	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.00 mm	4.08 mm	4.08 mm
10	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.01 mm	4.09 mm	4.10 mm
11	6.03 mm	6.03 mm	6.01 mm	4.02 mm	4.06 mm	4.10 mm
12	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.05 mm	4.10 mm	4.06 mm
13	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.05 mm	4.11 mm	4.09 mm
14	6.03 mm	6.02 mm	6.03 mm	4.05 mm	4.00 mm	4.08 mm
15	6.04 mm	6.04 mm	6.03 mm	4.08 mm	4.06 mm	4.07 mm
16	6.03 mm	6.03 mm	6.02 mm	4.10 mm	4.10 mm	4.06 mm
17	6.04 mm	6.04 mm	6.03 mm	4.06 mm	4.11 mm	4.04 mm

Continuación Tabla N.º 21 Medidas en milímetros de diámetro y espesor de tabletas fabricadas con punzón de 6 mm de diámetro

18	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.05 mm	4.12 mm	4.11 mm
19	6.04 mm	6.04 mm	6.03 mm	4.09 mm	4.04 mm	4.12 mm
20	6.04 mm	6.04 mm	6.02 mm	4.08 mm	4.10 mm	4.01 mm
Promedio	6.03 mm	6.03 mm	6.03 mm	4.06 mm	4.08 mm	4.08 mm
Desviación estándar (S)	0.0049	0.0055	0.0052	0.0295	0.0291	0.0406
Coefficiente de variación (CV)	0.0008	0.0009	0.0009	0.0073	0.0071	0.0100
Máximo	6.04 mm	6.04 mm	6.03 mm	4.10 mm	4.11 mm	4.14 mm
Mínimo	6.02 mm	6.02 mm	6.01 mm	4.00 mm	4.00 mm	4.00 mm

Fuente: Elaboración propia

Tabla N.º 22 Medidas en milímetros de diámetro y espesor de tabletas fabricadas con punzón de 9 mm de diámetro

DIMENSIONES						
Punzón 9 mm diámetro						
Nº Tab / Tiempo	Diámetro			Espesor		
	5 min	10 min	15 min	5 min	10 min	15 min
1	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.81 mm	5.90 mm	5.87 mm
2	9.09 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.95 mm	5.85 mm	5.87 mm
3	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.79 mm	5.84 mm	5.89 mm
4	9.06 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.87 mm	5.82 mm	5.89 mm
5	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.84 mm	5.85 mm	5.84 mm
6	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.78 mm	5.87 mm	5.84 mm
7	9.08 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.89 mm	5.97 mm	5.92 mm
8	9.08 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.90 mm	5.84 mm	5.90 mm
9	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.87 mm	5.89 mm	5.84 mm
10	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.87 mm	5.82 mm	5.86 mm

11	9.08 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.88 mm	5.93 mm	5.88 mm
12	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.92 mm	5.89 mm	5.88 mm
13	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.99 mm	5.93 mm	5.90 mm
14	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.84 mm	5.86 mm	5.87 mm
15	9.07 mm	9.06 mm	9.07 mm	5.89 mm	5.83 mm	5.93 mm
16	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.94 mm	5.89 mm	5.85 mm
17	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.94 mm	5.87 mm	5.88 mm
18	9.08 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.91 mm	5.83 mm	5.89 mm
19	9.08 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.95 mm	5.85 mm	5.88 mm
20	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.84 mm	5.87 mm	5.86 mm
Promedio	9.07 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.88 mm	5.87 mm	5.88 mm
Desviación estándar (S)	0.0066	0.0022	0.0000	0.0562	0.0386	0.0249
Coefficiente de variación (CV)	0.0007	0.0002	0.0000	0.0096	0.0066	0.0042
Máximo	9.09 mm	9.07 mm	9.07 mm	5.99 mm	5.97 mm	5.93 mm
Mínimo	9.06 mm	9.06 mm	9.07 mm	5.78 mm	5.82 mm	5.84 mm

Fuente: Elaboración propia

Tabla N.º 23 Medidas en milímetros de diámetro y espesor de tabletas fabricadas con punzón de 12 mm de diámetro

DIMENSIONES						
Punzón 12 mm diámetro						
Nº Tab / Tiempo	Diámetro			Espesor		
	5 min	10 min	15 min	5 min	10 min	15 min
1	12.07 mm	12.07 mm	12.07 mm	5.72 mm	5.74 mm	5.64 mm
2	12.07 mm	12.08 mm	12.06 mm	5.61 mm	5.74 mm	5.69 mm
3	12.07 mm	12.08 mm	12.07 mm	5.75 mm	5.77 mm	5.69 mm
4	12.07 mm	12.08 mm	12.07 mm	5.73 mm	5.70 mm	5.70 mm
5	12.06 mm	12.08 mm	12.07 mm	5.72 mm	5.70 mm	5.70 mm

6	12.07 mm	12.07 mm	12.07 mm	5.71 mm	5.67 mm	5.73 mm
7	12.07 mm	12.08 mm	12.07 mm	5.69 mm	5.65 mm	5.64 mm
8	12.07 mm	12.07 mm	12.07 mm	5.69 mm	5.76 mm	5.71 mm
9	12.07 mm	12.08 mm	12.07 mm	5.72 mm	5.69 mm	5.62 mm
10	12.08 mm	12.08 mm	12.06 mm	5.60 mm	5.77 mm	5.69 mm
11	12.07 mm	12.08 mm	12.08 mm	5.71 mm	5.67 mm	5.67 mm
12	12.07 mm	12.07 mm	12.07 mm	5.67 mm	5.63 mm	5.75 mm
13	12.07 mm	12.08 mm	12.07 mm	5.76 mm	5.67 mm	5.71 mm
14	12.07 mm	12.07 mm	12.07 mm	5.72 mm	5.71 mm	5.68 mm
15	12.07 mm	12.07 mm	12.07 mm	5.70 mm	5.70 mm	5.75 mm
16	12.07 mm	12.06 mm	12.06 mm	5.70 mm	5.68 mm	5.70 mm
17	12.07 mm	12.07 mm	12.06 mm	5.77 mm	5.72 mm	5.76 mm
18	12.07 mm	12.08 mm	12.07 mm	5.72 mm	5.71 mm	5.66 mm
19	12.07 mm	12.08 mm	12.07 mm	5.67 mm	5.64 mm	5.72 mm
20	12.07 mm	12.06 mm	12.08 mm	5.66 mm	5.71 mm	5.69 mm
Promedio	12.07 mm	12.07 mm	12.07 mm	5.70 mm	5.70 mm	5.70 mm
Desviación estándar (S)	0.003244	0.006863	0.005525	0.04339	0.04068	0.03734
Coefficiente de variación (CV)	0.000269	0.000568	0.000458	0.00761	0.00713	0.00655
Máximo	12.08 mm	12.08 mm	12.08 mm	5.77 mm	5.77 mm	5.76 mm
Mínimo	12.06 mm	12.06 mm	12.06 mm	5.60 mm	5.63 mm	5.62 mm

Fuente: Elaboración propia

En las tablas N° 19, 20 y 21 se presentan los resultados de las medidas de diámetro y espesor de cada tableta en el muestreo de inicio, medio y final con cada punzón, todas las medias de las tabletas fabricadas con la fórmula F03EG cumplen satisfactoriamente con los criterios de aceptación. Para el diámetro se considera una tolerancia del $\pm 2\%$ y para el espesor una toelrancia del $\pm 10\%$, de tal forma que para el diámetro.

5.3.3 Resultados de prueba de dureza

Tabla N.º 24 Dureza de los comprimidos según cada medida de punzón

Nº Tab / Tiempo	DUREZA								
	Punzón 6 mm			Punzón 9 mm diámetro			Punzón 12 mm diámetro		
	25 min	50 min	75 min	5 min	10 min	15 min	5 min	10 min	15 min
1	3.70 kgf	3.69 kgf	4.06 kgf	5.15 kgf	5.69 kgf	5.91 kgf	5.77 kgf	6.77 kgf	4.93 kgf
2	4.47 kgf	4.32 kgf	3.21 kgf	6.19 kgf	5.25 kgf	6.32 kgf	4.56 kgf	5.74 kgf	6.46 kgf
3	3.81 kgf	3.43 kgf	4.79 kgf	5.13 kgf	4.52 kgf	3.82 kgf	4.88 kgf	6.70 kgf	5.88 kgf
4	4.47 kgf	3.61 kgf	5.28 kgf	6.15 kgf	5.11 kgf	6.63 kgf	5.12 kgf	6.71 kgf	6.80 kgf
5	4.37 kgf	4.82 kgf	4.88 kgf	4.72 kgf	6.01 kgf	5.98 kgf	5.87 kgf	5.13 kgf	6.82 kgf
6	3.87 kgf	5.38 kgf	4.93 kgf	5.61 kgf	6.68 kgf	4.95 kgf	6.16 kgf	5.83 kgf	5.53 kgf
7	3.51 kgf	4.75 kgf	5.71 kgf	4.25 kgf	4.99 kgf	5.52 kgf	6.23 kgf	5.41 kgf	5.26 kgf
8	4.98 kgf	4.60 kgf	6.14 kgf	5.89 kgf	6.91 kgf	5.30 kgf	5.50 kgf	5.29 kgf	6.09 kgf
9	4.16 kgf	4.76 kgf	6.33 kgf	5.78 kgf	5.54 kgf	5.65 kgf	5.14 kgf	5.72 kgf	5.22 kgf
10	4.93 kgf	5.67 kgf	4.42 kgf	4.51 kgf	4.49 kgf	5.79 kgf	5.40 kgf	4.94 kgf	5.48 kgf
11	4.01 kgf	4.12 kgf	5.50 kgf	5.01 kgf	5.49 kgf	5.32 kgf	4.58 kgf	6.03 kgf	5.87 kgf
12	5.12 kgf	4.59 kgf	6.44 kgf	5.81 kgf	6.42 kgf	6.62 kgf	6.32 kgf	6.17 kgf	6.15 kgf
13	4.43 kgf	3.31 kgf	3.94 kgf	5.49 kgf	5.88 kgf	5.07 kgf	6.34 kgf	5.62 kgf	5.21 kgf
14	4.09 kgf	4.38 kgf	4.43 kgf	6.31 kgf	6.20 kgf	5.25 kgf	6.11 kgf	4.99 kgf	6.26 kgf
15	5.82 kgf	4.05 kgf	5.59 kgf	5.37 kgf	5.78 kgf	5.19 kgf	5.47 kgf	6.07 kgf	4.71 kgf
16	3.56 kgf	4.97 kgf	4.66 kgf	5.32 kgf	4.18 kgf	4.60 kgf	5.66 kgf	5.14 kgf	5.34 kgf
17	3.16 kgf	5.15 kgf	4.25 kgf	5.38 kgf	6.11 kgf	5.70 kgf	7.00 kgf	5.32 kgf	5.86 kgf
18	3.48 kgf	3.99 kgf	5.06 kgf	4.70 kgf	4.47 kgf	4.64 kgf	5.44 kgf	5.29 kgf	6.91 kgf
19	5.79 kgf	4.01 kgf	3.44 kgf	6.86 kgf	4.34 kgf	5.52 kgf	5.74 kgf	6.15 kgf	5.36 kgf
20	3.15 kgf	4.42 kgf	4.79 kgf	5.03 kgf	4.77 kgf	4.87 kgf	5.00 kgf	4.83 kgf	6.65 kgf
Promedio	4.24 kgf	4.40 kgf	4.89 kgf	5.43 kgf	5.44 kgf	5.43 kgf	5.61 kgf	5.69 kgf	5.84 kgf
Desviación estándar (S)	0.7772	0.6386	0.8940	0.6580	0.8168	0.6937	0.6346	0.6026	0.6804
Coefficiente de variación (CV)	0.18314	0.145126	0.182738	0.121127	0.150119	0.127713	0.113034	0.105864	0.116543
Maximo	5.82 kgf	5.67 kgf	6.44 kgf	6.86 kgf	6.91 kgf	6.63 kgf	7.00 kgf	6.77 kgf	6.91 kgf

Mínimo 3.15 kgf 3.31 kgf 3.21 kgf 4.25 kgf 4.18 kgf 3.82 kgf 4.56 kgf 4.83 kgf 4.71 kgf

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N.º 22 se presentan los resultados de la prueba de dureza de la tabletas fabricadas con la fórmula F03EG donde todos los datos se encuentran sobre el mínimo establecido que es de 3 kgf por lo que cumple satisfactoriamente con el criterio de aceptación.

5.3.4 Pruebas de friabilidad

Tabla N° 25 Resultados de prueba de friabilidad

FRIABILIDAD DE TABLETAS						
INICIO						
Muestras	Punzón de 6 mm		Punzón de 9 mm		Punzón de 12 mm	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Pesos de tabletas juntas (g)	6.500	6.489	6.497	6.483	6.499	6.477
% Desprendimiento	0.17%		0.22%		0.34%	
MEDIO						
Muestras	Punzón de 6 mm		Punzón de 9 mm		Punzón de 12 mm	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Pesos de tabletas juntas (g)	6.525	6.516	6.516	6.503	6.486	6.464
% Desprendimiento	0.14%		0.20%		0.34%	
FINAL						
Muestras	Punzón de 6 mm		Punzón de 9 mm		Punzón de 12 mm	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Pesos de tabletas juntas (g)	6.523	6.512	6.493	6.481	6.522	6.503
% Desprendimiento	0.17%		0.18%		0.29%	

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N.º 23 se presentan los resultados de la prueba de friabilidad para cada tiempo de muestreo de las tabletas fabricadas con la fórmula F03EG con los 3 tipos de punzones, cumpliendo el criterio de aceptación dado por la farmacopea de los estados unidos donde el porcentaje de desprendimiento de la muestra en la prueba de friabilidad debe de ser menor al 1%.

5.3.5 Pruebas de desintegración

Tabla N.º 26 Resultados de prueba de desintegración

DESINTEGRACIÓN CON TABLETAS DE PUNZÓN 6 MM					
	INICIO		MEDIO		FINAL
MUESTRA	TIEMPO (MINUTOS)	MUESTRA	TIEMPO (MINUTOS)	MUESTRA	TIEMPO (MINUTOS)
1	1.83	1	1.75	1	1.83
2	2.16	2	1.16	2	1.75
3	1.58	3	1.16	3	1.58
4	1.16	4	1.33	4	2.00
5	1.66	5	2	5	2.08
6	1.63	6	2.16	6	1.25
Promedio	1.67	Promedio	1.59	Promedio	1.75
Máximo	2.16	Máximo	2.16	Máximo	2.08
Mínimo	1.16	Mínimo	1.16	Mínimo	1.25
DESINTERGACIÓN CON TABLETAS DE PUNZÓN 9 MM					
	INICIO		MEDIO		FINAL
MUESTRA	TIEMPO (MINUTOS)	MUESTRA	TIEMPO (MINUTOS)	MUESTRA	TIEMPO (MINUTOS)
1	2.50	1	2.50	1	2.83
2	2.58	2	2.30	2	2.75
3	2.58	3	2.36	3	2.58
4	2.66	4	2.58	4	2.00
5	2.61	5	2.50	5	2.08
6	2.66	6	2.50	6	1.25
Promedio	2.60	Promedio	2.45	Promedio	2.25
Máximo	2.66	Máximo	2.58	Máximo	2.83
Mínimo	2.5	Mínimo	2.30	Mínimo	1.25
DESINTERGACIÓN CON TABLETAS DE PUNZÓN 12 MM					
	INICIO		MEDIO		FINAL

MUESTRA	TIEMPO (MINUTOS)	MUESTRA	TIEMPO (MINUTOS)	MUESTRA	TIEMPO (MINUTOS)
1	2.33	1	2.00	1	2.25
2	2.00	2	2.08	2	2.58
3	2.00	3	2.16	3	2.16
4	2.50	4	2.25	4	2.33
5	2.00	5	2.00	5	2.50
6	2.58	6	2.25	6	2.50
Promedio	2.23	Promedio	2.12	Promedio	2.38
Máximo	2.58	Máximo	2.25	Máximo	2.58
Mínimo	2.00	Mínimo	2.00	Mínimo	2.16

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N.º 24 se presentan los resultados de la prueba de desintegración y todas las tabletas se desintegraron en tiempos bastante similares y rápido al no exceder los 3 minutos siendo un tiempo satisfactorio.

5.4 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA TABLETEADORA ROTATIVA RTP 10

5.4.1 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DISEÑO

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN PARA EQUIPO			Confidencial
Código de formato	TF-02-025	Versión	01	
Edición de protocolo	01	Vigencia	Enero 2027	
Tipo de Calificación	DISEÑO			
Nombre del equipo	Tableteadora rotativa RTP 10i			
Código del equipo	2328	Ubicación	Laboratorio de Tecnología Farmacéutica	

- LISTA DE CHEQUEO DE DOCUMENTACIÓN DEL EQUIPO

N.º	DOCUMENTACIÓN	CONFORME (SI/NO)
1	Manual del equipo	SI
2	Certificado del proveedor	SI
3	Documento de especificaciones técnicas del equipo	SI

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN PARA EQUIPO			Confidencial
	Código de formato	TF-02-025	Versión	01
Edición de protocolo	01	Vigencia	Enero 2027	
Tipo de Calificación	DISEÑO			
Nombre del equipo	Tableteadora rotativa RTP 10i			
Código del equipo	2328	Ubicación	Laboratorio de Tecnología Farmacéutica	

- DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

N.º	ESPECIFICACIÓN FUNCIONAL	
1	Principio de funcionamiento	Compresión de mezcla de materia prima que se encuentre en forma de granulados fabricados por vía húmeda o seca y mezcla para compresión directa.
2	Secuencia del proceso	Cada vez que se requiera fabricar solidos comprimidos en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador
3	Sistema de control de uso	Bitácora de uso del equipo
4	Funcionamiento	La tableteadora permite la compresión de formulaciones de granulados que fueron fabricados por vía húmeda o secos y mezclas de compresión directa.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN PARA EQUIPO		Confidencial
	Código de formato	TF-02-025	Versión
Edición de protocolo	01	Vigencia	Enero 2027
Tipo de Calificación	DISEÑO		
Nombre del equipo	Tableteadora rotativa RTP 10i		
Código del equipo	2328	Ubicación	Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

- REQUERIMIENTOS Y CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DEL EQUIPO

Nº	REQUERIMIENTO	ESPECIFICACIÓN	CONFORME	NO CONFORME
1	Tipo de material	Acero inoxidable para ámbito farmacéutico	SI	
2	Capacidad de producción	12,000 unidades por hora	Si	
3	Velocidad de producción	De 8 a 20 RPM	Si	
4	Requerimientos de instalación: Energía eléctrica, aire	Fuente de alimentación trifásica 220 v	Si	
5	Requerimientos de seguridad	Botón de emergencia y sensores en puertas del equipo para detener el proceso de ser activados.	SI	
6	Estación de punzones	Capacidad para 10 juegos de punzones y matrices	SI	
7	Juego de punzones y matrices	12 juegos de punzones superiores, inferiores y matriz de las siguientes medidas cada uno 6, 9 y 12 mm de diámetro con logo "UES"	SI	
8	Tipo de alimentador	Alimentador forzado (Arañas)	SI	
9	Controlador Electrónico	Panel electrónico PLC para controlar el equipo	SI	

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN PARA EQUIPO		Confidencial
	Código de formato	TF-02-025	Versión
Edición de protocolo	01	Vigencia	Enero 2027
Tipo de Calificación	DISEÑO		
Nombre del equipo	Tableteadora rotativa RTP 10i		
Código del equipo	2328	Ubicación	Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

INFORME DE CALIFICACIÓN DE DISEÑO

Nombre del equipo: Tableteadora rotativa RTP 10i

Código N° _____

Fecha de inicio: 09/10/2024

Fecha de finalización: 14/10/2024

Resultados:

Al recopilar y revisar toda la documentación del equipo se encontró que coincide las especificaciones que detalla el proveedor con las requeridas por parte del laboratorio de tecnología Farmacéutica.

Conclusiones:

Basado en los resultados obtenidos la documentación encontrada, las especificaciones reales del equipo y los requerimientos del usuario concuerdan de manera satisfactoria para cumplir con la calificación de diseño.

Redactado por: Ronald Oswaldo Abarca Panameño **Fecha: 14/10/2024**

Verificado por: Roberto Eduardo García Erazo **Fecha: 15/10/2024**

Aprobado por: Moises Atonalt Guerra Avilés **Fecha: 15/10/2024**

5.4.2 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN PARA EQUIPO		Confidencial
Código de formato	TF-02-026	Versión	01
Edición de protocolo	01	Vigencia	Enero 2027
Tipo de Calificación	INSTALACIÓN		
Nombre del equipo	Tableteadora rotativa RTP 10i		
Código del equipo	2328	Ubicación	Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

1) Objetivo

Asegurar que la tableteadora rotativa de modelo RTP 10i esté instalada en el área adecuada con sus accesorios y conexiones correspondientes.

2) Alcance

Este documento aplica cada vez que se requiera verificar o realizar la calificación de instalación de la tableteadora rotativa RTP 10i de código 2328 ubicada en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

3) Responsabilidades

Es de total responsabilidad de los docentes, laboratorista y estudiantes de la asignatura de Tecnología Farmacéutica el manejo de esta documentación y el cuidado del equipo.

4) Control de documentación

PROCEDIMIENTO: Verificar la documentación relacionada el equipo utilizando una lista de chequeo

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Todos los documentos aplicables y existentes han sido localizados, listados y verificados, deben estar completos.

LISTA DE CHEQUEO DE DOCUMENTACIÓN

N°	DOCUMENTACIÓN	CONFORME	NO CONFORME
1	Calificación de Diseño del equipo	X	
2	Procedimiento de operación del equipo	X	
3	Procedimiento de limpieza y mantenimiento del equipo	X	
4	Existen manuales del equipo	X	

5) Control de especificaciones técnicas de equipo y componentes

PROCEDIMIENTO: Enlistar las partes principales del equipo indicando las especificaciones según la orden requerida comparando con la especificación real instalada.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Las partes del equipo deben coincidir en sus especificaciones de orden y manual con las reales instaladas.

LISTA DE CHEQUEO DE COMPONENTES

N°	Características	Requerido/Orden	Real	Desviaciones	¿Conforme? (Si/No)
1	Modelo	RPT 10i	RTP 10i	NO	SI

2	Especificaciones: Peso Capacidad de trabajo	- 500 kg - 12,000 unidades por hora	- 500 kg - 12,000 unidades por hora	NO	SI
3	Listado de piezas de repuesto, numero de repuestos	2 juegos de punzones y matrices de repuesto	2 juegos de punzones y matrices de repuesto	NO	SI
4	Tolva de alimentación	Capacidad de 5 Litros	Capacidad de 5 Litros	NO	SI
5	Herramientas	Herramientas para montaje y limpieza	Set de herramientas	NO	SI

6) ESPECIFICACIONES DE LOS SERVICIOS

PROCEDIMIENTO: Listar las especificaciones de los servicios eléctricos requeridos por el equipo comparando con los valores reales de instalación

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Las especificaciones del fabricante deben coincidir con los valores reales del lugar de instalación.

Servicio	Ítem inspeccionado	Especificaciones del fabricante	Valor real de instalación	¿Conforme? (Si/No/N.A)
Eléctrico	Voltaje	220-240 V	220 V	Si
	Amperaje	13 A	13	Si
	Frecuencia	60 Hz	60 Hz	Si

7) CONDICIONES AMBIENTALES

PROCEDIMIENTO: Listar las especificaciones de temperatura y humedad que debe de tener el área donde se encuentre ubicado el equipo durante su funcionamiento, así como cualquier requerimiento de espacio, seguridad dado por el fabricante comprando con las condiciones reales.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Las especificaciones de condiciones ambientales y área deben de coincidir con las condiciones reales en el lugar de instalación

Condición	Especificación del fabricante	Valor real del lugar de instalación	Observaciones
Temperatura	18-24° C	20-24° C	
Humedad	45-65 %	30-40 %	

INFORME DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN**Nombre del equipo: Tableteadora rotativa RTP 10i**

Fecha de inicio: 16/10/2024.

Fecha de finalización: 18/10/2024

Resultado:

Se verificó que se contara con la documentación de la calificación de diseño lo cual se pudo comprobar, luego de revisar las especificaciones del equipo según el proveedor se contrastó con el equipo ya instalado y se comprobó que coincidían, también las conexiones eléctricas en el lugar de la instalación es la recomendada.

Condiciones:

El equipo se encuentra instalado correctamente con todos sus componentes y el lugar asignado, teniendo en cuenta que el área donde esta instalado al ser un laboratorio con fines académicos aún no se cuenta con su debida calificación de área.

Redactado por: Ronald Oswaldo Abarca Panameño Fecha: 18/10/2024**Verificado por: Roberto Eduardo García Erazo. Fecha: 21/10/2024****Aprobado por: Moises Atonalt Guerra Avilés. Fecha: 21/10/2024**

5.4.3 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN PARA EQUIPO		Confidencial
Código de formato	TF-02-027	Versión	01
Edición de protocolo	01	Vigencia	Enero 2027
Tipo de Calificación	OPERACIÓN		
Nombre del equipo	Tableteadora rotativa RTP 10i		
Código del equipo	2328	Ubicación	Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

1) Objetivo

Asegurar que la tableteadora rotativa de modelo RTP 10i opera de acuerdo con sus especificaciones, y registrar toda la información y datos pertinentes para demostrar que funciona según lo previsto.

2) Alcance

Este documento aplica a la Calificación de Operación de la tableteadora rotativa RTP 10i de código 2328 ubicada en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

3) Responsabilidades

Es de total responsabilidad de los docentes, laboratorista y estudiantes de la asignatura de Tecnología Farmacéutica el manejo de esta documentación y el cuidado del equipo.

4) Comprobación de documentos

Procedimiento:

Listar y verificar los documentos relacionados con el equipo utilizando una lista de chequeo

Criterio de aceptación:

Todos los documentos aplicables y existentes han sido localizados, listados y verificados, deben estar completos.

LISTA DE CHEQUEO DE DOCUMENTACIÓN

Nº	DOCUMENTACIÓN	CONFORME	NO CONFORME
1	Calificación de Instalación del equipo	X	
2	Procedimiento de operación del equipo	X	
3	Procedimiento de limpieza y mantenimiento del equipo	X	
4	Existen manuales del equipo	X	

5) PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

Equipo a probar	TABLETEADORA ROTATIVA RTP 10i
Objetivo de la prueba	Verificar y documentar el correcto funcionamiento de los componentes móviles, pantalla táctil y software del equipo
Criterios de aceptación	Que todos los componentes del equipo funcionen de manera correcta bajo condiciones normales y en situaciones críticas como corte de energía eléctrica

Pruebas en condiciones normales**Procedimiento:**

Para verificar el correcto funcionamiento de los componentes móviles primero se arma la tableteadora con sus punzones y matrices, luego se abre la compuerta inferior derecha para acceder a la manivela que permite mover la torrera de forma manual, después se vuelve a cerrar la compuerta y se conecta la tableteadora al toma corriente y se enciende verificando que el software se inicie de manera correcta , se hace funcionar el equipo presionando en la pantalla táctil el botón “RUN” y se observa si la torrera, los punzones y el alimentador forzado hacen sus movimientos respectivos de forma normal.

Resultado:

- Se logra mover fácilmente la torrera de forma manual y se observa el correcto movimiento y recorrido de los punzones.
- El software del equipo enciende correctamente, pero a pesar de tener la opción de elegir idioma solo funciona con el idioma Inglés.
- El panel táctil funciona correctamente sin errores
- Al presionar el botón “RUN” en configuración automática la tableteadora realiza todo el procedimiento de compresión donde se observa el movimiento de la torrera, los punzones y el alimentador forzado.

Conforme con el resultado:Si No

Prueba en la peor situación (Corte de energía eléctrica)**Procedimiento:**

Después de realizar el procedimiento de operación en condiciones normales se hace funcionar el equipo en forma automática y se interrumpe la energía simulando un corte eléctrico, luego se verifica si mantiene la misma configuración y funcionamiento normal.

Resultado:

El equipo se apagó inmediatamente con el corte eléctrico y al regresar la energía encendió de forma normal manteniendo los mismos parámetros con los que operaba antes del corte y siguió funcionando de forma correcta

Conforme con el resultado:

Si

No

Redactado por: Ronald Oswaldo Abarca panameño Fecha: 28/10/2024

Verificado por: Roberto Eduardo García Erazo. Fecha: 29/10/2024

Aprobado por: Moises Atonalt Guerra Avilés. Fecha: 29/10/2024

INFORME DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

Fecha de inicio: 28/10/2024

Fecha de finalización: 28/10/2024

Observaciones durante el proceso:

El sistema operativo a pesar de presentar la opción de iniciarlo en español solo se pudo iniciar en inglés, al momento de hacer operar el equipo el alimentador forzado solo gira cuando está en configuración automática y cuando está en configuración manual solo gira la torrera con los punzones.

Condiciones experimentales presentadas:

Las pruebas de operación se realizaron en el área asignada para producción de comprimidos la cual cuenta con iluminación artificial y natural y a una temperatura alrededor de los 24° C y rangos de humedad entre 30-40% y como condiciones extremas se provocó la simulación de un corte de energía.

Resultados:

Al realizar las pruebas de desempeño a la tableteadora se hizo funcionar en condiciones normales y todos sus componentes móviles, panel táctil y sistema operativo funcionan correctamente acorde a sus especificaciones de igual forma posteriormente a la prueba de corte de energía siguió funcionando de manera normal.

Conclusiones:

Cumple satisfactoriamente con las pruebas de operación realizadas en las distintas condiciones y cuenta con su respectivo procedimiento de operación.

Redactado por: Ronald Oswaldo Abarca panameño Fecha: 28/10/2024

Verificado por: Roberto Eduardo García Erazo. Fecha: 29/10/2024

Aprobado por: Moises Atonalt Guerra Avilés. Fecha: 29/10/2024

5.4.4 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN PARA EQUIPO		Confidencial
Código de formato	TF-02-027	Versión	01
Edición de protocolo	01	Vigencia	Enero 2027
Tipo de Calificación	DESEMPEÑO		
Nombre del equipo	Tableteadora rotativa RTP 10i		
Código del equipo	2328	Ubicación	Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

1) Objetivo

Demostrar que la tableteadora rotativa de modelo RTP 10i funciona de manera correcta y mantiene constantes los parámetros de producción de comprimidos de una fórmula placebo utilizando 3 medidas de diámetro de punzón tomando muestras en el inicio, medio y final de la producción.

2) Alcance

Este documento aplica para cada vez que se requiera Calificación de Desempeño de la tableteadora rotativa RTP 10i de código 2328 ubicada en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

3) Responsabilidades

Es de total responsabilidad de los docentes, laboratorista y estudiantes de la asignatura de Tecnología Farmacéutica el manejo de esta documentación y el cuidado del equipo.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN PARA EQUIPO			Confidencial
Código de formato	TF-02-027	Versión	01	
Edición de protocolo	01	Vigencia	Enero 2027	
Tipo de Calificación	DESEMPEÑO			
Nombre del equipo	Tableteadora rotativa RTP 10i			
Código del equipo	2328	Ubicación	Laboratorio de Tecnología Farmacéutica	

4) Materiales, equipos y documentación

- Tableteadora rotativa RTP 10i
- Balanza de humedad Cobos IB 110
- Balanza semianalítica
- Pie de Rey
- Durómetro digital
- Friabilizador
- Desintegrador
- Mezcla de granulado de fórmula placebo
- Bolsas plásticas de 2 libras para tomar muestras
- Bolsas plásticas de arroba para guardar tabletas de producción
- Marcador para rotular
- PEO de operación de la tableteadora
- PEO de limpieza y mantenimiento
- Bitácora de uso de tableteadora

DIMENSIONES DE PUNZÓN _____ mm de diámetro						
N° TAB/TIEMPO	Diámetro			Espesor		
	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						

FRIABILIDAD MUESTRA EN TIEMPO:						
MUESTRA	Punzón de 6 mm		Punzón de 9 mm		Punzón de 12 mm	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Peso de tabletas juntas (g)						
% desprendimiento						

DESINTEGRACIÓN CON TABLETAS DE PUNZÓN ____ mm					
Inicio		Medio		Final	
Muestra	Tiempo	Muestra	Tiempo	Muestra	Tiempo
1		1		1	
2		2		2	
3		3		3	
4		4		4	
5		5		5	
6		6		6	

6) CRITERIOS DE ACEPTACIÓN VS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Tabla de referencia para porcentaje de tolerancia según peso de tableta

Peso promedio de tableta mg	Porcentaje de diferencia
130.0 o menos	10%
De 130 a 324	7.5%
Más de 324	5%

UNIFORMIDAD DE MASAS					
Punzón	Peso nominal y porcentaje de tolerancia	Rango de tolerancia	Tiempo de muestro	Resultado	Conformidad
6 mm	120 mg ± 10%	108–132 mg	Inicio(25min)	Promedio: 122 mg Máximo: 125 mm Mínimo: 119 mg	CONFORME
			Medio(50min)	Promedio: 122 mg Máximo: 126 mg Mínimo: 119 mg	CONFORME
			Final(75min)	Promedio: 123 mg Máximo: 125 mg Mínimo: 121 mg	CONFORME
9 mm	400 mg ± 5%	380–420 mg	Inicio(5min)	Promedio: 405 mg Máximo: 414 mm Mínimo: 395 mg	CONFORME
			Medio(10min)	Promedio: 404.4 mg Máximo: 417 mg Mínimo: 391 mg	CONFORME
			Final(15min)	Promedio: 407.1 mg Máximo: 415 mg Mínimo: 398 mg	CONFORME
12 mm	650 mg ± 5%	618–682 mg	Inicio(5min)	Promedio: 652.55 mg Máximo: 667 mm Mínimo: 635 mg	CONFORME
			Medio(10min)	Promedio: 650.85 mg Máximo: 668 mg Mínimo: 634 mg	CONFORME
			Final(15min)	Promedio: 651.6 mg Máximo: 666 mg Mínimo: 637 mg	CONFORME

DIMENSIONES DE TABLETA					
Punzón	Diámetro/Espesor y % de tolerancia	Rango de tolerancia	Tiempo de muestro	Resultado	Conformidad
6 mm	Diámetro 6 mm \pm 2%	5.88-6.12 mm	Inicio(25min)	Promedio:6.03 mm Máximo: 6.04 mm Mínimo: 6.02 mm	CONFORME
			Medio(50min)	Promedio:6.03 mm Máximo: 6.04 mm Mínimo: 6.02 mm	CONFORME
			Final(75min)	Promedio:6.03 mm Máximo: 6.03 mm Mínimo: 6.01 mm	CONFORME
	Espesor 4 mm \pm 10%	3.6-4.4 mm	Inicio(25min)	Promedio:4.06 mm Máximo: 4.10 mm Mínimo: 4.00 mm	CONFORME
			Medio(50min)	Promedio:4.08 mm Máximo: 4.11 mm Mínimo: 4.00 mm	CONFORME
			Final(75min)	Promedio:4.08 mm Máximo: 4.14 mm Mínimo: 4.00 mm	CONFORME
9 mm	Diámetro 9 mm \pm 2%	8.82-9.18 mm	Inicio(25min)	Promedio:9.07 mm Máximo: 9.09 mm Mínimo: 9.06 mm	CONFORME
			Medio(50min)	Promedio:9.07 mm Máximo: 9.07 mm Mínimo: 9.06 mm	CONFORME
			Final(75min)	Promedio:9.07 mm Máximo: 9.07 mm Mínimo: 9.07 mm	CONFORME

DIMENSIONES DE TABLETA					
Punzón	Diámetro/Espesor y % de tolerancia	Rango de tolerancia	Tiempo de muestro	Resultado	Conformidad
9 mm	Espesor 5.9 mm \pm 10%	5.31-6.49 mm	Inicio(25min)	Promedio:5.88 mm Máximo: 5.99 mm Mínimo: 5.78 mm	CONFORME
			Medio(50min)	Promedio:5.87 mm Máximo: 5.97 mm Mínimo: 5.82 mm	CONFORME
			Final(75min)	Promedio:5.88 mm Máximo: 5.93 mm Mínimo: 5.84 mm	CONFORME
12 mm	Diámetro 9 mm \pm 2%	8.82-9.18 mm	Inicio(25min)	Promedio:9.07 mm Máximo: 9.09 mm Mínimo: 9.06 mm	CONFORME
			Medio(50min)	Promedio:9.07 mm Máximo: 9.07 mm Mínimo: 9.06 mm	CONFORME
			Final(75min)	Promedio:9.07 mm Máximo: 9.07 mm Mínimo: 9.07 mm	CONFORME
	Espesor 5.9 mm \pm 10%	5.31-6.49 mm	Inicio(25min)	Promedio:5.88 mm Máximo: 5.99 mm Mínimo: 5.78 mm	CONFORME
			Medio(50min)	Promedio:5.87 mm Máximo: 5.97 mm Mínimo: 5.82 mm	CONFORME
			Final(75min)	Promedio:5.88 mm Máximo: 5.93 mm Mínimo: 5.84 mm	CONFORME

DUREZA DE TABLETAS					
Punzón	Criterio	Rango de tolerancia	Tiempo de muestro	Resultado	Conformidad
6 mm	Mayor a 3 kgF		Inicio(25min)	Promedio:4.24 kgf Máximo: 5.82 kgf Mínimo: 3.15 kgf	CONFORME
			Medio(50min)	Promedio:4.40 kgf Máximo: 5.67 kgf Mínimo: 3.31 kgf	CONFORME
			Final(75min)	Promedio:4.89 kgf Máximo: 6.44 kgf Mínimo: 3.21 kgf	CONFORME
9 mm	Mayor a 3 kgF		Inicio(5min)	Promedio:5.43 kgf Máximo: 6.86 kgf Mínimo: 4.25 kgf	CONFORME
			Medio(10min)	Promedio:5.44 kgf Máximo: 6.91 kgf Mínimo: 4.18 kgf	CONFORME
			Final(15min)	Promedio:5.43 kgf Máximo: 6.63 kgf Mínimo: 3.82 kgf	CONFORME
12 mm	Mayor a 3 kgF		Inicio(5min)	Promedio:5.61 kgf Máximo: 7.00 kgf Mínimo: 4.56 kgf	CONFORME
			Medio(10min)	Promedio:5.69 kgf Máximo: 6.77 kgf Mínimo: 4.83 kgf	CONFORME
			Final(15min)	Promedio:5.84 kgf Máximo: 6.91 kgf Mínimo: 4.71 kgf	CONFORME

FRIABILIDAD DE TABLETAS				
Punzón	Porcentaje de desprendimiento	Tiempo de muestro	Resultado	Conformidad
6 mm	No mayor al 1%	Inicio(25min)	0.17 %	CONFORME
		Medio(50min)	0.14 %	CONFORME
		Final(75min)	0.17 %	CONFORME
9 mm	No mayor al 1%	Inicio(5min)	0.22 %	CONFORME
		Medio(10min)	0.20 %	CONFORME
		Final(15min)	0.18 %	CONFORME
12 mm	No mayor al 1%	Inicio(5min)	0.34 %	CONFORME
		Medio(10min)	0.34 %	CONFORME
		Final(15min)	0.29 %	CONFORME
DESINTEGRACIÓN DE TABLETAS				
Punzón	Criterio de aceptación	Tiempo de muestro	Resultado	Conformidad
6 mm	Se desintegran por completo las primeras 6 tabletas	Inicio(25min)	Todas se desintegraron	CONFORME
		Medio(50min)	Todas se desintegraron	CONFORME
		Final(75min)	Todas se desintegraron	CONFORME
6 mm	Se desintegran por completo las primeras 6 tabletas	Inicio(25min)	Todas se desintegraron	CONFORME
		Medio(50min)	Todas se desintegraron	CONFORME
		Final(75min)	Todas se desintegraron	CONFORME
6 mm	Se desintegran por completo las primeras 6 tabletas	Inicio(25min)	Todas se desintegraron	CONFORME
		Medio(50min)	Todas se desintegraron	CONFORME
		Final(75min)	Todas se desintegraron	CONFORME

7) OBSERVACIONES Y CONDICIONES PRESENTADAS DURANTE EL PROCESO

Fecha de inicio: 02/12/2024

Fecha de finalización: 13/12/2024

Observaciones durante el proceso:

Al ser primera vez que se utilizaba la tableteadora hubo que hacer un previo cuadrage para conocer la configuración de los parámetros adecuados para la mezcla de materia prima utilizada para cuando se hicieran las pruebas oficiales de desempeño verificar que se mantuvieran constantes

Condiciones experimentales presentadas:

El laboratorio de Tecnología Farmacéutica es de uso académico por lo que las áreas y condiciones ambientales no se encuentran debidamente calificadas, sin embargo el proceso en que se desarrollan las pruebas se simula lo más similar posible a como se haría en la industria, la temperatura que se logra a través de aire acondicionado es alrededor de los 24° C y una humedad entre 30-40%

8) CONCLUSIONES

La tableteadora bajo las condiciones en que se realizaron las pruebas se desempeñó de manera satisfactoria manteniendo constantes los parámetros definidos de peso, dureza y dimensiones, por lo que las pruebas de calidad como friabilidad y desintegración también dieron buenos resultados por lo tanto cumple con los criterios de aceptación para la calificación de desempeño.

Redactado por: Ronald Oswaldo Abarca panameño Fecha: 21/01/2025**Verificado por: Roberto Eduardo García Erazo. Fecha: 22/01/2025****Aprobado por: Moises Atonalt Guerra Avilés. Fecha: 22/01/2025**

CAPÍTULO VI

6.0 CONCLUSIONES

1. Se concluye que contar con equipos debidamente calificados garantiza su correcto funcionamiento acorde a sus especificaciones por lo cual influye directamente en la calidad de los medicamentos.
2. La formulación con concentraciones iguales de almidón y lactosa presentó mejores propiedades reológicas, mejor fluidez en comparación con las otras donde variaban dichas concentraciones, por esta razón es la que se utilizó para los ensayos de compresión.
3. En conclusión, el proceso de calificación abarca desde la calificación de diseño hasta la calificación de desempeño por lo que fue necesario crear y ejecutar un protocolo de calificación de diseño, de instalación, de operación y finalmente el protocolo de calificación de desempeño.
4. Para crear los formatos de protocolo de calificación se consultó la bibliografía necesaria y se adaptó al tipo de equipo que se estaba calificando teniendo en cuenta que se trataba de una tableteadora por lo cual, aspectos como calibración de este equipo se omitieron.
5. Se llevó a cabo una revisión y recopilación de todos los documentos relacionados con la tableteadora entre ellos procedimientos de operación, de limpieza y mantenimiento, manual de uso y especificaciones debido a que se necesitaban para el desarrollo de cada etapa de la calificación.
6. Para los ensayos de compresión fue necesario ajustar la tableteadora con los parámetros deseados de las tabletas considerando el peso y la dureza adecuada. Por esta razón de los 2 kg que correspondían a cada tipo de punzón 1 kg se utilizó para ajustar y el otro kilogramo para ensayo de compresión, repitiendo el proceso cada vez que se cambiara el tipo de punzón.
7. En las pruebas de controles en proceso se obtuvieron resultados satisfactorios ya que todas las tabletas analizadas cumplieron con los criterios de aceptación establecidos de la farmacopea de los estados unidos y otras bibliografías consultadas.
8. Los parámetros estadísticos de dispersión utilizados fueron la desviación estándar y el coeficiente de variación e indicaron que en las pruebas de variación de peso, dureza y dimensiones el equipo se mantuvo constante con los parámetros predefinidos durante todo el proceso de producción por lo tanto los resultados obtenidos son confiables y reflejan el buen desempeño del equipo.

CAPÍTULO VII

7.0 RECOMENDACIONES

1. Para el desarrollo de futuras investigaciones, el equipo queda listo para que puedan ser incorporados principios activos a partir de la formula desarrollada en esta investigación.
2. A la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador realizar un plan para una futura adecuación del laboratorio para cumplir con estándares de buenas prácticas de manufactura y en algún momento optar por la calificación de áreas y equipos para poder llevar a cabo producciones de fármacos y/o cosméticos.
3. Al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador llevar a cabo periódicamente mantenimiento y calibración de equipos.
4. A los estudiantes de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador realizar proyectos en que se involucren trabajos en conjunto con el laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

8.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barros Caiza KG. Calificación de operación y desempeño de la tableteadora Stokes II del laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la escuela de bioquímica y farmacia de la ESPOCH mediante la compresión de un placebo. 2012..
2. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical Report series; 908. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001. Report No.: 92 4 120908 9.
3. Reglamento Técnico Centroamericano. RTCA 11.03.42:07. 2014.
4. Echeverria Serrano JE, Martinez Peña AI. Elaboración de protocolos de calificación de instalación y operación para mezclador/granulador y secador de lecho fluido para formas farmacéuticas solidas no estériles. 2017 Octubre.
5. Davalos Cardenas AA. Calificación de equipos para el proceso de fabricación de tabletas recubiertas-Amoxicilina 500 mg. 2012
6. Chacon Maldonado AP. Validación del proceso de fabricación de un medicamento mediante evaluación de puntos críticos en una industria farmacéutica. 2019.
7. Delgado Zavala A. Calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de los equipos para HPLC del edificio G y la tableteadora del area de polvos de la UIDIS de la UAM Xochimilco. 2019.
8. United States Pharmacopeial Convention Council of Experts. Farmacopea de los Estados Unidos de América. Estados Unidos de América; 2014.

9. Tobar Fiorini A. Validación del sistema de aire comprimido para una planta farmacéutica. 2019 Septiembre.
10. Gomez Camargo R. Estudio de mejora en la fabricación de tabletas. 2016.
11. Lopez Garcia JA. Calificación de una tableteadora rotativa. 2001.
12. Solorzano Corona PR. Diseño de investigación para monitoreo de condición de una tableteadora Clit Press-II CPMD4-29 GMP utilizada en una industria farmacéutica. 2023 Noviembre.
13. Hernandez Galino A. Determinación de un procedimiento para optimizar la integración de colorante en una tableteadora masticable en la industria farmacéutica. 2013 Octubre
14. Socorro AR, Efrén Hernández B. Formas Farmacéuticas Sólidas. 2nd ed. Ciudad universitaria, delegación Coyoacán; 2009.
15. Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas. 1st ed. Vila Jato JL, editor. Madrid: Síntesis S.A.; 2001.
16. Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. 1st ed. Vila Jato JL, editor. Madrid: Síntesis S.A.; 2001.
17. FEUM. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11th ed. FEUM, editor. Ciudad de México: Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.

18. United States Pharmacopeial. United States Pharmacopeia XIX (USP XIX). 19th ed. Rockville, Maryland, USA.: United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 1975.
19. Colombo BM. Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. 1st ed. Milano: Medico-Farmaceutica; 1976.
20. C. Rowe R, Sheskey P, E. Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. Washintong: Standards Ltd.; 2009.
21. Hernández Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. 4ª ed. México: McGraw-Hill; 2006.

ANEXOS

ANEXO N.º 1

TABLA RESUMEN DE PEOs DE LA TABLETEADORA

CÓDIGO INTERNO	NOMBRE
TF-02-021	Procedimiento de limpieza y desmontaje para el manejo de la tableteadora RTP 10i Rotary Tablet Press
TF-02-022	Procedimiento de montaje de la tableteadora RTP 10i Rotary Tablet Press
TF-02-023	Procedimiento de operación para el manejo de la tableteadora RTP 10i Rotary Tablet Press

Fuente: Elaboración propia

ANEXO N.º 2

TABLA RESUMEN DE PARÁMETROS DE CUADRAJE

PARÁMETRO	Punzón de 6 mm	Punzón de 9 mm	Punzón de 12 mm
Pre-pressure	2.0	5.0	3.1
Main Pressure	2.1	3.2	2.7
Filling	4.1	7.3	6.2
Velocidad (rpm)	15	15	15

Fuente: Elaboración propia

ANEXO N.º 3

COMPROBANTE DE MANTENIMIENTO



Santa Tecla, 13 de noviembre de 2024

Señores:
Universidad de El Salvador
Presente

Ref. Contrato de Servicio No. 22/2021, Libre Gestión No 20210209
"Adquisición de Tableteadora Rotativa para la Facultad de Química y Farmacia".

Estimados señores.

SINTERZA, S.A. DE C.V., CERTIFICA: Que han sido finalizados la totalidad de los trabajos de Mantenimiento Preventivo correspondiente al siguiente equipo:

TABLETEADORA ROTATIVA

MARCA: LFA MACHINES

MODELO: RTP

ORIGEN: TAIWAN

Para que conste y sirva a los efectos oportunos, se expide el presente certificado en San Salvador a 13 de noviembre de 2024.

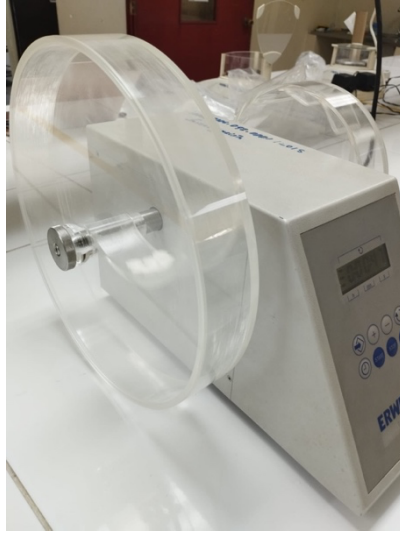
Sinterza, S.A. de C.V.
Firmado: Ing. Mauricio Guerrero
Encargado de Mantenimiento

Lic. Julio Henríquez
Representante UES
Facultad de Química y Farmacia

CALLE PPAL, COL. SAN JOSE DEL PINO, NO. 100-A, SANTA TECLA, LA LIBERTAD. FRENTE A DIZASA
Tel. (503)2288-3553. e-mail: ventas@sinterza.com

ANEXO N.º 4

FRIABILIZADOR



ANEXO N.º 5

DURÓMETRO DIGITAL PARA PRUEBAS DE DUREZA



ANEXO N.º 6

PIE DE REY PARA MEDIR DIMENSIONES



ANEXO N.º 7

GRANULADO HÚMEDO EN BANDEJA PARA LLEVARLO A SECAR



ANEXO N.º 8

TABLETEADORA ROTATIVA RTP 10i

