

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE CIPROFLOXACINA
500mg TABLETAS EN LABORATORIOS COASPHARMA**

KARINA ALEJANDRA PLAZAS HENRY

**FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ
2020**

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE CIPROFLOXACINA
500mg TABLETAS EN LABORATORIOS COASPHARMA**

KARINA ALEJANDRA PLAZAS HENRY

**Proyecto integral de grado para optar al título de:
INGENIERO QUÍMICO**

**FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ
2020**

NOTA DE ACEPTACIÓN

MSc. Néstor Humberto Agudelo Díaz

Ing. Angie Tatiana Ortega Ramírez

Bogotá D.C. agosto de 2020

DIRECTIVAS DE LA UNIVERSIDAD

Presidente de la Universidad y Rector del Claustro

Dr. Mario Posada García Peña

Consejero Institucional

Dr. Luis Jaime Posada García-Peña

Vicerrectora Académica y de Investigaciones

Dra. María Claudia Aponte González

Vicerrector Administrativo y Financiero

Dr. Ricardo Alfonso Peñaranda Castro

Secretaria General

Dra. Alexandra Mejía Guzmán

Decano Facultad de Ingeniería

Dr. Julio Cesar Fuentes Arismendi

Director Programa Ingeniería Química

Dr. Iván Ramírez Marín

La responsabilidad de los conceptos emitidos en este escrito es exclusiva de sus autores. El trabajo de grado se realizó con fines académicos como requisitos para optar al título de ingeniero químico.

DEDICATORIA

Primero quiero dedicarle este logro a Dios por darme la oportunidad de vivir esta experiencia siendo mi guía, mi camino y mi protector.

A mi familia ya que han sido lo más importante que Dios me regalo y además de ser un gran apoyo en las decisiones que he tomado en el camino de mi vida, mi madre Nora Teresa Henry Sarmiento por tu amor incondicional y esfuerzo desde el momento en el que me diste la vida. A mis hermanos Daniel Alberto González Henry, Diego Andrés González Henry y Víctor Manuel Plazas Henry por todas las risas, amor y peleas, hoy y siempre los voy a llevar en mi corazón.

A Andrés Giovanni Ruiz Fajardo, porque Dios te trajo a mi vida en un momento muy importante dandonos la oportunidad de conocernos y compartir maravillosos momentos juntos, eres un gran apoyo emocional e incondicional. Espero que Dios nos permita seguir compartiendo juntos todos los logros que vienen en el camino.

A mis amigos Laura Bulla, Katherine Cárdenas, Paula Cortez, Daniela Melo, Ximena Barreiro, Jairo Uscategui y otros amigos; por estar siempre para escucharme y darme su consejo para llegar hasta el final de esta etapa.

A Daniela Cortez Arévalo, por cada día que pasamos juntas sin importar que fueran pocos, fuiste una luz de vida llena de amor, alegría e incondicionalidad, siempre te voy a llevar en el corazón.

AGRADECIMIENTOS

Primero quiero agradecerle a Dios por darme la salud y el bienestar para completar mis estudios logrando una meta importante para mi vida.

A la ingeniera Ángela Torres por ayudarme con la búsqueda de tema para mi proyecto de grado permitiéndome la entrada a Laboratorios Coaspharma para la realización del mismo.

A Laboratorios Coaspharma por permitirme ingresar en sus instalaciones y adquirir conocimiento por parte de sus empleados y del proceso productivo, el cual fue necesario para la realización de mi proyecto de grado.

A los asesores Elizabeth Torres Gámez y Harvey Andrés Milquez Sanabria por todo su conocimiento y entrega, sirviendo como guía para el desarrollo y culminación de mi proyecto de grado.

A todas las personas que gracias a su tiempo, entrega y colaboración fue posible llegar al desarrollo y presentación de mi proyecto de grado.

A la Universidad Fundación de América por darme la oportunidad de desarrollar mis estudios en el programa de pregrado en Ingeniería Química, permitiéndome formarme como profesional siempre acompañada de un gran cuerpo de docentes.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	20
1. GENERALIDADES.	22
1.1 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA	22
1.2 VALIDACIÓN	22
1.2.1 Validación de procesos	23
1.2.2 Tipos de validación.	23
1.2.2.1 Validación concurrente.	23
1.2.2.2 Validación prospectiva.	23
1.2.2.3 Validación retrospectiva.	23
1.2.2.4 Revalidación.	23
1.2.3 Etapas de la validación de procesos.	24
1.2.3.1 Etapa 1. Diseño de proceso.	24
1.2.3.2 Etapa 2. Calificación del proceso.	24
1.2.3.3 Etapa 3. Verificación continua del proceso.	24
1.2.4 Antibióticos.	25
1.3 FORMAS FARMACÉUTICAS	26
1.3.1 Formas farmacéuticas sólidas.	27
1.3.1.1 Polvos.	27
1.3.1.2 Granulados.	27
1.3.1.3 Cápsulas.	27
1.3.1.4 Tabletas o comprimidos.	27
1.4 PARÁMETROS DE LA VALIDACIÓN DE PROCESO	27
1.4.1 Cálculos estadísticos.	28
1.4.2 Índices de capacidad y desempeño.	29
1.4.2.1 Corto plazo.	29
1.4.2.2 Largo plazo.	31
1.4.3 Cartas o gráfico de control por variable.	33
1.4.3.1 Graficas de control de variable para datos de subgrupos.	34
1.4.3.2 Graficas de control de variable para datos individuales.	34
1.4.4 Robustez.	35
1.4.5 Reproducibilidad.	35
1.4.6 Estabilidad.	35
1.4.7 ANOVA.	35
1.5 LABORATORIOS COASPHARMA	37
1.5.1 Misión.	38
1.5.2 Visión.	38
1.5.3 Historia.	38

2. DIAGNOSTICO	39
2.1 CIPROFLOXACINA 500mg TABLETAS	39
2.2 PROCESO DE FABRICACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA SOLIDA	40
2.3 PROCESO DE PRODUCCIÓN DE CIPROFLOXACINA 500mg TABLETAS EN LABORATORIOS COASPHARMA.	40
2.3.1 Liberación de áreas de producción y equipos.	42
2.3.2. Proceso de fabricación.	42
2.3.2.1 Preparar.	42
2.3.2.2 Granular.	42
2.3.2.3 Secar.	42
2.3.2.4 Regranular.	42
2.3.2.5 Lubricar.	42
2.3.2.6 Comprimir.	43
2.3.2.7 Recubrir.	43
2.3.3 Proceso de envase.	43
2.4 EQUIPOS E INSTALACIONES	43
2.4.1 Equipos utilizados en el proceso de fabricación, envase y empaque de Ciprofloxacina 500mg tabletas.	43
2.4.2 Equipos utilizados en el proceso de control de calidad de Ciprofloxacina 500mg tabletas.	46
2.4.3 Instalaciones.	47
2.5 PERSONAL DE PRODUCCIÓN	49
2.6 SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO	49
2.7 SITUACIÓN ACTUAL	49
2.8 ACCIONES CORRECTIVAS AL DIAGNOSTICO	53
2.9 METODOLOGÍA DE LA VALIDACIÓN	55
3. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE CIPROFLOXACINA 500mg TABLETAS	57
3.1 SELECCIÓN DE DATOS Y LOTES	57
3.1.1 Selección de lotes.	57
3.1.2 Plan de muestreo de validación.	57
3.2 EVALUACIÓN PRELIMINAR	59
3.2.1 Procedimiento.	59
3.2.1.1 Criterio de aceptación.	61
3.2.2 Resultados	61
3.2.2.1 Datos retrospectivos en la etapa de compresión.	62
3.2.2.2 Datos retrospectivos en la etapa de recubrir.	63
3.2 CALIFICACIÓN DESEMPEÑO DEL PROCESO	78
3.2.1 Etapa de compresión.	78
3.2.1.1 Diámetro.	78
3.2.1.2 Espesor.	86
3.2.1.3 Peso promedio.	93

3.2.1.4 Dureza.	102
3.2.1.5 Friabilidad.	109
3.2.1.6 Desintegración.	116
3.2.1.7 Valoración.	125
3.2.1.8 Atributos organolépticos.	133
3.2.2 Etapa de recubrir.	133
3.2.2.1 Espesor.	133
3.2.2.2 Peso promedio.	141
3.2.2.3 Desintegración.	149
3.2.2.4 Disolución.	157
3.2.2.5 Valoración.	162
3.2.2.6. Análisis.	171
3.2.3 Uniformidad de dosificación	173
3.3 VERIFICACIÓN CONTINUA DEL PROCESO	173
4. DOCUMENTACIÓN GENERADA DEL PROCESO DE VALIDACIÓN	175
4.1 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN	175
4.2 INFORME FINAL	176
5. CONCLUSIONES	177
6. RECOMENDACIONES	178
BIBLIOGRAFÍA	179
ANEXOS	182

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Grupos y antibióticos más comunes.	26
Tabla 2. Clasificación de los índices de capacidad.	29
Tabla 3. Índices de capacidad corto plazo.	30
Tabla 4. Índices de capacidad largo plazo.	32
Tabla 5. Criterios de aceptación.	33
Tabla 6. Equipos utilizados en el proceso de fabricación, envase y empaque de Ciprofloxacina 500mg tabletas	43
Tabla 7. Equipos utilizados en el proceso de control de calidad de Ciprofloxacina 500mg tabletas.	46
Tabla 8. Listado de verificación de las BPM.	50
Tabla 9. Acciones correctivas.	54
Tabla 10. Muestreo simple para inspección normal.	58
Tabla 11. Letra-código del tamaño del lote.	59
Tabla 12. Tratamiento de datos y determinaciones estadísticas.	60
Tabla 13. Especificaciones de calidad para Ciprofloxacina 500mg tabletas.	61
Tabla 14. Verificación de requisitos para evaluación preliminar.	62
Tabla 15. Datos primarios validación de procesos productivos etapa compresión.	62
Tabla 16. Datos primarios validación de procesos productivos etapa recubrir.	63
Tabla 17. Datos estadísticos diámetro lote 01590.	78
Tabla 18. Datos estadísticos diámetro lote 01600.	80
Tabla 19. Datos estadísticos diámetro lote 01680.	82
Tabla 20. Datos estadísticos espesor lote 01590.	86
Tabla 21. Datos estadísticos espesor lote 01600.	88
Tabla 22. Datos estadísticos espesor lote 01680.	90
Tabla 23. Datos estadísticos peso promedio lote 01590.	94
Tabla 24. Datos estadísticos peso promedio lote 01600.	95
Tabla 25. Datos estadísticos peso promedio lote 01680.	97
Tabla 26. Datos estadísticos dureza lote 01590.	102
Tabla 27. Datos estadísticos la dureza lote 01600.	103
Tabla 28. Datos estadísticos la dureza lote 01680.	105
Tabla 29. Datos estadísticos friabilidad lote 01590.	109
Tabla 30. Datos estadísticos la friabilidad lote 01600.	110
Tabla 31. Datos estadísticos la friabilidad lote 01680.	112
Tabla 32. Datos estadísticos desintegración lote 01590.	116
Tabla 33. Datos estadísticos la desintegración lote 01600.	118
Tabla 34. Datos estadísticos la desintegración lote 01680.	120
Tabla 35. Datos estadísticos valoración lote 01590.	125
Tabla 36. Datos estadísticos la valoración lote 01600.	127

Tabla 37. Datos estadísticos la valoración lote 01680.	129
Tabla 38. Datos estadísticos espesor lote 01590.	134
Tabla 39. Datos estadísticos espesor lote 01600.	135
Tabla 40. Datos estadísticos espesor lote 01680.	137
Tabla 41. Datos estadísticos peso promedio lote 01590.	141
Tabla 42. Datos estadísticos peso promedio lote 01600.	142
Tabla 43. Datos estadísticos peso promedio lote 01680.	144
Tabla 44. Datos estadísticos desintegración lote 01590.	149
Tabla 45. Datos estadísticos la desintegración lote 01600.	150
Tabla 46. Datos estadísticos la desintegración lote 01680.	152
Tabla 47. Datos estadísticos desintegración lote 01590.	157
Tabla 48. Datos estadísticos la disolución lote 01600.	158
Tabla 49. Datos estadísticos la disolución lote 01680.	159
Tabla 50. Datos estadísticos valoración lote 01590.	162
Tabla 51. Datos estadísticos la valoración lote 01600.	164
Tabla 52. Datos estadísticos la valoración lote 01680.	166
Tabla 53. Resultados validación de proceso de Ciprofloxacino 500mg tabletas.	171
Tabla 54. Especificación de calidad U. de dosis para Ciprofloxacino 500mg tabletas.	173

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Logo Laboratorios Coaspharma	38
Figura 2. Representación estructural de la molécula de ciprofloxacino.	39
Figura 3. Presentación ciprofloxacina.	40
Figura 4. Flujograma de proceso de fabricación ciprofloxacina	41
Figura 5. Primer piso instalaciones planta de producción Paloquemao Laboratorios Coaspharma.	47
Figura 6. Segundo piso instalaciones planta de producción Paloquemao Laboratorios Coaspharma.	48
Figura 7. Tercer piso instalaciones planta de producción Paloquemao Laboratorios Coaspharma.	48
Figura 8. Metodología de la validación.	56

LISTA DE GRÁFICAS

	pág.
Gráfica 1. Capacidad del proceso para diámetro.	63
Gráfica 2. Datos grupales para el diámetro.	64
Gráfica 3. Capacidad del proceso para peso promedio.	65
Gráfica 4. Datos grupales para el peso promedio.	65
Gráfica 5. Capacidad del proceso para la dureza.	66
Gráfica 6. Datos grupales para la dureza.	67
Gráfica 7. Capacidad del proceso para la friabilidad.	67
Gráfica 8. Datos grupales para la friabilidad.	68
Gráfica 9. Capacidad del proceso para la desintegración.	69
Gráfica 10. Datos grupales para la desintegración.	69
Gráfica 11. Capacidad del proceso para la valoración.	70
Gráfica 12. Datos grupales para la valoración.	71
Gráfica 13. Capacidad del proceso para espesor.	71
Gráfica 14. Datos grupales para el espesor.	72
Gráfica 15. Capacidad del proceso para peso promedio.	73
Gráfica 16. Datos grupales para el peso promedio.	73
Gráfica 17. Capacidad del proceso para la desintegración.	74
Gráfica 18. Datos grupales para la desintegración.	75
Gráfica 19. Capacidad del proceso para la disolución.	75
Gráfica 20. Datos grupales para la disolución.	76
Gráfica 21. Capacidad del proceso para la valoración.	77
Gráfica 22. Datos grupales para la valoración.	77
Gráfica 23. Capacidad de proceso para el diámetro lote 01590	79
Gráfica 24. Datos individuales para el diámetro lote 01590	80
Gráfica 25. Capacidad del proceso para diámetro lote 01600.	81
Gráfica 26. Datos individuales para el diámetro lote 01600.	82
Gráfica 27. Capacidad del proceso para diámetro lote 01680.	83
Gráfica 28. Datos individuales para el diámetro lote 01680.	84
Gráfica 29. Capacidad del proceso para diámetro.	84
Gráfica 30. Datos grupales para el diámetro.	85
Gráfica 31. Capacidad del proceso para espesor lote 01590.	87
Gráfica 32. Datos individuales para el espesor lote 01590.	88
Gráfica 33. Capacidad del proceso para espesor lote 01600.	89
Gráfica 34. Datos individuales para el espesor lote 01600.	89
Gráfica 35. Capacidad del proceso para espesor lote 01680.	90
Gráfica 36. Datos individuales para el espesor lote 01680.	91
Gráfica 37. Capacidad del proceso para espesor.	92
Gráfica 38. Datos grupales para el espesor.	92
Gráfica 39. Capacidad del proceso para peso promedio lote 01590.	94

Gráfica 40. Datos individuales para el peso promedio lote 01590.	95
Gráfica 41. Capacidad del proceso para peso promedio lote 01600.	96
Gráfica 42. Datos individuales para el peso promedio lote 01600.	97
Gráfica 43. Capacidad del proceso para peso promedio lote 01680.	98
Gráfica 44. Datos individuales para el peso promedio lote 01680.	99
Gráfica 45. Capacidad del proceso para peso promedio.	100
Gráfica 46. Datos grupales para el peso promedio.	100
Gráfica 47. Capacidad de proceso para la dureza lote 01590	102
Gráfica 48. Datos individuales para la dureza lote 01590	103
Gráfica 49. Capacidad del proceso para la dureza lote 01600.	104
Gráfica 50. Datos individuales para la dureza lote 01600.	104
Gráfica 51. Capacidad del proceso para la dureza lote 01680.	105
Gráfica 52. Datos individuales para la dureza lote 01680.	106
Gráfica 53. Capacidad del proceso para la dureza.	107
Gráfica 54. Datos grupales para la dureza.	107
Gráfica 55. Capacidad de proceso para la friabilidad lote 01590	109
Gráfica 56. Datos individuales para la friabilidad lote 01590	110
Gráfica 57. Capacidad del proceso para la friabilidad lote 01600.	111
Gráfica 58. Datos individuales para la friabilidad lote 01600.	112
Gráfica 59. Capacidad del proceso para la friabilidad lote 01680.	113
Gráfica 60. Datos individuales para la friabilidad lote 01680.	114
Gráfica 61. Capacidad del proceso para la friabilidad.	114
Gráfica 62. Datos grupales para la friabilidad.	115
Gráfica 63. Capacidad de proceso para la desintegración lote 01590	117
Gráfica 64. Datos individuales para la desintegración lote 01590	118
Gráfica 65. Capacidad del proceso para la desintegración lote 01600.	119
Gráfica 66. Datos individuales para la desintegración lote 01600.	120
Gráfica 67. Capacidad del proceso para la desintegración lote 01680.	121
Gráfica 68. Datos individuales para la desintegración lote 01680.	122
Gráfica 69. Capacidad del proceso para la desintegración.	123
Gráfica 70. Datos grupales para la desintegración.	124
Gráfica 71. Capacidad de proceso para la valoración lote 01590	126
Gráfica 72. Datos individuales para la valoración lote 01590	127
Gráfica 73. Capacidad del proceso para la valoración lote 01600.	128
Gráfica 74. Datos individuales para la valoración lote 01600.	129
Gráfica 75. Capacidad del proceso para la valoración lote 01680.	130
Gráfica 76. Datos individuales para la valoración lote 01680.	131
Gráfica 77. Capacidad del proceso para la valoración.	131
Gráfica 78. Datos grupales para la valoración.	132
Gráfica 79. Capacidad del proceso para espesor lote 01590.	134
Gráfica 80. Datos individuales para el espesor lote 01590.	135
Gráfica 81. Capacidad del proceso para espesor lote 01600.	136
Gráfica 82. Datos individuales para el espesor lote 01600.	136

Gráfica 83. Capacidad del proceso para espesor lote 01680.	137
Gráfica 84. Datos individuales para el espesor lote 01680.	138
Gráfica 85. Capacidad del proceso para espesor.	139
Gráfica 86. Datos grupales para el espesor.	139
Gráfica 87. Capacidad del proceso para peso promedio lote 01590.	141
Gráfica 88. Datos individuales para el peso promedio lote 01590.	142
Gráfica 89. Capacidad del proceso para peso promedio lote 01600.	143
Gráfica 90. Datos individuales para el peso promedio lote 01600.	144
Gráfica 91. Capacidad del proceso para peso promedio lote 01680.	145
Gráfica 92. Datos individuales para el peso promedio lote 01680.	146
Gráfica 93. Capacidad del proceso para peso promedio.	147
Gráfica 94. Datos grupales para el peso promedio.	147
Gráfica 95. Capacidad de proceso para la desintegración lote 01590	149
Gráfica 96. Datos individuales para la desintegración lote 01590	150
Gráfica 97. Capacidad del proceso para la desintegración lote 01600.	151
Gráfica 98. Datos individuales para la desintegración lote 01600.	152
Gráfica 99. Capacidad del proceso para la desintegración lote 01680.	153
Gráfica 100. Datos individuales para la desintegración lote 01680.	154
Gráfica 101. Capacidad del proceso para la desintegración.	155
Gráfica 102. Datos grupales para la desintegración.	156
Gráfica 103. Datos individuales para la disolución lote 01590	158
Gráfica 104. Datos individuales para la disolución lote 01600.	159
Gráfica 105. Datos individuales para la disolución lote 01680.	160
Gráfica 106. Capacidad del proceso para la disolución.	160
Gráfica 107. Datos grupales para la disolución.	161
Gráfica 108. Capacidad de proceso para la valoración lote 01590	163
Gráfica 109. Datos individuales para la valoración lote 01590	164
Gráfica 110. Capacidad del proceso para la valoración lote 01600.	165
Gráfica 111. Datos individuales para la valoración lote 01600.	166
Gráfica 112. Capacidad del proceso para la valoración lote 01680.	167
Gráfica 113. Datos individuales para la valoración lote 01680.	168
Gráfica 114. Capacidad del proceso para la valoración.	169
Gráfica 115. Datos grupales para la valoración.	169

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Protocolo de validación	183
Anexo B. Cromatogramas	184

GLOSARIO

ATRIBUTO CRÍTICO DE CALIDAD (ACC): característica o propiedad física, química, biológica o microbiológica que deber estar dentro de una distribución, límite o rango para asegurar la calidad deseada del producto. Los atributos críticos de calidad están asociados generalmente al principio activo, excipientes, materiales, producto intermedio y producto terminado.

BATCH RECORD: todos los documentos asociados con la manufactura de un lote de producción en granel o en producto terminado. Estos proveen el historial de cada lote de producto y todas las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.

CALIFICACIÓN: acción de probar que cualquier instalación, sistema y equipo funciona correctamente y conduce a los resultados esperados. Se dividen en calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ).¹

CAPACIDAD DE PROCESO: dato cuantitativo que expresa la relación entre el promedio de los datos y el valor objetivo de la especificación.

ESPECIFICACIÓN: lista de los requerimientos detallados con los cuales los productos o materiales usados u obtenidos durante la manufactura se consideran conformes.²

PRINCIPIO ACTIVO: es cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a su uso en una preparación magistral de fármacos; es el ingrediente activo de dicha preparación y proporciona un efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades en humanos y animales.³

PROCESO PRODUCTIVO: es el conjunto de etapas que transforman materias primas y material de envase y empaque en producto terminado.

VALIDACIÓN: evidencia documentada que suministra un alto grado de seguridad de que un proceso específico elabora en forma permanente un producto que cumple unas características, especificaciones y atributos de calidad predeterminadas.

VARIABLE CRÍTICA DEL PROCESO: una operación en el proceso de manufactura que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico la cual es medible.⁴

¹ ÁLVAREZ MUÑOZ, Cristian Ferney. Validación del proceso de manufactura de una forma farmacéutica en suspensión en laboratorios Remo S.A.S [en línea]. Bogotá. 2018. p. 17 [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.11839/6837>

² Ibíd., p. 17.

³ Ibíd., p. 17.

⁴ Ibíd., p. 17.

RESUMEN

El presente trabajo contiene una propuesta para la validación del proceso de producción de Ciprofloxacina 500mg tabletas en laboratorios COASPHARMA en la ciudad de Bogotá, cumpliendo con los requerimientos y directrices de la FDA (Food and Drug Administration) y la OMS (Organización Mundial de la Salud).

Para dar inicio al proceso de validación es necesario realizar una evaluación preliminar la cual consiste en recopilar documentos históricos que evidencian una validación retrospectiva del medicamento, dando paso a la realización de la primera validación concurrente iniciando con un protocolo de validación, en el cual se delimitan las etapas del proceso, parámetros y todo lo necesario para el análisis del proceso productivo, posteriormente por medio de pruebas experimentales y con la ayuda de herramientas estadísticas se realizó la estandarización y calificación del proceso productivo.

Por último, la validación del proceso fue documentada demostrando que el proceso es capaz de cumplir con las especificaciones y requisitos necesarios para la fabricación del producto siguiendo las directrices dadas por los organismos de control y calidad para esta industria.

PALABRAS CLAVE

- Atributos de calidad.
- Calificación del proceso de fabricación.
- Control estadístico del proceso.
- Validación del proceso de fabricación.

INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica la FDA consolidó los lineamientos para el desarrollo y fabricación de medicamentos, donde las BPM tienen como requisito fundamental establecer, desarrollar y documentar la validación del proceso de fabricación de un producto. En Colombia el ente regulador INVIMA es el encargado de verificar el cumplimiento de la normativa en la industria farmacéutica.

La validación es un proceso requerido para la fabricación de un medicamento donde es necesario la utilización de un método analítico que permita cuantificar el producto mayoritario que en este caso es el ingrediente activo de una formulación, para garantizar un alto nivel de calidad en los medicamentos se requiere que cada una de las etapas de producción se realicen de forma adecuada y cumpliendo los parámetros de calidad establecidos.

Debido a recomendaciones desarrolladas e implementadas con el paso de los años, los resultados obtenidos generalmente son la base en la toma de decisiones financieras, regulatorias, entre otros relacionados con la fabricación y desarrollo de productos, así como la prestación de servicios. Para esto es necesario implementar un método analítico que es seleccionado para un propósito determinado del cual el laboratorio es responsable de verificar su desempeño contra las especificaciones de la validación.

Por este motivo para Laboratorios Coaspharma la validación es de gran importancia ya que es una empresa especializada en la investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de productos farmacéuticos y cosméticos, de esta manera cumpliendo con sus estándares de calidad frente al INVIMA entidad a la cual se debe demostrar que los medicamentos cuentan con las BPM, dado esto la empresa realizó el proceso de validación de varios de sus medicamentos entre los cuales se encuentra la Ciprofloxacina 500mg en tabletas que presenta una validación retrospectiva basada en información o recopilación de datos históricos del producto la cual ya no es vigente ante el INVIMA, dando paso a la realización de la primera validación concurrente del medicamento durante el proceso de fabricación del producto con el fin de demostrar que el proceso cumple con los parámetros preestablecidos.

Garantizando al fabricante que el proceso se encuentra bajo control y es seguro, para así entregar al consumidor las características y calidad esperadas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Validar el proceso de fabricación de Ciprofloxacina 500mg en tabletas en Laboratorios Coaspharma

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diagnosticar el proceso de fabricación actual de Ciprofloxacina 500mg en tabletas
- Establecer acciones correctivas y preventivas con base a los resultados de diagnóstico del proceso de fabricación actual de Ciprofloxacina 500mg en tabletas
- Determinar los parámetros de validación del proceso
- Generar documentación del protocolo de validación

1. GENERALIDADES

En este capítulo se explican los conocimientos básicos o fundamentales para el proceso de validación de un producto.

1.1 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

Son los principios básicos y prácticas generales de higiene en la manipulación, preparación, elaboración, envasado, almacenamiento, transporte y distribución de alimentos y/o medicamentos para el consumo humano, con el objeto de garantizar que los productos se fabriquen en condiciones sanitarias adecuadas y se disminuyan los riesgos inherentes a la producción.

Históricamente las BPM surgen como una respuesta o reacción ante hechos graves relacionados con la falta de inocuidad, pureza y eficacia de alimentos y/o medicamentos.

En Colombia las buenas prácticas de manufactura (BPM) están reguladas y vigiladas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). El INVIMA es la institución oficial de vigilancia y control, de carácter técnico-científico, que trabaja en la protección de la salud individual y colectiva de los colombianos, mediante la aplicación de las normas sanitarias como: decretos y resoluciones para alimentos, medicamentos, cosméticos, productos de aseo, bebidas alcohólicas, dispositivos médicos, homeopáticos, entre otros⁵.

1.2 VALIDACIÓN

La validación de procesos es establecer evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico, consistentemente produce un producto que cumple con las especificaciones y características de calidad predeterminados.

Se deben cumplir algunos requisitos previos tales como soporte documental adecuado, proveedores calificados, áreas y equipos calificados y calibrados, validación de técnicas de análisis, plan de muestreo de validación definido y autorizado, estandarización de la producción y personal capacitado calificado en las actividades anteriores, todo esto antes de iniciar una validación de procesos, los cuales deben estar debidamente documentados según lo exigen las BPM. Inclusive

⁵ INSTITUTO DE SEGURIDAD Y BIENESTAR LABORAL. prevencionar.com.co: Buenas prácticas de manufactura (BPM) [en línea]. (10 de noviembre de 2016). [Consultado: 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://prevencionar.com.co/2016/10/10/buenas-practicas-manufactura-bpm/>

las normativas están diseñadas de tal forma que la validación está en los últimos capítulos o pasos de la aplicación de las BPM⁶.

1.2.1 Validación de procesos. La verificación documentada de que el proceso realizado dentro de los parámetros establecidos, puede ejecutarse de forma efectiva y reproducible para obtener medicamentos que cumplan con sus especificaciones y sus atributos de calidad predeterminados⁷.

1.2.2 Tipos de validación. Existen distintos tipos de validación que dependiendo del proceso se elige el indicado para trabajar, a continuación, se presentan cuatro tipos de validación y su descripción.

1.2.2.1 Validación concurrente. Validación efectuada en circunstancias excepcionales, justificadas sobre la base de un beneficio significativo para el paciente, en la que el protocolo de validación se ejecuta simultáneamente con la comercialización de los lotes validados⁸.

1.2.2.2 Validación prospectiva. Validación conducida antes de la distribución de un producto nuevo, o producto hecho bajo un proceso de fabricación o revisado, donde las revisiones pueden afectar las características del producto⁹.

1.2.2.3 Validación retrospectiva. Validación que mira atrás a las experiencias obtenidas durante la producción; se sustenta en la condición de que la composición, los procedimientos y el equipamiento permanezcan sin cambios, y que la experiencia con la instalación y los resultados del control de proceso y del producto final sean evaluados. Se compilan los resultados de los análisis y se determina si el proceso se encuentra dentro de los límites permisibles¹⁰.

1.2.2.4 Revalidación. La revalidación es necesaria para asegurar cualquier cambio introducido intencionalmente o no, no varía la consistencia del proceso de producción, lo que permitirá que no existan variaciones en la calidad del producto. Se clasifica en dos grandes categorías, la revalidación en casos de cambios debe ser realizada después de cualquier tipo de cambio que afecte las características

⁶ REYES GÓMEZ, Rodrigo. La validación de procesos como herramienta de la mejora continua [en línea]. PDF4PRO. [Consultado: 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://pdf4pro.com/view/validaci-211-n-de-procesos-oga-org-gt-2b0d8b.html>

⁷ INVIMA. Guía validación de procesos [en línea]. Quality compliance. Brasil. (19 de febrero de 2019). [Consultado 15 de abril de 2019]. Disponible en: <http://qualitycompliance.com.br/wp-content/uploads/2019/03/Guia-Valida%C3%A7%C3%A3o-de-processo-INVIMA-fev2019.pdf>

⁸ *Ibíd.*, p. 4.

⁹ *Ibíd.*, p. 4.

¹⁰ CUBA. CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

establecidas del producto y la revalidación periódica debe ser realizada en intervalos de tiempo sobre una base planificada, incluso si no se han introducido cambios intencionales¹¹.

1.2.3 Etapas de la validación de procesos. La validación del proceso está asociada a la recopilación y evaluación de datos durante todo el ciclo de vida de un producto, desde la etapa de diseño del proceso hasta la producción comercial. La validación de procesos durante todo el ciclo de vida de un producto se divide en 3 etapas, según la guía para la validación de procesos de la FDA¹².

1.2.3.1 Etapa 1. Diseño de proceso. Durante esta etapa se debe comprender el proceso de fabricación e identificar los pasos críticos y los parámetros críticos del proceso y la variabilidad inicial del material pueden afectar la calidad del producto.

El diseño del proceso normalmente debe abarcar el diseño de experimentos, el desarrollo del proceso, la fabricación de un producto para su uso en ensayos clínicos, lotes a escala piloto y transferencia de tecnología. Es útil al final de esta etapa disponer de un diagrama de flujo que describa todas las operaciones y controles en el proceso que se validará¹³.

1.2.3.2 Etapa 2. Calificación del proceso. Durante esta etapa se confirma la reproducibilidad del proceso a escala comercial. Se deben llevar a cabo las calificaciones de equipos, áreas y servicios, que son los prerrequisitos de la PQ (Performance Qualification).

En el protocolo PQ se deben incluir:

- Descripción del proceso y la estrategia de verificación.
- El número de lotes a validar.
- El tipo de prueba o monitoreo que se realizará.
- Los criterios de aceptación que se aplicarán.
- Cómo se evaluarán los datos y las acciones a tomar¹⁴.

1.2.3.3 Etapa 3. Verificación continua del proceso. Se debe monitorear la calidad del producto de los lotes comerciales después de completar el diseño del proceso y

¹¹ *Ibíd.*, p. 6.

¹² DESIREE, Gabriela. Conoce las etapas de validación de procesos [en línea]. Quality by design. (14 de noviembre de 2018). [Consultado: 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.qbd.lat/blog/conoce-las-etapas-de-validacion-de-procesos/>

¹³ *Ibíd.*, p. 1.

¹⁴ *Ibíd.*, p. 1.

la calificación del proceso. Esto proporcionara evidencia de que se mantiene un estado de control durante todo el ciclo de vida del producto.

Deben recopilarse los resultados sobre la calidad de los materiales o componentes recibidos, los resultados del producto terminado, las no conformidades, los atributos de calidad y los parámetros críticos de procesos, esto con la finalidad de evaluar la tendencia del proceso. Se pueden utilizar aplicaciones de tecnología analítica de procesos y control de procesos estadísticos multivariados.

Se debe analizar el rendimiento del proceso y controlar la variabilidad entre lotes. La información contante sobre la calidad del producto y el rendimiento del proceso es una característica esencial del mantenimiento del mismo.

Finalmente, lo que se debe demostrar es que el proceso es capaz de entregar continuamente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados. Se deben generar datos de validación del proceso para todos los productos con la finalidad de demostrar la adecuación del proceso de fabricación¹⁵.

1.2.4 Antibióticos. Los antibióticos se utilizan para tratar las infecciones causadas por bacterias, microorganismos unicelulares que pueden provocar enfermedades en los seres vivos.

Este tipo de fármacos actúan impidiendo que las bacterias se reproduzcan o bien destruyéndolas. No todos los tipos de antibióticos son iguales, existen antibióticos de distintas clases, diseñados para combatir diferentes tipos de bacterias¹⁶.

1.2.4.1 Clasificación de los antibióticos. Los antibióticos se agrupan en clases, en función a sus propiedades, su estructura química, su espectro de acción y el tipo de bacterias que combaten.

Una de las calificaciones más conocidas es la calificación en función al espectro de acción, en este sentido podemos diferenciar dos tipos de antibióticos:

- Amplio espectro: antibióticos que actúan sobre muchas especies diferentes de bacterias.

¹⁵ *Ibíd.*, p. 1.

¹⁶ VERITAS INTERCONTINENTAL. Antibióticos más comunes y cómo usarlos de forma correcta [en línea]. (12 de marzo de 2020). [Consultado: 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.veritasint.com/blog/antibioticos-mas-comunes-y-como-usarlos-de-forma-correcta/#:~:text=Los%20antibi%C3%B3ticos%20se%20utilizan%20para,enfermedades%20en%20los%20seres%20vivos.>

- Espectro reducido: antibióticos que actúan sobre un grupo reducido de especies bacterianas.

Los antibióticos pueden dividirse en grupos con características similares:

- Naturales: se encuentran en la naturaleza.
- Semisintéticos: partiendo de un determinado antibiótico se modifica su composición química para mejorar sus propiedades.

A continuación, en la tabla 1 se enumeran los principales grupos y antibióticos más comunes incluidos en cada uno de ellos¹⁷:

Tabla 1. Grupos y antibióticos más comunes.

Clase de antibiótico	Antibióticos principales
Penicilina	Amoxicilina, ampicilina.
Quinolonas	Ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino.
Macrólidos	Azitromicina, claritromicina, eritromicina.
Cefalosporinas	Cefactor, cefalexina, cefuroxima.
Tetraciclinas	Doxiciclina.
Sulfonamidas	Sulfametoxazol, trimetoprim.
Aminoglucósidos	Gentamicina, tobramicina.

Fuente. VERITAS INTERCONTINENTAL. Antibióticos más comunes y cómo usarlos de forma correcta [en línea]. (12 de marzo de 2020). [Consultado: 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.veritasint.com/blog/antibioticos-mas-comunes-y-como-usarlos-de-forma-correcta/#:~:text=Los%20antibi%C3%B3ticos%20se%20utilizan%20para,enfermedades%20en%20los%20seres%20vivos.>

1.3 FORMAS FARMACÉUTICAS

Es la disposición individualizada a que se adaptan los fármacos (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para construir un medicamento, dicho de otra forma, la disposición externa que se da a las sustancias medicamentosas para facilitar su administración¹⁸. También se denominan

¹⁷ *Ibíd.*, p. 1.

¹⁸ ENGENÉRICO. ¿Qué es una forma farmacéutica? [en línea]. AESEG. España. (24 de febrero de 2012). [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.engenerico.com/formas-farmacenticas/#>

preparados farmacéuticos, formas medicamentosas, formas farmacéuticas o de dosificación, o simplemente preparados.

Estos preparados pueden tener una o varias drogas y son confeccionadas por el farmacéutico o la industria farmacéutica. Existen en estado sólido, semisólido, líquido y gaseoso, soluciones, suspensiones, emulsiones o dispersiones coloidales¹⁹.

1.3.1 Formas farmacéuticas sólidas. Su forma de administración es por vía oral y además presenta ventajas de seguridad, comodidad y sencillez. Su liberación es prolongada ya que liberan la droga lentamente por el tracto digestivo.

1.3.1.1 Polvos. Compuesta por una o varias sustancias mezcladas, finamente molidas para su aplicación externa o interna²⁰.

1.3.1.2 Granulados. Mezcla de polvos medicamentosos y azúcar, repartida en pequeños granos²¹.

1.3.1.3 Cápsulas. Cubiertas de gelatina que se llenan con sustancia sólida o líquida y se administran por deglución para evitar el sabor y el olor de los medicamentos. Hay tres tipos de cápsulas: duras (para drogas sólidas); cápsulas elástica y perlas (para líquidos)²².

1.3.1.4 Tabletas o comprimidos. Sólidos, generalmente discoidea, obtenida por compresión; en la forma farmacéutica más utilizada. Para prepararlas se utilizan distintos excipientes según la droga: jarabe, mucílago de goma arábica, almidón. Se las puede recubrir con una capa de azúcar para mejorar el sabor y protegerlas de la acción de la humedad y del aire, otras tienen una capa entérica para que no irrite la mucosa gástrica²³.

1.4 PARÁMETROS DE LA VALIDACIÓN DE PROCESO

Características que necesitan ser evaluadas y son clasificadas en cualitativas y cuantitativas, con las cuales se nos permiten determinar el estado del proceso de fabricación.

¹⁹ UNIVERSIDAD NACIONAL DEL NORDESTE. Formas farmacéuticas [en línea]. Argentina. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/17_forfar.pdf

²⁰ *Ibíd.*, p. 175.

²¹ *Ibíd.*, p. 175.

²² *Ibíd.*, p. 175.

²³ *Ibíd.*, p. 175.

1.4.1 Cálculos estadísticos.

- Promedio o media: las medidas de localización están diseñadas para brindar al analista algunos valores cuantitativos de la ubicación central o de otro tipo de los datos en una muestra. La media es simplemente un promedio numérico²⁴.

Ecuación 1. Cálculo media

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

Fuente. Walpole, R. (2012:9). Probabilidad y estadística para ingenieros

- Desviación estándar: la medida muestral de dispersión que se utiliza más a menudo es la desviación estándar, que es una medida de variabilidad²⁵.

Ecuación 2. Cálculo desviación estándar

$$s = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Fuente. Walpole, R. (2012:9). Probabilidad y estadística para ingenieros

- Coeficiente de variación: se utiliza con frecuencia como criterio para comparar modelos en competencia. Se trata de una cantidad sin escala que expresa al estimado de σ , es decir, s , como porcentaje de la respuesta promedio \bar{x} ²⁶.

Ecuación 3. Cálculos coeficiente de variación

$$CV = \frac{s}{\bar{x}} * 100$$

Fuente. Walpole, R. (2012:9). Probabilidad y estadística para ingenieros

- Intervalo de confianza: hay muchas situaciones en que es preferible determinar un intervalo dentro del cual esperaríamos encontrar el valor del parámetro. El intervalo $\hat{\theta}_L < \theta < \hat{\theta}_U$, que se calcula a partir de la muestra seleccionada, se llama entonces intervalo de confianza del $100(1 - \alpha)\%$ ²⁷.

²⁴ WALPOLE, Ronald. Introducción a la estadística y al análisis de datos. En: Medidas de localización: la media y la mediana de una muestra [en línea]. Pearson Education. 9 ed. México: 2012. [Consultado 16 de abril de 2020]. Capítulo 1. 11 p. Disponible en https://verenicafunez94hotmail.files.wordpress.com/2014/08/8va-probabilidad-y-estadistica-para-ingenier-walpole_8.pdf

²⁵ Ibíd., p. 15.

²⁶ Ibíd., p. 471.

²⁷ Ibíd., p. 268.

Ecuación 4. Cálculo intervalo de confianza

$$IC = \bar{x} \pm z_{\alpha/2} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Fuente. Walpole, R. (2012:9). Probabilidad y estadística para ingenieros

1.4.2 Índices de capacidad y desempeño. Una necesidad muy frecuente en los procesos consiste en evaluar la variabilidad y tendencia central de una característica de calidad, para así cumplir con las especificaciones técnicas deseadas. Cuando la capacidad de un proceso es alta, se dice que el proceso es capaz, cuando se mantiene estable o lo largo del tiempo, se dice que el proceso está bajo control, cuando no ocurre esto se dice que el proceso no es adecuado para el trabajo o requiere de inmediatas modificaciones²⁸.

Los índices de capacidad se pueden clasificar según su posición y alcance temporal como lo podemos observar en la siguiente tabla.

Tabla 2. Clasificación de los índices de capacidad.

	Centrado	No centrado	Con límite superior	Con límite inferior
Corto plazo	C _P	C _{PK}	C _{PU}	C _{PL}
Largo plazo	P _P	P _{PK}	P _{PU}	P _{PL}

Fuente: SALAZAR LÓPEZ, Bryan. Clasificación de los índices de capacidad [en línea]. Capacidad de procesos. (29 de octubre de 2019). [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ingenieriaindustrialonline.com/gestion-de-calidad/capacidad-de-procesos/>

1.4.2.1 Corto plazo.

- Cp: es una relación que compara dos valores: la dispersión de especificación (LES-LEI) y la dispersión del proceso con base en la desviación estándar de corto plazo. El Cp evalúa la capacidad con base en la variación del proceso, no en su ubicación. Se puede comparar el Cp con otros valores para obtener más información sobre la capacidad del proceso. Al comparar el Cp con un valor de referencia para evaluar la capacidad potencial del proceso, si el Cp es menor que el valor de referencia, considere como mejorar el proceso reduciendo su variación. Compara el Cp y el Pp considerando que el Pp es mayor, pudiera haber otras fuentes de variación sistémica en el proceso, además de la variación entre y dentro de los subgrupos. Comparar el Cp y el Cpk cuando son aproximadamente iguales, entonces el proceso está centrado entre los límites de especificación. Si el Cp y el Cpk son diferentes, entonces el proceso no está centrado.

²⁸ SALAZAR LÓPEZ, Bryan. Capacidad de procesos [en línea]. Ingeniería industrial online. (29 de octubre de 2019). [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ingenieriaindustrialonline.com/gestion-de-calidad/capacidad-de-procesos/>

- Cpk: es una medida de la capacidad de corto plazo del proceso y es igual al mínimo entre el CPU y el CPL. El Cpk es una relación que compara dos valores: la distancia de la media del proceso al límite de especificación más cercano (LES o LEI) y la dispersión unilateral del proceso con base en la desviación estándar entre/dentro de subgrupos. El Cpk evalúa tanto la ubicación como la variación del proceso. Se puede comparar el Cpk con otros valores para obtener más información sobre la capacidad del proceso. Al comparar Cpk con un valor de referencia que represente el valor mínimo que es aceptable para el proceso, si el Cpk es menor que el valor de referencia, considere formas de mejorar el proceso, como reducir su variación o desplazar su ubicación. Compara el Cpk y el Ppk considerando que el Ppk es mayor, pudiera haber otras fuentes de variación sistémica en el proceso, además de la variación entre y dentro de los subgrupos. Compara el Cp y el Cpk cuando son aproximadamente iguales, entonces el proceso está centrado entre los límites de especificación. Si el Cp y el Cpk son diferentes, entonces el proceso no está centrado²⁹.

A continuación en la tabla 3 observamos los índices de capacidad a corto plazo y su respectiva ecuación.

Tabla 3. Índices de capacidad corto plazo.

Índice	Definición	Ecuación
C _P	Índice de capacidad para proceso con dos especificaciones, relaciona los límites de tolerancia con la variabilidad inherente al proceso.	$C_P = \frac{USL - LSL}{6\sigma_{ST}}$
C _{PK}	Índice de capacidades real para proceso con dos especificaciones o no centrados. Evalúa la ubicación de la medida con respecto a los límites de especificación.	$C_{PK} = \text{Mim} \left[\frac{USL - \bar{x}}{3\sigma_{ST}}; \frac{\bar{x} - LSL}{3\sigma_{ST}} \right]$
C _{PU}	Índice de capacidad para proceso con límite de especificación superior.	$C_{PU} = \frac{USL - \bar{x}}{3\sigma_{ST}}$
C _{PL}	Índice de capacidad para proceso con límite de especificación inferior.	$C_{PL} = \frac{\bar{x} - LSL}{3\sigma_{ST}}$

Fuente: ROCHA MENDEZ, Mónica Roció. Validación de proceso de fabricación de amoxicilina 500 mg cápsulas en manufacturera mundial farmacéutica [en línea]. Bogotá. 2016. p. 34 [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: file:///F:/otras%20tesis/6091188-2016-2-IQ.pdf

²⁹ MINITAB. Estadísticos de capacidad para análisis de capacidad [en línea]. Soporte de minitab. 2018. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/capability-analysis/how-to/capability-sixpack/between-within-capability-sixpack/interpret-the-results/all-statistics-and-graphs/capability-statistics/>

Donde:

- USL: límite superior de especificación.
- LSL: límite inferior de especificación.
- \bar{x} : promedio.
- σ_{ST} : desviación estándar inherente al proceso.

1.4.2.2 Largo plazo.

- Pp: es una relación que compara dos valores: la dispersión de especificación (LES-LEI) y la dispersión del proceso con base en la desviación estándar a largo plazo. El Pp evalúa la capacidad a largo plazo con base en la variación del proceso, no en su ubicación. Debe proporcionar tanto un límite de especificación inferior (LEI) como un límite de especificación superior (LES) para calcular el índice Pp. Se puede comparar el Pp con otros valores para obtener más información sobre la capacidad del proceso. Al comparar el Pp con un valor de referencia para evaluar la capacidad a largo plazo del proceso, si el Pp es menor que el valor de referencia, considere como mejorar el proceso reduciendo su variación. Comparar el Pp y el Ppk cuando son aproximadamente iguales, entonces el proceso está centrado entre los límites de especificación. Si el Pp y el Ppk son diferentes, entonces el proceso no está centrado.
- Ppk: es una medida de la capacidad a largo plazo del proceso y es igual al mínimo entre el PPU y el PPL. El Ppk es una relación que compara dos valores: la distancia de la media del proceso al límite de especificación más cercano (LES o LEI) y la dispersión unilateral del proceso con base en su variación a largo plazo. El Ppk evalúa tanto la ubicación como la variación largo plazo del proceso. Se puede comparar el Ppk con otros valores para obtener más información sobre la capacidad del proceso. Al comparar Ppk con un valor de referencia que represente el valor mínimo que es aceptable para el proceso, si el Ppk es menor que el valor de referencia, considere formas de mejorar el proceso. Compara el Pp y el Ppk cuando son aproximadamente iguales, entonces el proceso está centrado entre los límites de especificación. Si el Pp y el Ppk son diferentes, entonces el proceso no está centrado. Compara el Pp y el Ppk cuando un proceso está bajo control estadístico, el Ppk y el Cpk son aproximadamente iguales. La diferencia entre el Ppk y el Cpk representa la mejora en la capacidad del proceso que usted podría esperar si se eliminaran los cambios rápidos y graduales del proceso³⁰.

³⁰ Ibíd., p. 1.

A continuación, en la tabla 4 se detallan los índices de capacidad a largo plazo y su respectiva ecuación.

Tabla 4. Índices de capacidad largo plazo.

Índice	Definición	Ecuación
P_P	Índice de capacidad para proceso con dos especificaciones, relaciona los límites de tolerancia con la variabilidad a largo plazo del proceso.	$P_P = \frac{USL - LSL}{6\sigma_{LT}}$
P_{PK}	Índice de capacidades real para proceso con dos especificaciones o no centrados. Evalúa la ubicación de la medida con respecto a los límites de especificación.	$P_{PK} = \text{Mim} \left[\frac{USL - \bar{x}}{3\sigma_{LT}}; \frac{\bar{x} - LSL}{3\sigma_{LT}} \right]$
P_{PU}	Índice de desempeño para proceso con límite de especificación superior.	$P_{PU} = \frac{USL - \bar{x}}{3\sigma_{LT}}$
P_{PL}	Índice de desempeño para proceso con límite de especificación inferior.	$P_{PL} = \frac{\bar{x} - LSL}{3\sigma_{LT}}$

Fuente: ROCHA MENDEZ, Mónica Rocío. Validación de proceso de fabricación de amoxicilina 500 mg cápsulas en manufacturera mundial farmacéutica [en línea]. Bogotá. 2016. p. 35 [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: file:///F:/otras%20tesis/6091188-2016-2-IQ.pdf

Donde:

- USL: límite superior de especificación.
- LSL: límite inferior de especificación.
- \bar{x} : promedio.
- σ_{LT} : desviación estándar en corto plazo.

1.4.2.3 Criterios de aceptación. En la siguiente tabla se presentarán los criterios de aceptación y su respectiva interpretación la cual será utilizada más adelante para el análisis de las gráficas de informe de capacidad del proceso.

Tabla 5. Criterios de aceptación.

Índice	Valor	Interpretación
C _P	$C_p \geq 1.33$	Proceso capaz.
	$1 \leq C_p < 1.33$	Proceso parcialmente capaz, pero requiere de control estricto.
	$0.6 \leq C_p < 1$	Proceso no capaz, requiere de modificación para alcanzar una calidad satisfactoria.
	$C_p < 0.67$	Proceso no capaz, requiere de serias modificaciones.
C _{PK}	$C_{PK} \geq 1.33$	El proceso cumple satisfactoriamente con las especificaciones.
	$1 \leq C_{PK} < 1.33$	Proceso parcialmente capaz, pero requiere de control estricto.
	$C_{PK} < 1$	El proceso no cumple con por lo menos una de las especificaciones.
C _P - C _{PK}	$C_p \geq 1.33$ o $C_{PK} \geq 1.33$	Proceso capaz y dentro de las especificaciones.
	$C_{PK} \ll C_p$	La medida del proceso está alejada del centro de las especificaciones.
	$C_{PK} \leq 0$	La medida del proceso está por fuera de las especificaciones.
C _{PU}	$C_{PU} \geq 1$	Proceso capaz y dentro de las especificaciones.
	$C_{PU} < 1$	Proceso no capaz, requiere de modificaciones para alcanzar una calidad satisfactoria.
C _{PL}	$C_{PL} \geq 1$	Proceso capaz.
	$C_{PL} < 1$	Proceso no capaz.

Fuente: ROCHA MENDEZ, Mónica Roció. Validación de proceso de fabricación de amoxicilina 500 mg cápsulas en manufacturera mundial farmacéutica [en línea]. Bogotá. 2016. p. 35 [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: file:///F:/otras%20tesis/6091188-2016-2-IQ.pdf

1.4.3 Cartas o gráfico de control por variable. Un gráfico de control es una herramienta utilizada para distinguir las variaciones debidas a causas asignables o especiales a partir de las variaciones aleatorias inherentes del proceso. Las variaciones aleatorias se repiten casualmente dentro de los límites predecibles. Las variaciones debidas a causas asignables o especiales indican que es necesario identificar, investigar y poner bajo control algunos factores que afectan al proceso. La construcción de gráficos de control emplea datos de operación para establecer

límites dentro de los cuales se espera hacer observaciones futuras, si el proceso demuestra no haber sido afectado por causas asignables o especiales³¹.

1.4.3.1 Gráficas de control de variable para datos de subgrupos. Cada punto en la gráfica representa un subgrupo; es decir, a un grupo de unidades producidas en las mismas condiciones. Las gráficas de control de variables para subgrupos incluyen:

- Gráfica Xbarra: se utiliza esta gráfica de control para monitorear la estabilidad del proceso en el tiempo, de manera que pueda identificar y corregir las inestabilidades en un proceso. También se utiliza para rastrear el nivel del proceso y detectar la presencia de causas especiales que afecten la media.
- Gráfica R: se utiliza esta gráfica de control para monitorear la estabilidad del proceso en el tiempo, de manera que pueda identificar y corregir las inestabilidades en un proceso. Además, se utiliza para rastrear la variación del proceso y detectar una variación inesperada.
- Gráfica S: se utiliza esta gráfica de control para monitorear la estabilidad del proceso en el tiempo, de manera que pueda identificar y corregir las inestabilidades en un proceso. También para rastrear la variación del proceso y detectar una variación inesperada.
- Gráfica de Zona: se utiliza para monitorear la media del proceso con una gráfica de control que utiliza intervalos sigma (zonas) y un sistema de puntuación acumulada en lugar de pruebas de detección de causas especiales para identificar puntos fuera de control³².

1.4.3.2 Gráficas de control de variable para datos individuales. Cada punto en la gráfica representa una medición individual; de esta manera, el tamaño del subgrupo es 1. Las gráficas de observaciones individuales se utilizan cuando las mediciones son costosas, el volumen de producción es bajo o los productos tienen un tiempo largo entre ciclos. Las gráficas de control de observaciones individuales incluyen:

³¹ GEHISY. El gráfico o diagrama de control [en línea]. Calidad y ADR. (22 de mayo de 2020). [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://aprendiendocalidadyadr.com/grafico-o-diagrama-de-control/>

³² MINITAB. Gráficas de control de variables en minitab [en línea]. Soporte de minitab. 2018. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/control-charts/supporting-topics/understanding-variables-control-charts/variables-control-charts-in-minitab/>

- Gráfica I: la gráfica de observaciones individuales en el tiempo se utiliza para rastrear el nivel del proceso y detectar la presencia de causas especiales.
- Gráfica MR: la gráfica de rango móvil en el tiempo se utiliza para rastrear la variación del proceso y detectar la presencia de causas especiales³³.

1.4.4 Robustez. Medida de la capacidad de un procedimiento analítico de permanecer inafectado por pequeñas pero deliberadas variaciones en los parámetros del método y provee una indicación de su fiabilidad en condiciones de uno normales³⁴.

1.4.5 Reproducibilidad. Expresa la precisión entre laboratorios como resultado de estudios interlaboratoriales diseñados para estandarizar la metodología³⁵.

1.4.6 Estabilidad. Aptitud de un IFA, de un medicamento o de un producto en general, de mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, concentración y/o potencia, pureza y apariencia física. También se denomina así a la capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de los límites especificados, a lo largo de su tiempo de vida útil³⁶.

1.4.7 ANOVA. El análisis de la varianza permite contrastar la hipótesis nula de que las medias de K poblaciones ($K > 2$) son iguales. “El número de tratamientos K es determinado por el investigador y depende del problema en particular de que se trata. El número de observaciones en cada tratamiento debe escogerse con base a la variabilidad que se espera observar en los datos, por lo general se recomienda entre 5 y 30 mediciones en cada tratamiento”.

Frente a la hipótesis alternativa de que por lo menos una de las poblaciones difiere de las demás en cuanto a su valor esperado. En contraste es fundamental en el análisis de resultados experimentales, en los que interesa comparar los resultados de K “tratamientos” o “factores” con respecto a la variable dependiendo del interés.

³³ *Ibíd.*, p. 1.

³⁴ MINISTERIO DE SALUD. Guía de validación de métodos analíticos [en línea]. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/tramites/registro-de-productos-de-interes-sanitario/medicamentos-1/documentos-de-interes-3/guias-de-registro-medicamentos/2472-guia-de-validacion-de-metodos-analiticos/file>

³⁵ *Ibíd.*, p. 2.

³⁶ COLOMBIA. Ministerio de la protección social

Ecuación 5. Hipótesis nula e hipótesis alterna.

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \dots = \mu_k = \mu$$
$$H_1: \exists \mu_j \neq \mu \quad j = 1, 2, \dots, K$$

Fuente. AGUDELO DÍAZ, Néstor Humberto. Análisis de la varianza con un factor (ANOVA)

El ANOVA requiere el cumplimiento de los siguientes supuestos:

- Las poblaciones (distribuciones de probabilidad de la variable dependiente correspondiente a cada factor) son normales.
- Las K muestras sobre las que se aplican los tratamientos son independientes.
- Las poblaciones tienen todas igual varianza (homoscedasticidad).

El ANOVA se basa en la descomposición de la variación total de los datos con respecto a la media global (SCT), que bajo el supuesto H0 es cierta es una estimación obtenida a partir de toda la información muestral, en dos partes:

- Variación dentro de las muestras (SCD) o Intra-grupos, cuantifica la dispersión de los valores de cada muestra con respecto a sus correspondientes medias.
- Variación entre muestras (SCE) o Inter-grupos, cuantifica la dispersión de las muestras con respecto a la media global.³⁷

Las expresiones para el cálculo de los elementos que intervienen en el ANOVA son las siguientes:

Ecuación 6. Variables ANOVA.

$$SCD = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (y_{i,j} - \bar{y}_i)^2$$

$$SCE = n_j \sum_{j=1}^k (\bar{y}_j - \bar{y})^2$$

$$SCT = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (y_{i,j} - \bar{y})^2$$

Fuente. AGUDELO DÍAZ, Néstor Humberto. Análisis de la varianza con un factor (ANOVA)

Grados de libertad:

³⁷ AGUDELO DÍAZ, Néstor Humberto. Análisis de la varianza con un factor (ANOVA). [Consultado: 5 de agosto de 2020].

Ecuación 7. Grados de libertad.

$$\begin{aligned}SCE &= k - 1 \\SCD &= k * (n - 1) \\SCT &= n * k - 1\end{aligned}$$

Fuente. AGUDELO DÍAZ, Néstor Humberto. Análisis de la varianza con un factor (ANOVA)

Media cuadrática:

Ecuación 8. Media cuadrática.

$$\begin{aligned}s_1^2 &= \frac{SCE}{k - 1} \\s_2^2 &= \frac{SCD}{k * (n - 1)}\end{aligned}$$

Fuente. AGUDELO DÍAZ, Néstor Humberto. Análisis de la varianza con un factor (ANOVA)

Estadístico de prueba:

Ecuación 9. Estadístico de prueba.

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

Fuente. AGUDELO DÍAZ, Néstor Humberto. Análisis de la varianza con un factor (ANOVA)

F tabla:

Ecuación 10. F tabla.

$$F \rightarrow ((k - 1), (k * (n - 1)))$$

Fuente. AGUDELO DÍAZ, Néstor Humberto. Análisis de la varianza con un factor (ANOVA)

Laboratorios Coaspharma utiliza el análisis de varianza ANOVA como tratamiento para sus datos ya que es lo establecido en su plan maestro de estudios técnicos.

1.5 LABORATORIOS COASPHARMA

A continuación se presenta el logo de la empresa y además su misión, visión e historia.

Figura 1. Logo Laboratorios Coaspharma



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA. Logo [imagen]. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://coaspharma.com.co/>

1.5.1 Misión. LABORATORIOS COASPHARMA, es una empresa especializada en el desarrollo, fabricación y comercialización de productos farmacéuticos y cosméticos para uso humano y veterinario³⁸.

1.5.2 Visión. LABORATORIOS COASPHARMA, será empresa de talla mundial líder en innovación e implementación de nuevas tecnologías, que genera valor para sus aliados estratégicos y reconocida como uno de los mejores lugares para trabajar³⁹.

1.5.3 Historia. LABORATORIOS COASPHARMA fue fundada el 25 de junio de 2009, bajo la iniciativa de La Cooperativa de Trabajo Asociado CPHACOL y la Asociación Mutual la Esperanza ASMET SALUD EPS-S, empresa del sector solidario⁴⁰.

³⁸ LABORATORIOS COASPHARMA. Coaspharma [en línea]. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://coaspharma.com.co/coaspharma/>

³⁹Ibíd., p. 1.

⁴⁰ Ibíd., p. 1.

2. DIAGNOSTICO

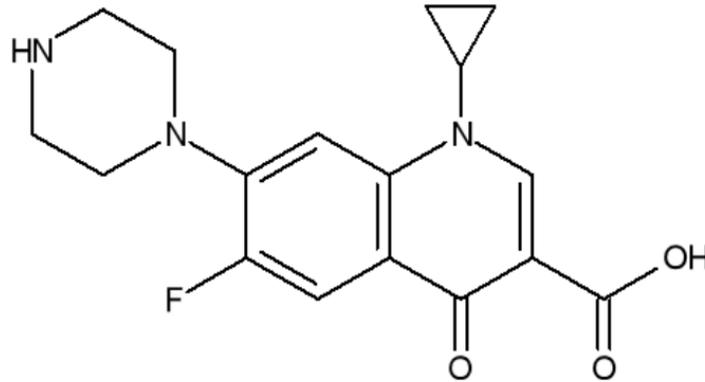
A continuación podemos encontrar el proceso valorativo mediante el cual se identificaron las deficiencias del proceso así como sus potenciales acciones correctivas.

2.1 CIPROFLOXACINA 500MG TABLETAS

Ciprofloxacina es un antibiótico de amplio espectro que pertenece al grupo de las fluoroquinolonas con efectos bactericidas. Su modo de acción consiste en paralizar la replicación bacterial del ADN al unirse con una enzima llamada ADN girasa la cual tiene como función deshacer el superenrollamiento de la doble cadena de ADN, permitiendo que otras enzimas puedan proceder a la replicación. La bacteria queda incapacitada para dividirse y finalmente muere.

El Ciprofloxacino cuenta con un peso molecular de 331.346 y su fórmula química es $C_{17}H_{18}N_3FO_3$ ⁴¹. A continuación se observa en la figura 2 la estructura de la molécula de ciprofloxacina.

Figura 2. Representación estructural de la molécula de ciprofloxacino.



Fuente. AVALOS RUVALCABA, Tomás Mario. Representación estructural de la molécula de ciprofloxacino [imagen]. [Consultado: 11 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Representacion-estructural-de-la-molecula-de-ciprofloxacino-ANMAT-2019_fig1_340660554

Laboratorios Coaspharma cuenta con dos presentaciones para este producto, la cuales son: caja plegadiza por 6 tabletas y caja plegadiza por 10 tabletas. En la figura 3 observamos la presentación de Ciprofloxacino 500mg tabletas en caja plegadiza por 6 tabletas.

⁴¹ WIKIPEDIA. Ciprofloxacino [en línea]. (15 de abril de 2020). [Consultado: 11 de junio de 2020]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Ciprofloxacino>

Figura 3. Presentación ciprofloxacina.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA. Presentación [imagen]. [Consultado: 11 de junio de 2020]. Disponible en: <https://coaspharma.com.co/>

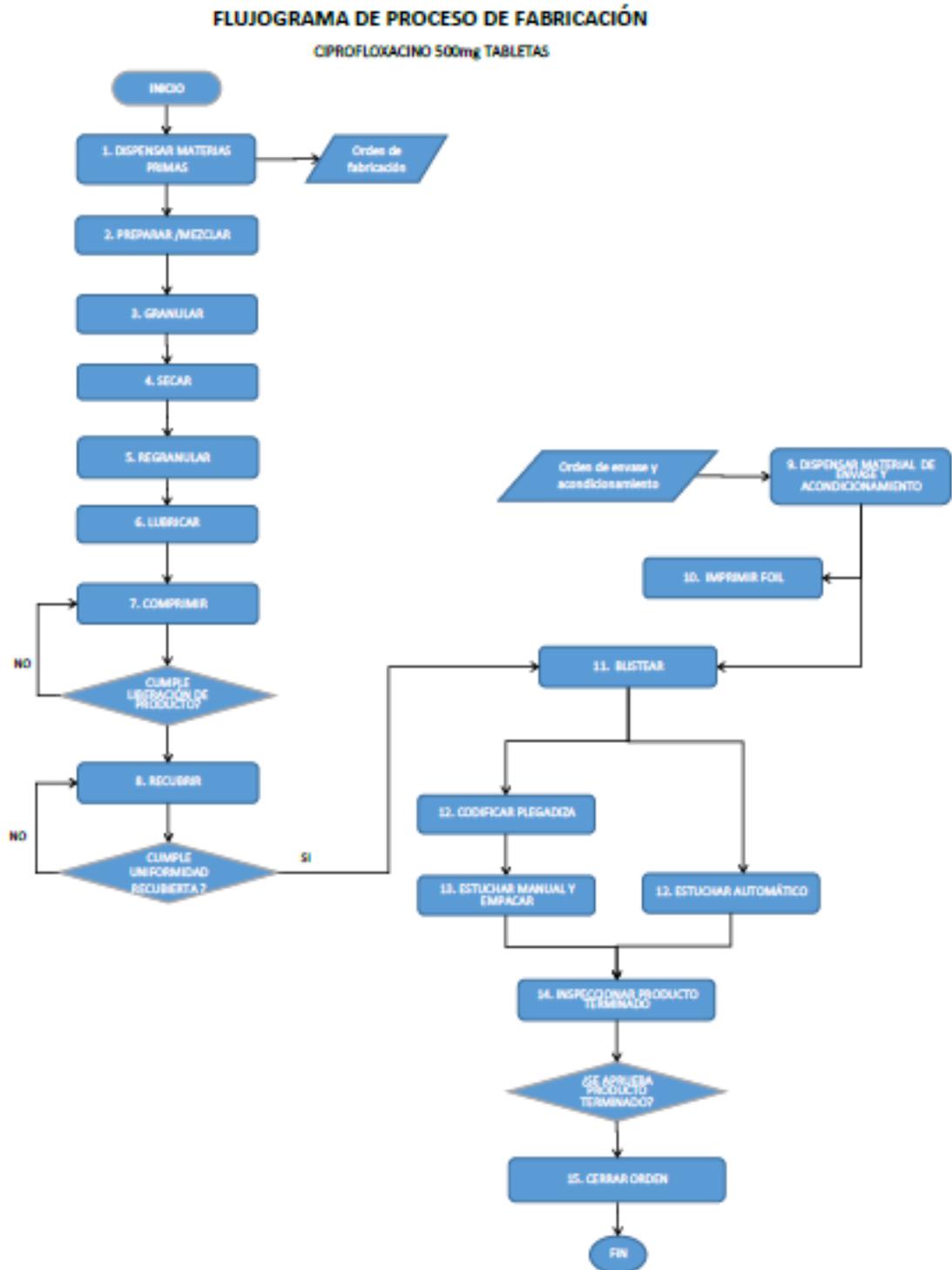
2.2 PROCESO DE FABRICACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA SOLIDA

La forma farmacéutica sólida presenta exactitud de dosis, consistencia firme y contornos variables, además de esto su tiempo de desintegración es adecuado. Se obtienen por medio de la compresión de polvos que pueden estar constituidos por diversas mezclas de sustancias para facilitar su fabricación, conservación y manejo. El ambiente y los equipos de trabajo deben ser totalmente lavables y adecuados para realizar las tareas de preparación, humectación, granulación la cual puede ser por vía seca o húmeda, secado, compresión, limpieza y envase.

2.3 PROCESO DE PRODUCCIÓN DE CIPROFLOXACINA 500MG TABLETAS EN LABORATORIOS COASPHARMA

Para dar inicio a la producción de Ciprofloxacina 500mg tabletas debemos tener en cuenta que el proceso se encuentra estandarizado, además se dan a conocer los controles que deben ser realizados en cada una de las etapas de fabricación y además los controles de envase y empaque. A continuación en la figura 4 observamos el flujograma del proceso de producción de ciprofloxacina 500mg tabletas este proceso no cuenta con su formulación dado que forma parte de los documentos confidenciales de la empresa y además no es objetivo de la validación cambiar la formulación, dado que estos cambios en la formulación no pueden ser realizados dentro del proceso de validación.

Figura 4. Flujoograma de proceso de fabricación ciprofloxacina



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

2.3.1 Liberación de áreas de producción y equipos. Las áreas de producción deben estar diseñadas, construidas, mantenidas y adaptadas de tal forma que se pueda realizar la secuencia de operación considerando evitar contaminación cruzada y todo aquello que pueda afectar la calidad del producto, además de permitir su adecuada limpieza y así mantener las normas de seguridad y bioseguridad. Los equipos utilizados deben cumplir con los requisitos específicos además de estar ubicados e instalados con el fin de facilitar la calibración, verificación, mantenimiento, reparación, limpieza y uso. Toda actividad realizada en el área de producción y en los equipos debe ser registrada con el fin de mantener y controlar el mantenimiento y limpieza de cada uno.

2.3.2. Proceso de fabricación. El proceso de fabricación de la Ciprofloxacina 500mg en tabletas es realizado en siete operaciones de fabricación en las cuales siempre se debe verificar la limpieza de áreas y equipos además de la liberación de áreas de producción y equipos.

2.3.2.1 Preparar. Esta operación es llevada a cabo en dos etapas las cuales son:

- Recepción de materias primas: las materias primas deben ser recibidas con la orden de fabricación donde se verifica el nombre de las materias primas y peso de cada una, número de orden y lote de fabricación, rótulos de identificación, número de análisis, integridad de las materias primas y número de recipientes.
- Procedimiento de fabricación: las materias primas ciprofloxacino clorhidrato, croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina son llevadas al mezclador tamizado por malla No.20 donde se dejan mezclar por un tiempo determinado.

2.3.2.2 Granular. Para preparar la solución aglutinante es necesaria la ayuda del homogeneizador donde se disuelve alcohol etílico al 96% y povidona K-30 hasta conseguir una solución translúcida, dicha solución es adicionada lentamente al mezclador donde se obtiene una masa la cual posteriormente pasa por el granulador de malla No. 6.

2.3.2.3 Secar. El recipiente del horno es llenado hasta la mitad y secando con aire caliente a 40° hasta obtener una humedad residual entre 0.5% y 0.3%.

2.3.2.4 Regranular. El producto es regranulado en oscilante usando malla No.14 para luego ser llevado nuevamente al mezclador por un tiempo determinado.

2.3.2.5 Lubricar. Adicionar al mezclador por malla No.20 las materias primas croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, los cuales se dejan mezclar por un tiempo determinado para luego descargar el contenido del

mezclador en bolsas plásticas limpias colocadas dentro de tambores previamente identificados.

2.3.2.6 Comprimir. Se recibe la mezcla en sus respectivos tambores debidamente identificados, una vez que sean liberados del granel se procede a comprimir llevando control en proceso. Las tabletas que salen de la tableteadora son depositadas en bolsas plásticas limpias y rotuladas, estas bolsas plásticas son colocadas en recipientes plásticos identificados.

2.3.2.7 Recubrir. Se reciben las tabletas en recipientes plásticos debidamente identificados. Preparar la suspensión de recubrimiento, dispersar en un tiempo determinado y calentar a 90°. Entregar para el proceso de envase.

2.3.3 Proceso de envase. Mediante la orden de envase y acondicionamiento se dispensa el material de envase y acondicionamiento, para cada producto se imprime un foil. El producto pasa a la blisteadora donde se codifica la plegadiza y el realiza el estuchado que puede ser manual o automático dependiendo del tamaño del lote. Para finalizar se realiza una inspección del producto terminado.

2.4 EQUIPOS E INSTALACIONES

2.4.1 Equipos utilizados en el proceso de fabricación, envase y empaque de Ciprofloxacina 500mg tabletas. En la siguiente tabla se presentan los equipos utilizados en el área de producción de Ciprofloxacina 500mg tabletas.

Tabla 6. Equipos utilizados en el proceso de fabricación, envase y empaque de Ciprofloxacina 500mg tabletas

Nombre del equipo	Imagen del equipo
Cabina de dispensación	

Tabla 6. (Continuación)

Nombre del equipo	Imagen del equipo
Mezclador de bandas MB 350L	
Granulador Alexander Werk	
Tableteadora CADMCAH 16 TAB - 01	

Tabla 6. (Continuación)

Nombre del equipo	Imagen del equipo
<p>Bombo Stokes N°1 pequeño</p>	
<p>Impresora de foil No.1 TNG</p>	
<p>Blisteadora MAC III 2000</p>	

Fuente: elaboración propia.

2.4.2 Equipos utilizados en el proceso de control de calidad de Ciprofloxacina 500mg tabletas. Mediante equipos necesarios se realiza seguimiento del proceso de fabricación de tres lotes industriales del producto Ciprofloxacina 500 mg tabletas realizando las distintas pruebas físicas, químicas, microbiológicas y atributos de calidad del mismo. A continuación en la tabla 7 observamos los equipos utilizados.

Tabla 7. Equipos utilizados en el proceso de control de calidad de Ciprofloxacina 500mg tabletas.

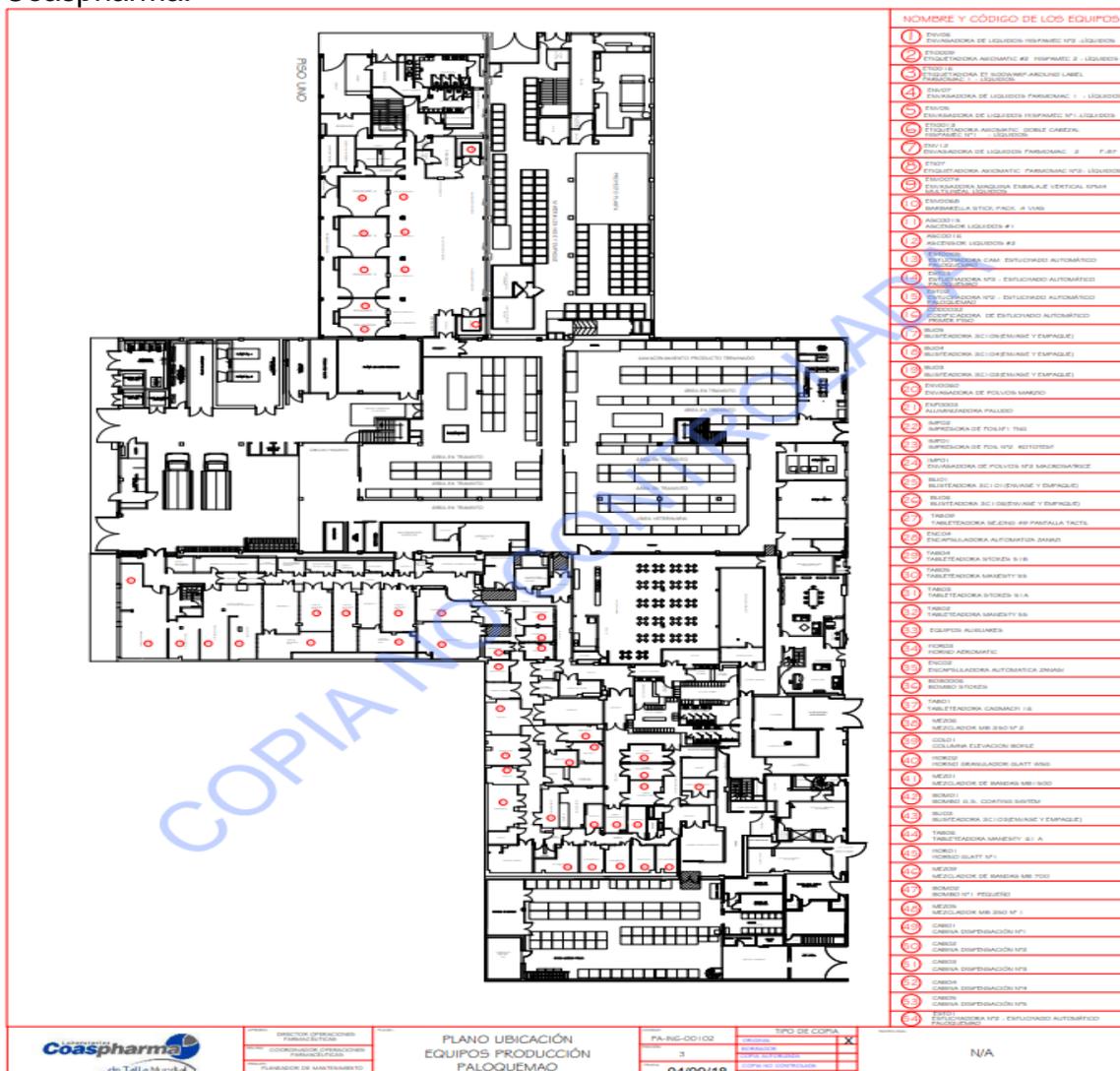
Nombre del equipo	Imagen del equipo
Cromatógrafo HPLC	 <p>A photograph of a High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) system. It consists of several stacked modules, including a pump, injector, and detector, connected to a computer workstation with a monitor displaying a chromatogram. The background shows a laboratory setting with a sign that reads 'Equipos de Control de Calidad'.</p>
Balanza	 <p>A photograph of an analytical balance, a precision scale used for weighing small quantities of substances. The balance is white and has a digital display showing '0000.0'. It is placed on a dark surface, and a blue container is visible in the background.</p>
Disolutor	 <p>A photograph of a dissolution apparatus, a piece of laboratory equipment used to test the rate and extent of drug release from solid oral dosage forms. It features a central column with a rotating basket and several beakers for collecting the dissolved material. The apparatus is mounted on a metal stand.</p>

Fuente: elaboración propia

2.4.3 Instalaciones. Laboratorios Coaspharma es una empresa donde su planta principal se encuentra ubicada en la ciudad de Bogotá, con dos sedes ubicadas en los barrios Paloquemado y Ricaurte.

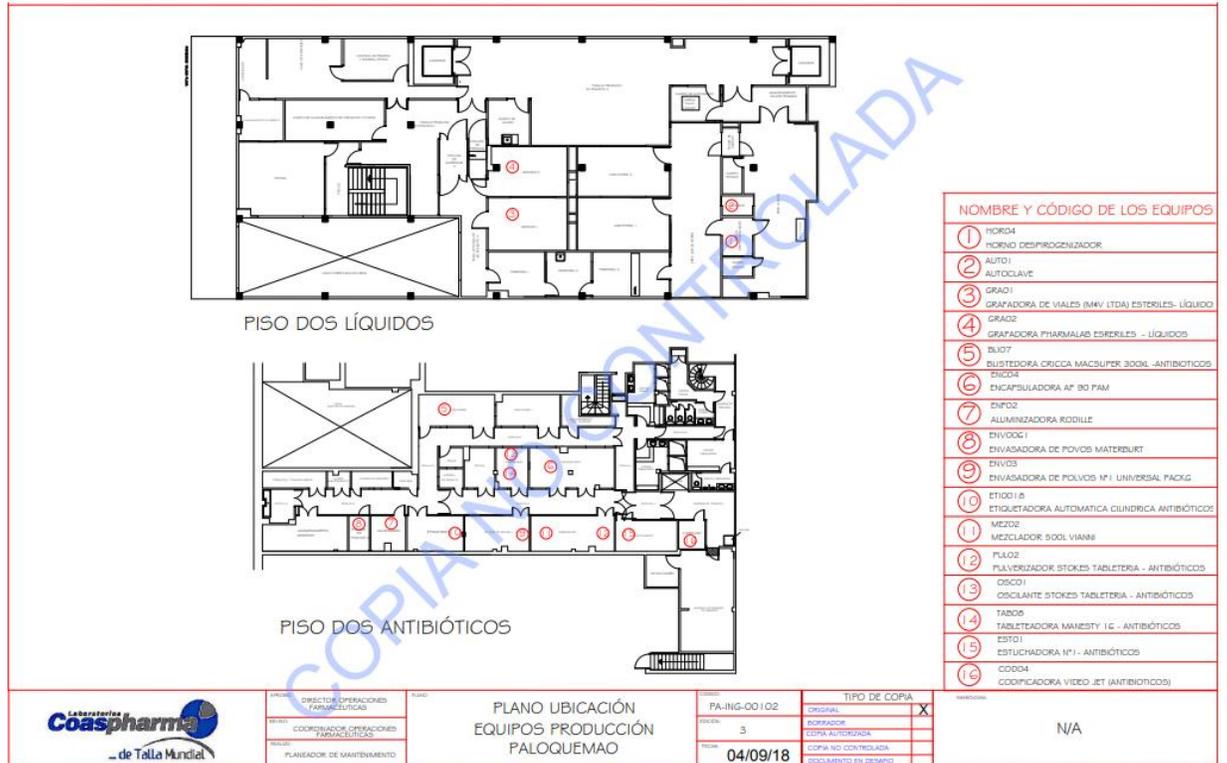
La planta de fabricación de sólidos esta diseñada de acuerdo a las especificaciones y requisitos necesarios para cumplir con las buenas prácticas de manufactura y se encuentra ubicada en el barrio Paloquemado. En las figuras 5, 6 y 7 podemos observar las instalaciones de la planta de producción Paloquemao y la ubicación de los equipos.

Figura 5. Primer piso instalaciones planta de producción Paloquemao Laboratorios Coaspharma.



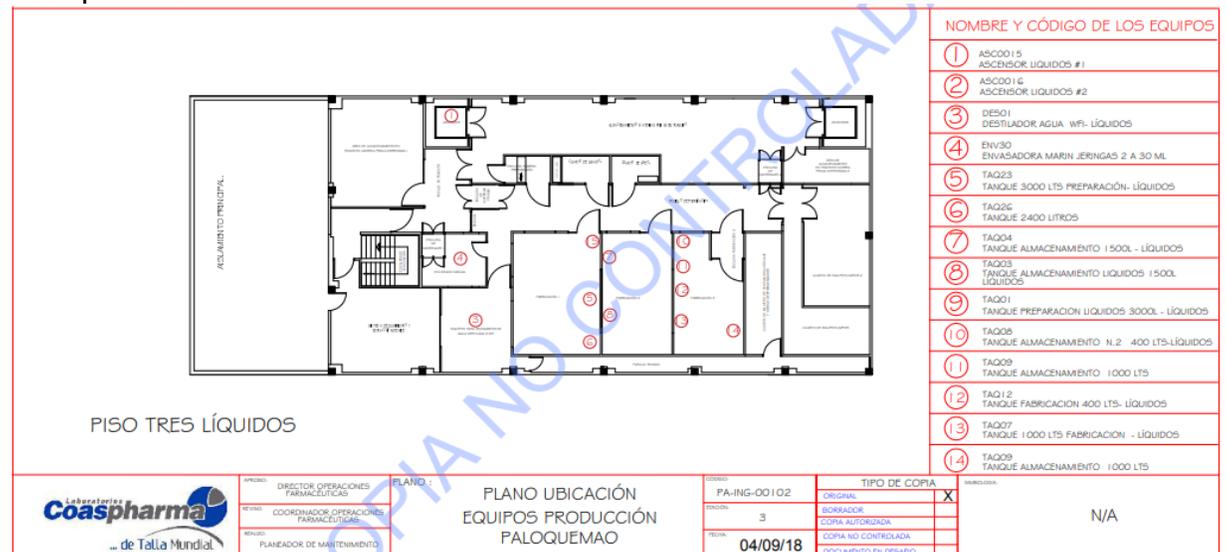
Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

Figura 6. Segundo piso instalaciones planta de producción Paloquemao Laboratorios Coaspharma.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

Figura 7. Tercer piso instalaciones planta de producción Paloquemao Laboratorios Coaspharma.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

2.5 PERSONAL DE PRODUCCIÓN

La planta de producción de sólidos cuenta con un supervisor quien es el encargado de verificar la correcta ejecución de los procedimientos de fabricación, en cada uno de los cubículos de preparación se encuentra una persona a cargo, es decir, una persona en el cubículo de preparación, una persona en el cubículo de compresión y una persona en el cubículo para recubrir, en el área de envase se disponen de 5 personas por línea. Esto es por cada turno.

En control y garantía de calidad se encargan de analizar las muestras del producto con el fin de demostrar que se cumplen con las especificaciones del producto garantizando la calidad del producto y así poder aprobar la liberación del producto.

2.6 SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO

Los sistemas de apoyo crítico son aquellos sistemas que suministran agua, aire, gas y vapor ya que su presencia tiene un impacto directo en la calidad de los productos.

El sistema crítico utilizado en la planta de sólidos es el sistema de ventilación mecánica y en la planta general son los sistemas de agua purificada y potable ya que esta se requiere como materia prima, para la realización del aseo y desinfección de la planta y aire comprimido para inyección que en algunos casos puede ser nitrógeno.

2.7 SITUACIÓN ACTUAL

De acuerdo con la OMS en el informe 32 son establecidas las BPM de la validación de proceso donde se controla que los productos cumplan con los requisitos de calidad de manera reproducible y confiable.

Por lo tanto, gracias a los criterios dados a continuación en la tabla 8, podemos observar la situación actual de los aspectos que influyen sobre el producto terminado en Laboratorios Coaspharma de acuerdo al cumplimiento de la Buenas Prácticas de Manufacturera mundial farmacéutica.

Tabla 8. Listado de verificación de las BPM.

N ^o	Criterio	Requisito	Cumple (C)/ No Cumple (NC)
1	Generalidades	Cuenta con personal, instalaciones y equipos adecuados para la producción y el control de calidad del proceso.	C
2	Personal	Contar con el número de empleados adecuado.	C
3		Poseer personal calificado y con las competencias adecuadas para la producción y control de calidad del proceso.	C
4		Contar con un organigrama y definir las responsabilidades de cada empleado.	C
5		Personal adecuadamente capacitado para llevar a cabo las responsabilidades asignadas.	C
6		Se adoptan medidas de seguridad para evitar el contacto directo de enfermedades, lesiones y contaminantes externos con el producto.	C
7	Instalaciones	Todas las instalaciones deben estar construidas apropiadamente	C
8		Ofrecer un ambiente adecuado, amplio y adecuado para el proceso que está asignadas.	C
9		No contribuyen a la confusión o contaminación real o potencial.	C
10		Están planificadas con un orden lógico de proceso.	C
11		Se cuenta con áreas separadas para producciones especiales.	C
12		Cuenta con instalaciones apropiadas para el cambio de vestimenta, aseo personal y baños.	C
13		Cuenta con lugares especiales para comer, beber y fumar.	C

Tabla 8. (Continuación)

N ^o	Criterio	Requisito	Cumple (C)/ No Cumple (NC)
14	Equipos	El diseño, construcción, ubicación y mantenimiento de los equipos es el apropiado.	C
15		La ubicación y los equipos pueden limpiarse debidamente.	C
16		Se reduce al mínimo el riesgo de contaminación de productos y recipientes.	C
17		Se permite que la operación sea eficiente, confiable y comprobada.	C
18		Los equipos son limpiados y esterilizados para su posterior inspección.	C
19		Los equipos son aptos para la producción.	C
20		Se cuenta con equipos necesarios, calibrados y verificados para el control de proceso.	C
21		Los equipos defectuosos se encuentran debidamente marcados.	C
22		Las operaciones de mantenimiento y reparación se encuentran debidamente documentadas.	C
23		Saneamiento	Contar con programas escritos de saneamiento.
24	Poner en práctica y conocimiento los programas de saneamiento.		C
25	El personal debe usar ropa y artículos de protección para la operación respectiva.		C
26	No se permite comer, fumar, ni desarrollar actividades antihigiénicas en áreas donde se realiza la producción.		C
27	Documentación	Cuenta con instrucciones escritas de cada una de las etapas del proceso.	C
28		Cada lote se completa con un registro de fabricación.	C
29		Toda la información es registrada mediante sistemas de procesamiento de datos.	C
30		Los registros son mantenidos adecuadamente.	C

Tabla 8. (Continuación)

N ^o	Criterio	Requisito	Cumple (C)/ No Cumple (NC)
31	Producción	Se realiza el proceso de acuerdo con la fórmula maestra.	C
32		Se definen los pasos de importancia para la calidad de los productos.	C
33		El proceso es llevada a cabo y supervisado por personas competentes	C
34		Durante el proceso los frascos, recipientes, etc. Deben estar debidamente etiquetados e identificados.	C
35		Está disponible la información concerniente a las actividades diarias de cada departamento de procesado.	C
36	Envasado	Seleccionar correctamente los materiales de envasado.	C
37		Contar con especificaciones apropiadas.	C
38		Prestar atención a la prevención de errores de envasado.	C
39		Establecer procedimientos apropiados para la etapa de envasado.	C
40		Aplicar las etiquetas correctas a los envases.	C
41		Los recipientes están marcados adecuadamente.	C
42	Almacenamiento	Se almacenan en condiciones establecidas.	C
43		Se mantiene registro de la distribución de cada lote.	C
44		Facilitar el retiro del lote conforme a procedimientos escritos.	C

Tabla 8. (Continuación)

N ^o	Criterio	Requisito	Cumple (C)/ No Cumple (NC)
45	Validación	Cuenta con protocolos e informes aprobados y documentados.	NC
46		Cuenta con un plan maestro.	NC
47		Cuenta con la validación correspondiente al proceso de fabricación o a los cambios realizados.	NC
48		Se valida la limpieza de las áreas y equipos de fabricación.	NC
49		Las metodologías analíticas son validadas.	NC
50		Se utiliza un sistema confiable para el procesamiento de datos necesarios para la validación.	C

Fuente: elaboración propia basada en el informe 32 de la OMS

2.8 ACCIONES CORRECTIVAS AL DIAGNOSTICO

Verificando los criterios de la lista de verificación de las BPM, se encontró que para el producto Ciprofloxacina 500mg tabletas no se cumplen con todos los requisitos dados por la OMS en el informe 32, estos representan alrededor del 10% de los ítems totales evaluados los cuales pueden afectar el desarrollo de la validación de proceso.

Por este motivo para dar inicio al proceso de validación del producto anteriormente mencionado, se debe desarrollar e implementar acciones correctivas con las cuales se puede lograr el cumplimiento de los requisitos, en la tabla 9 podemos observar las acciones correctivas con el fin de poder lograr el objetivo de los ítems que presentaron falencias.

Tabla 9. Acciones correctivas.

N ^o	Criterio	Requisito	Cumple (C)/ No Cumple (NC)	Acción correctiva
45	Validación	Cuenta con protocolos e informes aprobados y documentados.	NC	Se crea la documentación necesaria para la validación donde se evidencian los responsables, actividades a realizar y sus respectivos análisis estadísticos, etc.
46		Cuenta con un plan maestro.	NC	
47		Cuenta con la validación correspondiente al proceso de fabricación o a los cambios realizados.	NC	Para el proceso de validación es necesario establecer parámetros para la validación de proceso. Cada cambio realizado posteriormente a la validación debe generar una revalidación del proceso.
48		Se valida la limpieza de las áreas y equipos de fabricación.	NC	Se genera una calificación de los equipos y áreas involucradas.
49		Las metodologías analíticas son validadas.	NC	Por medio de la generación de un protocolo firmado y aprobado por los responsables siguiendo las directrices dadas.

Fuente: elaboración propia.

Mediante este análisis y la realización de las acciones correctivas planteadas en la tabla 9, se puede continuar con la realización de la validación concurrente del proceso de producción de ciprofloxacina, mediante el seguimiento de tres lotes se continuará con la etapa de evaluación.

Los criterios que hacen referencia a la validación de limpieza de áreas y equipos de fabricación y de las metodologías analíticas, son realizados conjuntamente con la validación concurrente pero no son temas del presente trabajo por ende no se encuentran presentes en la metodología.

2.9 METODOLOGÍA DE LA VALIDACIÓN

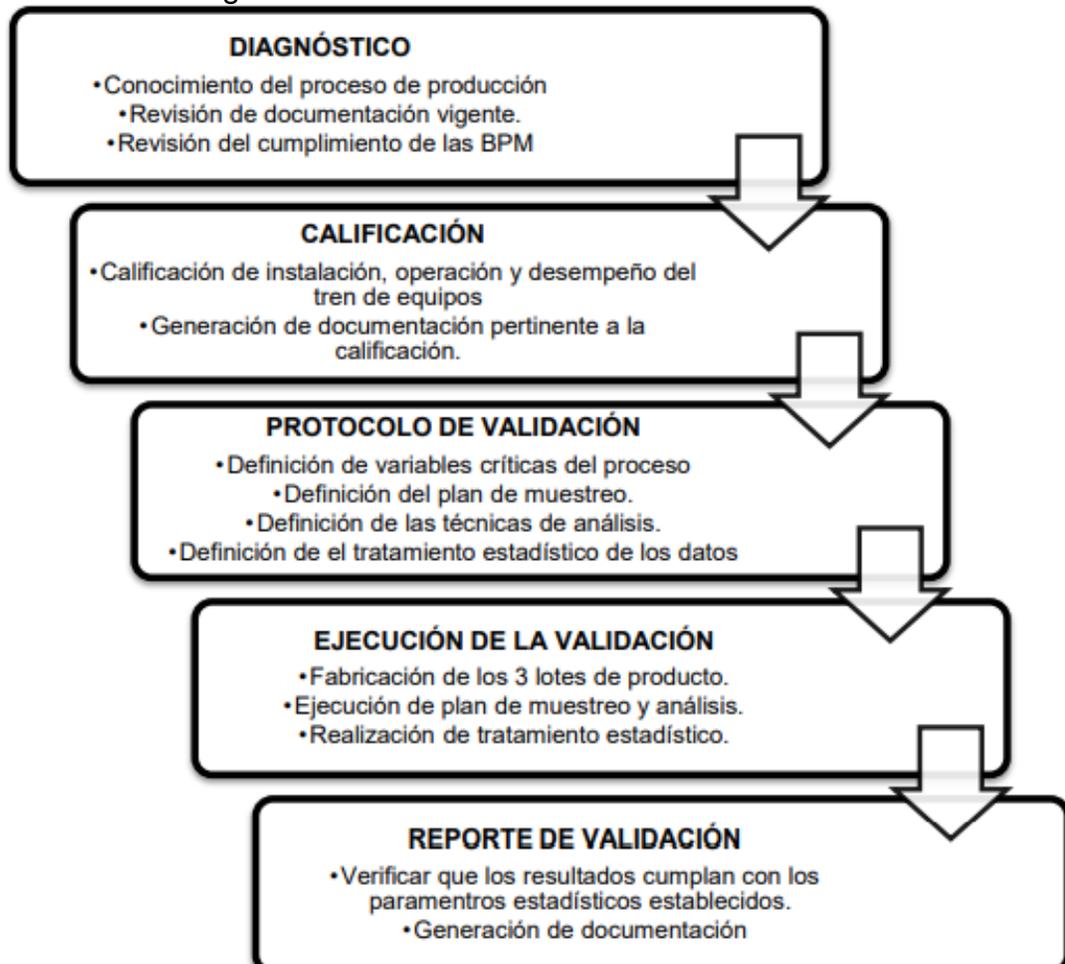
En el plan maestro de validación contiene detalladamente la planeación, proceso, protocolos y personal a cargo para la realización del proceso de validación. Es necesario contar con documentación necesaria y la validación de las metodologías analíticas a utilizar para la verificación de los respectivos parámetros aplicados en cada una de las etapas de producción.

Para iniciar se revisa y se recolecta información necesaria para realizar una evaluación preliminar del estado actual del proceso, el plan de muestreo el cual es un documento donde se contienen las variables críticas del proceso y sus parámetros con el fin de ejecutar un análisis del cumplimiento de los parámetros de validación de proceso y el protocolo de validación donde se contiene el paso a paso de la realización de las actividades descritas en el plan de muestreo con el fin de investigar si el proceso es acorde a lo previsto.

El propósito de este proyecto es realizar la validación del proceso de fabricación de Ciprofloxacina 500mg tabletas, el cual es analizado a partir del seguimiento de tres lotes producidos consecutivamente. Esta validación se realizó a partir del protocolo de validación el cual se encuentra en el anexo A, con el fin de estudiar y analizar los criterios de aceptación preestablecidos.

En la figura 8 podemos observar las principales etapas para la metodología de validación.

Figura 8. Metodología de la validación.



Fuente: MORA CAÑÓN, Carolina. Validación del proceso de producción de un producto fitoterapéutico en un laboratorio farmacéutico. Metodología de la validación [imagen]. [Consultado: 11 de junio de 2020]. Disponible en: <file:///F:/otras%20tesis/Validacion%20del%20proceso%20de%20produccion%20de%20un%20producto%20fitoterapeutico%20en%20un%20laboratorio%20farmaceutico.pdf>

3. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE CIPROFLOXACINA 500MG TABLETAS

Para el desarrollo del proceso de validación de un producto específico en laboratorios Coaspharma se debe desarrollar bajo los lineamientos establecidos en el “Plan maestro de validaciones” que tiene como una de sus normas identificar el estado de proceso que permite reconocer si el producto es nuevo o se viene fabricando previamente en la compañía.

Teniendo en cuenta lo anterior el proceso de producción de Ciproflaxino 500 mg tabletas es un procedimiento ya existente por ende se omite la etapa uno del desarrollo del proceso de validación, la cual es el diseño de proceso ya que esta etapa es aplicada únicamente a productos nuevos. A continuación, se describe el procedimiento a seguir.

3.1 SELECCIÓN DE DATOS Y LOTES

3.1.1 Selección de lotes. En la guía técnica de análisis del INVIMA, se establece que para poder realizar una validación de procesos es necesario contar con un número representativo de lotes que mínimo deben ser tres lotes, de los cuales se obtiene la información necesaria para evaluar las características del proceso de producción además deben ser lotes del mismo tamaño y fabricados de forma consecutiva.

En Laboratorios Coaspharma, se escogieron tres lotes de producción de Ciprofloxacina 500mg tabletas, ya que son suficientes para los respectivos análisis y así obtener una tendencia de dichos análisis, a esto se le suman los temas económicos y de tiempo.

3.1.2 Plan de muestreo de validación. Indica el número de unidades del producto de cada lote que debe ser inspeccionado y el criterio de aceptación del lote, para seleccionar la cantidad de muestras a analizar se hizo uso de las tablas de la militar estándar, donde se observa que Laboratorios Coaspharma cuenta con un muestreo según nivel III. En la tabla 10 se puede observar que dependiendo del tamaño del lote se asigna un código.

Tabla 10. Muestreo simple para inspección normal.

NIVELES DE INSPECCIÓN							
Tamaño del lote	Niveles especiales				Niveles generales		
	S1	S2	S3	S4	I	II	III
2 – 8	A	A	A	A	A	A	B
9 – 15	A	A	A	A	A	B	C
16 – 25	A	A	B	B	B	C	D
26 – 50	A	B	B	C	C	D	E
51 – 90	B	B	C	C	C	E	F
91 – 150	B	B	C	D	D	F	G
151 – 280	B	C	D	E	E	G	H
281 – 500	B	C	D	E	F	H	J
501 – 1200	C	C	E	F	G	J	K
1201 – 3200	C	D	E	G	H	K	L
3201 – 10000	C	D	F	G	J	L	M
10001 – 35000	C	D	F	H	K	M	N
35001 – 150000	D	E	G	J	L	N	P
150001 – 500000	D	E	G	J	M	P	Q
≥ 500001	D	E	H	K	N	Q	R

Fuente: ORTIZ BUITRAGO, Alicia. Muestreo de medicamentos y biológicos [en línea]. Administración de bienes e insumos. [Consultado: 29 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/ABIG02.pdf>

En el proceso de fabricación de Ciprofloxacina 500mg tabletas, la cantidad de producto terminado es de 500000, por lo consiguiente su código asignado será “Q”, lo cual revisando la tabla 11, se observa que la cantidad de muestras necesarias para la valoración son 1250.

Tabla 11. Letra-código del tamaño del lote.

Letra código	Tamaño de muestra	AQL																	
		0.15		0.25		0.40		0.65		1.0		1.5		2.5		4.0		6.5	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
B	3	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
C	5	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2
D	8	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2
E	13	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3
F	20	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4
G	32	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6
H	50	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8
J	80	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11
K	125	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15
L	200	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22
M	315	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22
N	500	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22	21	22
P	800	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22	21	22	21	22
Q	1250	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22	21	22	21	22	21	22
R	2000	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22	21	22	21	22	21	22	21	22

Fuente: ORTIZ BUITRAGO, Alicia. Muestreo de medicamentos y biológicos [en línea]. Administración de bienes e insumos. [Consultado: 29 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/ABIG02.pdf>

En la etapa de preparación las muestras son tomadas en tres puntos diferentes los cuales son superior, mitad e inferior del tanque de preparación. Para la etapa de envasado, las muestras son tomadas de forma aleatoria.

3.2 EVALUACIÓN PRELIMINAR

Es una estimación inicial del desempeño del proceso de fabricación a validar evaluando su estado en cuanto a estabilidad, reproducibilidad y capacidad de proceso para obtener resultados satisfactorios requeridos y/o identificar las causas de variabilidad para proponer acciones correctivas y preventivas.

3.2.1 Procedimiento. Mediante la recopilación y análisis de los datos históricos de las variables cualitativas de calidad de los procesos que se encuentran recopilados y documentados en el Batch Record del medicamento.

Para el caso de la Ciprofloxacina 500mg tabletas se realiza un análisis de los últimos 30 lotes fabricados del producto, sin embargo, solo cuenta con 7 datos históricos por lo cual el análisis será realizado solo con estos lotes.

Inicialmente se debe verificar que todos los lotes cumplen con los siguientes requisitos:

- Usan la misma fórmula maestra y/o su composición cuanti-cualitativa.
- Cumplen con todas las especificaciones o atributos de calidad establecidos.
- El fabricante usa un único procedimiento de fabricación y tren de equipos que no son necesariamente los mismos equipos.
- Uso de la misma técnica de analítica para las pruebas organolépticas y valoración, además de manejar la misma metodología para las evaluar los parámetros fisicoquímicos.
- No presenta re-procesos y/o no conformidades en el proceso o en el producto terminado.

Revisando el cumplimiento de los requisitos y recopilando la información, se establece los atributos de calidad y su tratamiento estadístico, los cuales podemos observar en la siguiente tabla.

Tabla 12. Tratamiento de datos y determinaciones estadísticas.

Operación	Atributos de calidad	Herramientas estadística
Comprimir	Diámetro	Informe de capacidad Gráfica de control
	Espesor	Informe de capacidad Gráfica de control
	Peso promedio	Informe de capacidad Gráfica de control
	Dureza	Informe de capacidad Gráfica de control
	Friabilidad	Informe de capacidad Gráfica de control
	Desintegración	Informe de capacidad Gráfica de control
	Valoración	Informe de capacidad Gráfica de control
Recubrir	Espesor	Informe de capacidad Gráfica de control
	Peso promedio	Informe de capacidad Gráfica de control
	Desintegración	Informe de capacidad Gráfica de control
	Disolución	Informe de capacidad Gráfica de control
	Valoración	Informe de capacidad Gráfica de control

Fuente: elaboración propia.

3.2.1.1 Criterio de aceptación. Las especificaciones y atributos de calidad establecidos para la Ciprofloxacina 500mg tabletas se encuentran enunciados en la tabla 13.

Tabla 13. Especificaciones de calidad para Ciprofloxacino 500mg tabletas.

Operación	Análisis	Unidad	Mínimo	Máximo	Estándar
Comprimir	Diámetro	Mm	12.80	13.20	13.00
	Espesor	Mm	5.00	6.00	5.50
	Peso promedio	Mg	692.0	765.0	728.30
	Dureza	kg/f	12.00	25.00	18.50
	Friabilidad	%	0.00	1.00	0.00
	Desintegración	min	00.0	15.0	07.5
	Valoración	%	90.0	110.0	100.0
Recubrir	Espesor	Mm	5.10	6.10	5.60
	Peso promedio	Mg	700.0	795.0	747.5
	Desintegración	Min	00.0	30.0	15.0
	Disolución	%	080.00	115.00	100.00
	Valoración	%	90.0	110.0	100.0

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

Por otra parte, los parámetros establecidos para la validación de procesos son:

- Reproducibilidad: lo cual es la media del proceso de cada atributo evaluado que se encuentra dentro de los rangos de los límites especificados preferiblemente cerca al promedio de los mismos.
- Capacidad y desempeño del proceso: los criterios y especificaciones de capacidad de desempeño son necesarios para determinar el potencial del proceso a corto y largo plazo.
- Estabilidad: el proceso es monitoreado para observar la presencia de variaciones que deben ser reducidas o medidas esto mediante el uso de cartas de control donde se establecen los límites superior e inferior que permiten analizar puntos fuera del rango y su tendencia.

3.2.2 Resultados. Recopilando la información encontrada en el Batch record para la verificación de los requisitos necesarios para la realización de la evaluación preliminar del proceso de fabricación podemos realizar la tabla 14 donde se puede observar el cumplimiento de los requisitos en cada uno de los lotes.

Tabla 14. Verificación de requisitos para evaluación preliminar.

Requisitos	Número de lotes						
	16729	16739	16749	18469	22019	22029	22039
Fecha de producción	08/08/19	09/08/19	10/08/19	12/08/19	03/10/19	04/10/19	04/10/19
Misma fórmula maestra	C	C	C	C	C	C	C
Cumple las especificaciones	C	C	C	C	C	C	C
Mismo proceso de fabricación	C	C	C	C	C	C	C
Usa la misma técnica analítica	C	C	C	C	C	C	C
Ausencia de reproceso y no conformidades	C	C	C	C	C	C	C
C: Cumple				NC: No cumple			

Fuente: elaboración propia.

3.2.2.1 Datos retrospectivos en la etapa de compresión. En la tabla 15, se observa los datos cualitativos de los 7 lotes de Ciprofloxacina 500mg tabletas que fueron fabricados con anterioridad en Laboratorios Coaspharma.

Tabla 15. Datos primarios validación de procesos productivos etapa compresión.

Análisis	Lotes						
	16729	16739	16749	18469	22019	22029	22039
Diámetro (12.80 – 13.20)	13.02	13.00	13.05	12.96	12.97	12.97	13.04
Espesor (5.00 – 6.00)	5.55	5.30	5.40	5.33	5.43	5.43	5.50
Peso promedio (692.0 – 765.0)	758.0	770.0	764.0	772.0	758.0	760.0	763.0
Dureza (12.00 – 25.00)	19.1	18.2	21.6	20.8	21.9	24.0	21.4
Friabilidad (0.00 – 1.00)	0.510	0.390	0.420	0.510	0.220	0.250	0.690
Desintegración (0.0 – 15.0)	7	4	6	8	4	6	8
Valoración (90.0 – 110.0)	94.3	97.8	93.9	100.9	103.4	101.8	99.6

Fuente: elaboración propia.

3.2.2.2 Datos retrospectivos en la etapa de recubrir. En la tabla 16, se observa los datos cualitativos de los 7 lotes de Ciprofloxacina 500mg tabletas en su presentación elaborada con anterioridad en Laboratorios Coaspharma.

Tabla 16. Datos primarios validación de procesos productivos etapa recubrir.

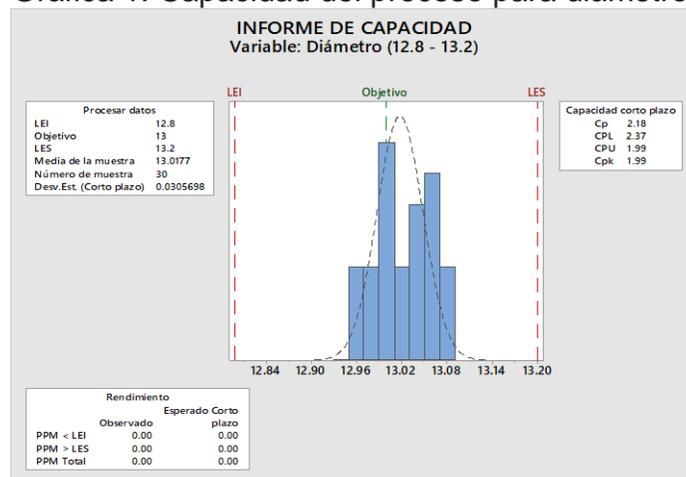
Análisis	Lotes						
	16729	16739	16749	18469	22019	22029	22039
Espesor (5.10 – 6.10)	5.55	5.30	5.37	5.36	5.40	5.44	5.51
Peso promedio (700.0 – 795.0)	758.0	770.0	770.0	772.0	764.0	760.0	754.5
Desintegración (0.0 – 30.0)	4	6	7	7	9	5	9
Disolución (80.00 – 115.00)	96	95	102	99	96	96	95
Valoración (90.0 – 110.0)	94.3	97.8	93.9	100.9	103.4	101.8	99.6

Fuente: elaboración propia.

3.2.2.3 Resultados cuantitativos datos retrospectivos.

- Etapa compresión: en esta etapa se realiza el análisis de distintos atributos de calidad como lo son diámetro, espesor, dureza, friabilidad, desintegración y valoración.
- Diámetro: a continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el diámetro de todos los lotes utilizados para el análisis retrospectivo en conjunto.

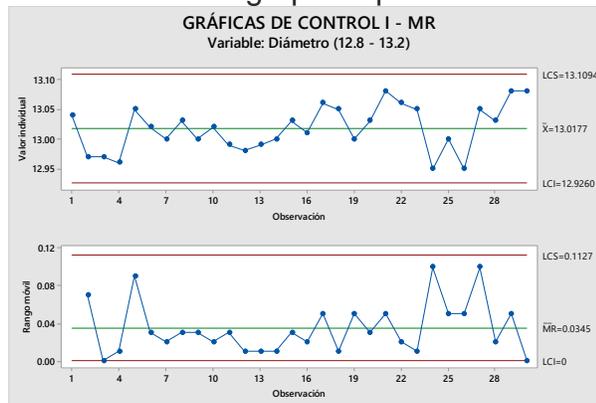
Gráfica 1. Capacidad del proceso para diámetro.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar todos los lotes del retrospectivo para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 2.18$ y $C_{pk} = 1.99$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de diámetro entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , se evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 2. Datos grupales para el diámetro.

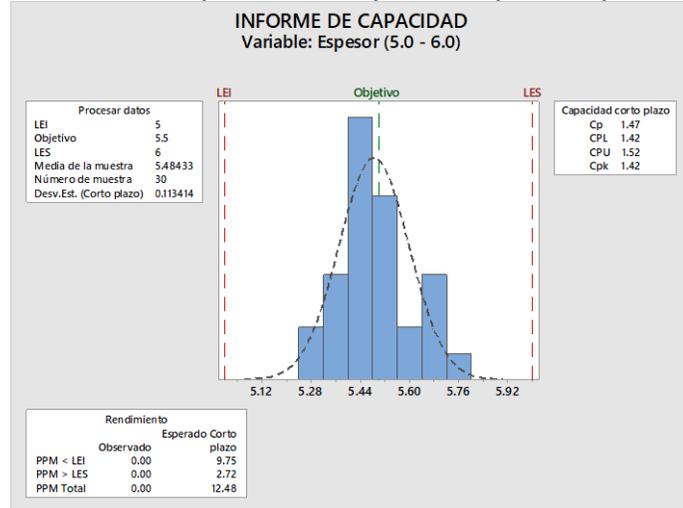


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR compara todos los lotes del retrospectivo gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, que el proceso se encuentra controlado y dentro de las especificaciones establecidas.

- Espesor: a continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el espesor de todos los lotes utilizados para el análisis retrospectivo en conjunto.

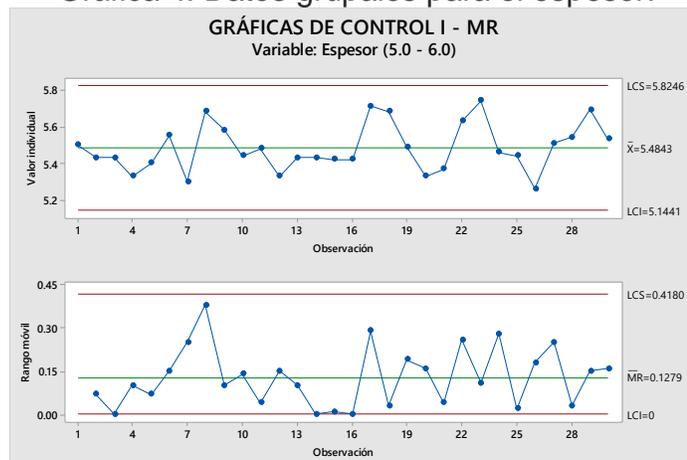
Gráfica 3. Capacidad del proceso para espesor.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar todos los lotes del retrospectivo para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 1.47$ y $C_{pk} = 1.42$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de espesor entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente al valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 4. Datos grupales para el espesor.

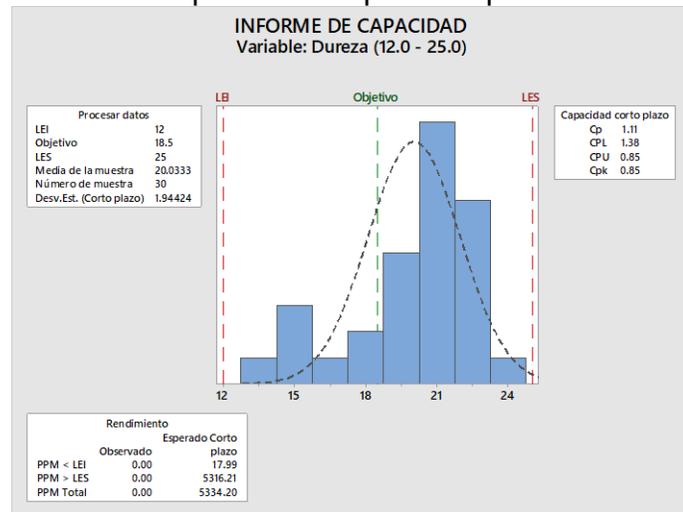


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se comparan todos los lotes del retrospectivo gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, que el proceso se encuentra controlado y dentro de las especificaciones establecidas.

- Dureza: a continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la dureza de todos los lotes utilizados para el análisis retrospectivo en conjunto.

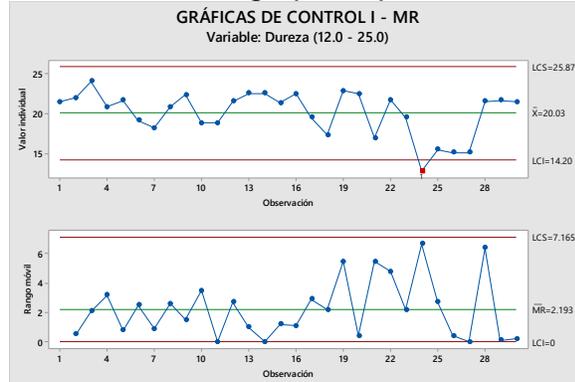
Gráfica 5. Capacidad del proceso para la dureza.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar todos los lotes del retrospectivo para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 1.11$ y $C_{pk} = 0.85$. El valor de $C_p \leq 1.33$, indica que el proceso no presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz pero no ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente al valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 6. Datos grupales para la dureza.

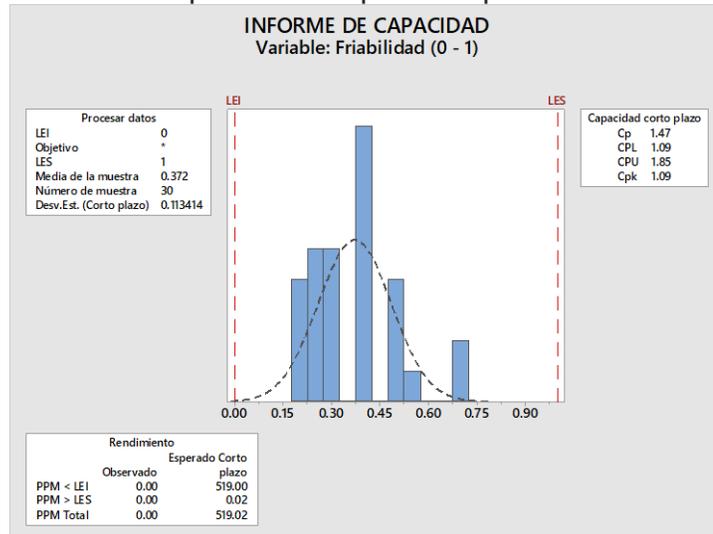


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR compara todos los lotes del retrospectivo gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa un dato que se encuentra más allá de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Friabilidad: a continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la friabilidad de todos los lotes utilizados para el análisis retrospectivo en conjunto.

Gráfica 7. Capacidad del proceso para la friabilidad.

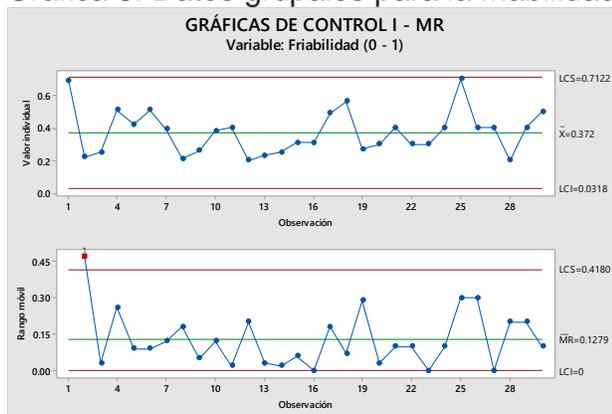


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar todos los lotes del retrospectivo para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 1.47$

y $Cpk = 1.09$. El valor de $Cp \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de friabilidad entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor Cpk al diferir notablemente de valor Cp , evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles.

Gráfica 8. Datos grupales para la friabilidad.

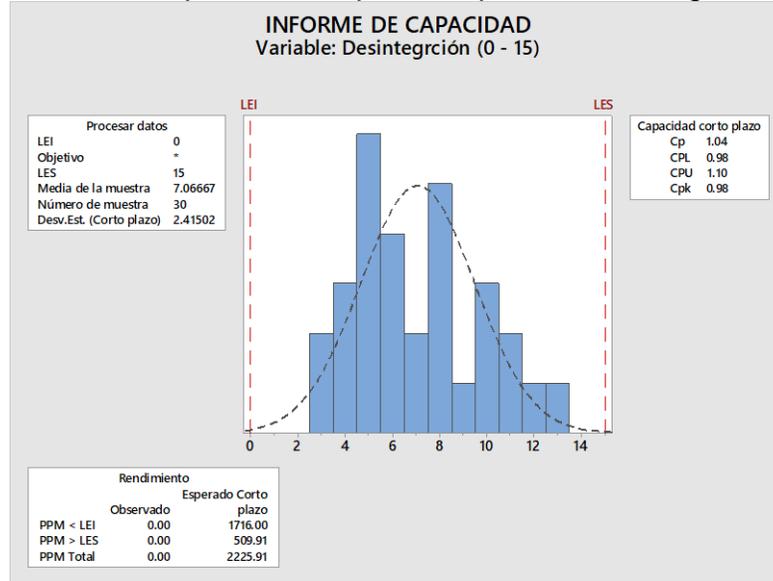


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se comparan todos los lotes del retrospectivo gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, que el proceso se encuentra controlado y dentro de las especificaciones establecidas.

- Desintegración: a continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración de todos los lotes utilizados para el análisis retrospectivo en conjunto.

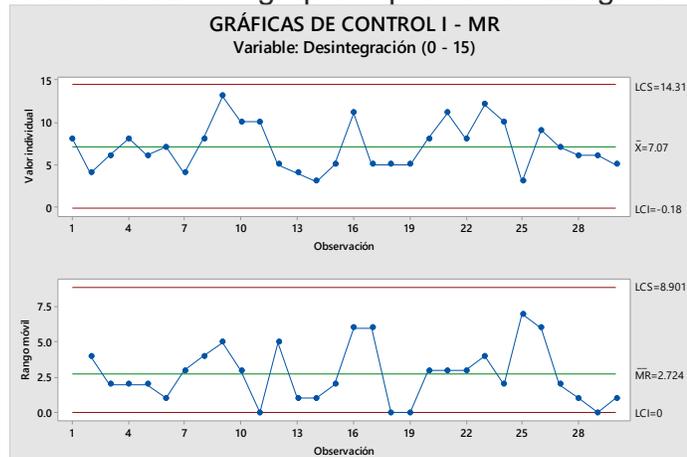
Gráfica 9. Capacidad del proceso para la desintegración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar todos los lotes del retrospectivo para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 1.04$ y $C_{pk} = 0.98$. El valor de $C_p \leq 1.33$, indica que el proceso no presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz pero no ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente al valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica

Gráfica 10. Datos grupales para la desintegración.

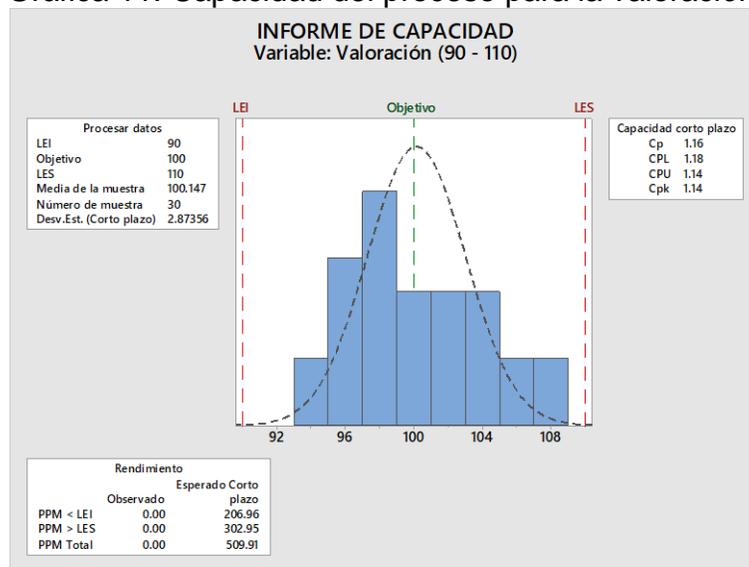


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR compara todos los lotes del retrospectivo gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo cual se puede afirmar que el proceso se encuentra bajo control.

- Valoración: a continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la valoración de todos los lotes utilizados para el análisis retrospectivo en conjunto.

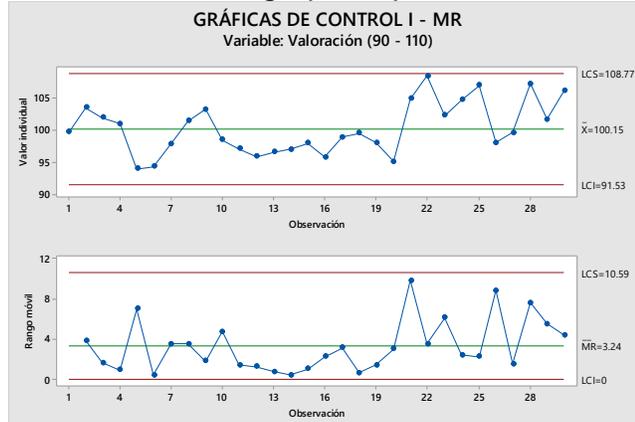
Gráfica 11. Capacidad del proceso para la valoración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar todos los lotes del retrospectivo para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 1.16$ y $C_{pk} = 1.14$. El valor de $C_p \leq 1.33$, indica que el proceso no presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz pero no ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente al valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica

Gráfica 12. Datos grupales para la valoración.

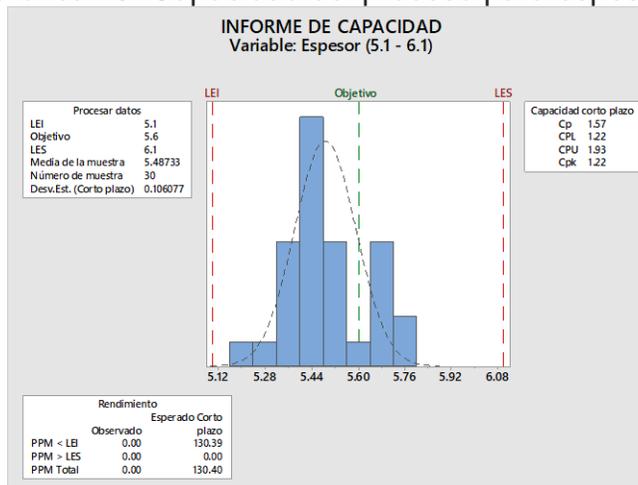


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR compara todos los lotes del retrospectivo gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo cual se puede afirmar que el proceso se encuentra bajo control.

- Etapa recubrir: en esta etapa se realiza el análisis de distintos atributos de calidad como lo son espesor, peso promedio, desintegración, disolución y valoración.
- Espesor: a continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el espesor de todos los lotes utilizados para el análisis retrospectivo en conjunto.

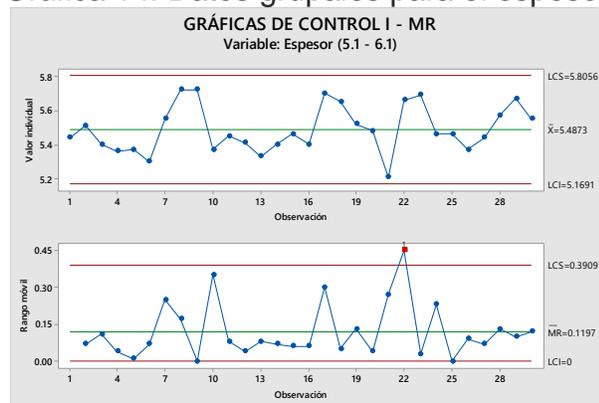
Gráfica 13. Capacidad del proceso para espesor.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar todos los lotes del retrospectivo para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 1.57$ y $C_{pk} = 1.22$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 14. Datos grupales para el espesor.

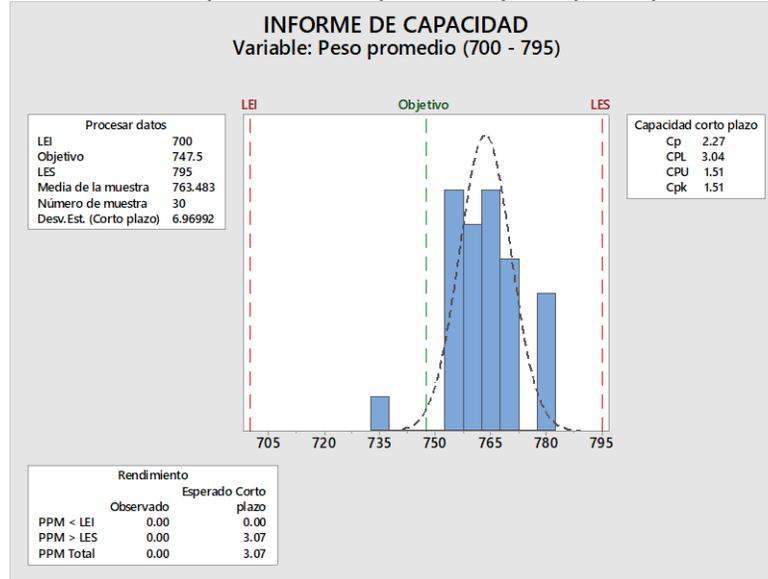


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR compara todos los lotes del retrospectivo gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo cual se puede afirmar que el proceso se encuentra bajo control.

- **Peso promedio:** a continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el peso promedio de todos los lotes utilizados para el análisis retrospectivo en conjunto.

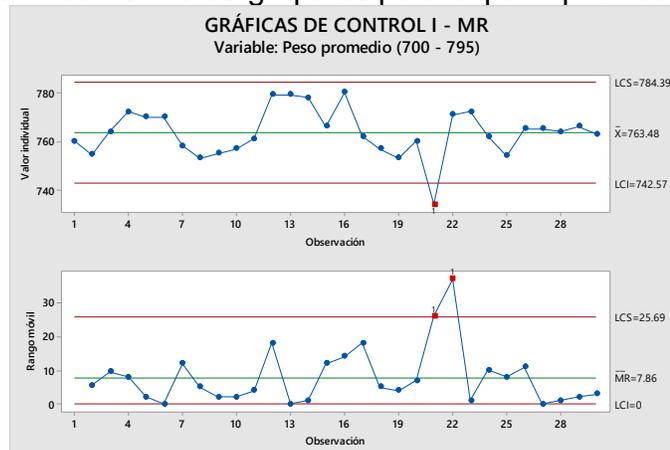
Gráfica 15. Capacidad del proceso para peso promedio.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar todos los lotes del retrospectivo para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 2.27$ y $C_{pk} = 1.51$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de peso promedio entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , se evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 16. Datos grupales para el peso promedio.

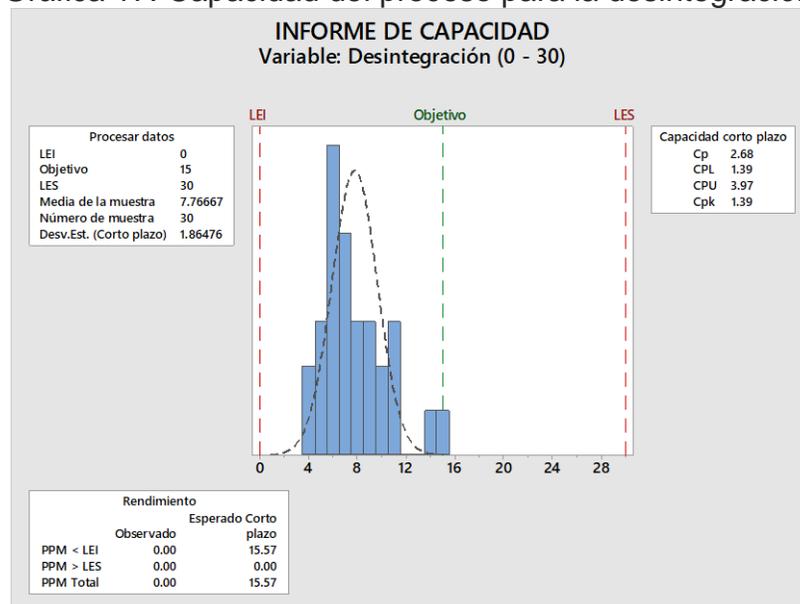


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR compara todos los lotes del retrospectivo gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa un dato que se encuentra más allá de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Desintegración: a continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración de todos los lotes utilizados para el análisis retrospectivo en conjunto.

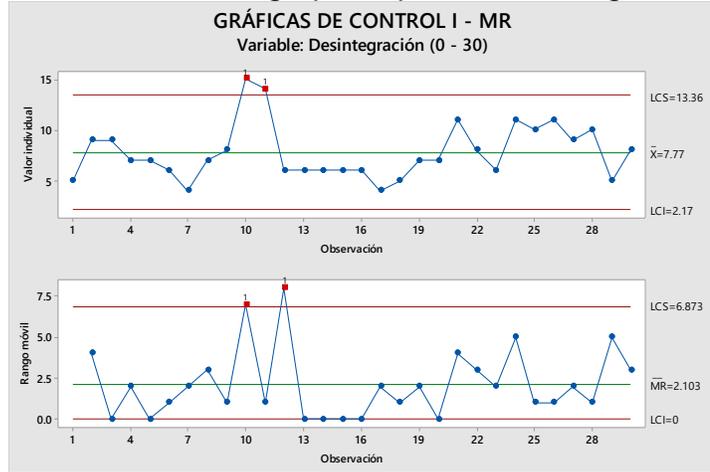
Gráfica 17. Capacidad del proceso para la desintegración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar todos los lotes del retrospectivo para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 2.68$ y $C_{pk} = 1.39$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de desintegración entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación establecida como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles.

Gráfica 18. Datos grupales para la desintegración.

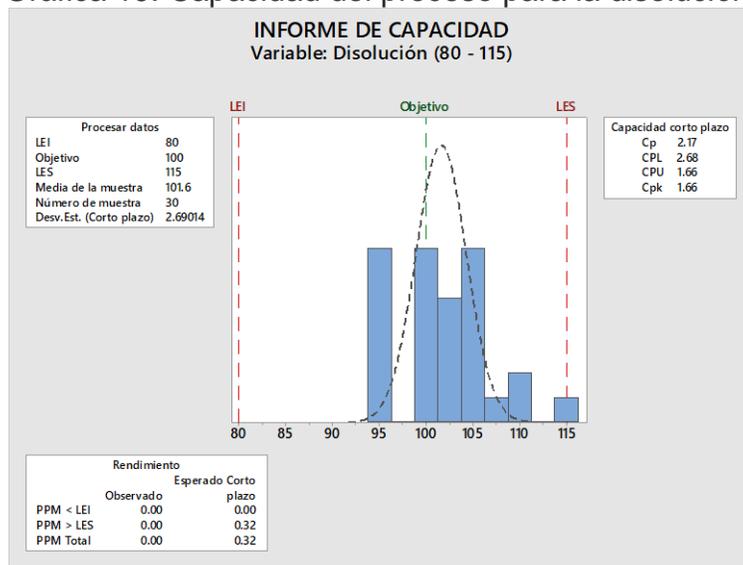


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR compara todos los lotes del retrospectivo gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa que dos (2) datos se encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Sin embargo, se encuentran dentro de las especificaciones establecidas.

- **Disolución:** a continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la disolución de todos los lotes utilizados para el análisis retrospectivo en conjunto.

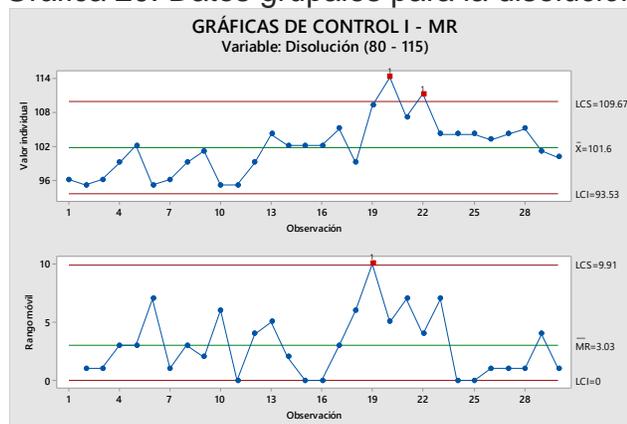
Gráfica 19. Capacidad del proceso para la disolución.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar todos los lotes del retrospectivo para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 2.17$ y $C_{pk} = 1.66$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de disolución entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 20. Datos grupales para la disolución.

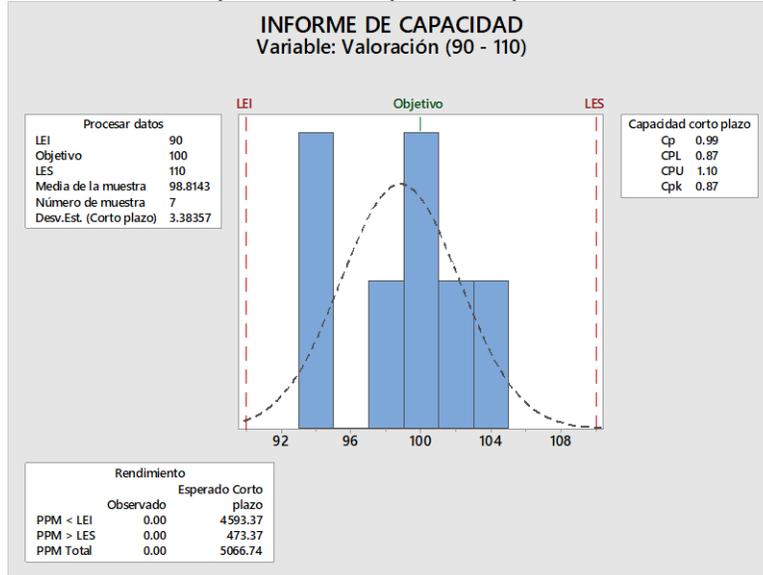


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR compara todos los lotes del retrospectivo gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observan dos (2) datos que se encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Sin embargo, encuentran dentro de las especificaciones establecidas.

- Valoración: a continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la valoración de todos los lotes utilizados para el análisis retrospectivo en conjunto.

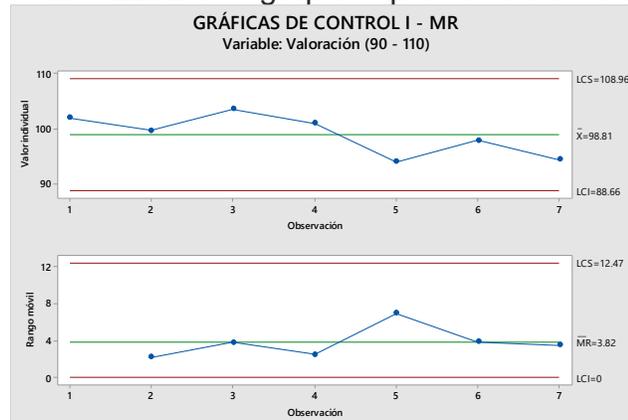
Gráfica 21. Capacidad del proceso para la valoración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar todos los lotes del retrospectivo para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 0.99$ y $C_{pk} = 0.87$. El valor de $C_p \leq 1.33$, indica que el proceso no presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz pero no ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente al valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica

Gráfica 22. Datos grupales para la valoración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR compara todos los lotes del retrospectivo gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo cual se puede afirmar que el proceso se encuentra bajo control.

3.2 CALIFICACIÓN DESEMPEÑO DEL PROCESO

Los lotes industriales 01590, 01600 y 01680 del producto Ciprofloxacina 500mg tabletas recubiertas se trabajaron bajo las condiciones establecidas en el procedimiento de fabricación.

Los resultados analíticos de las variables numéricas de cada uno de estos lotes fueron procesados estadísticamente según lo establecido protocolo de validación. A continuación, se detallan cada una de las variables con su respectivo análisis estadístico para cada lote y para los tres lotes agrupados en algunos casos.

3.2.1 Etapa de compresión.

3.2.1.1 Diámetro. El diámetro presenta un límite inferior de 12.80mm y un límite superior de 13.20mm. A continuación, se presentan los datos obtenidos y su respectivo análisis por cada lote individualmente y en conjunto.

- Lote 01590. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el diámetro del lote 01590.

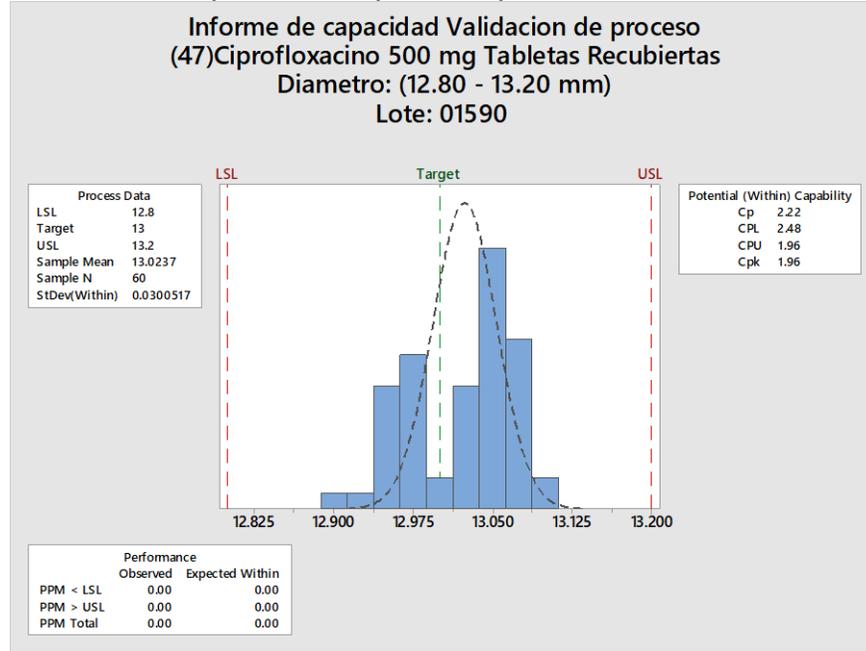
Tabla 17. Datos estadísticos diámetro lote 01590.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Diámetro 01590	60	13.024	0.00628	0.0487	12.890	13.030	13.100	0.210

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (13.024), desviación estándar (0.0487) y error estándar (0.00628). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

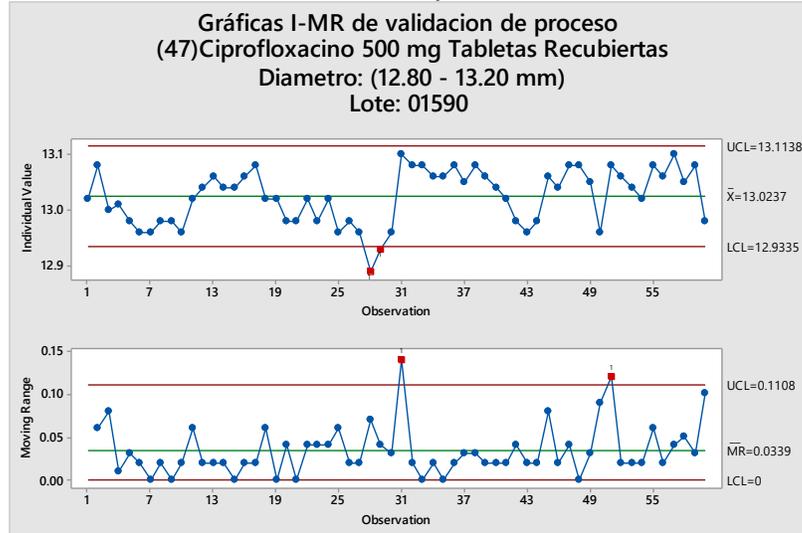
Gráfica 23. Capacidad de proceso para el diámetro lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 2.22$ y $C_{pk} = 1.96$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de diámetro entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 24. Datos individuales para el diámetro lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que dos de los datos analizados se encuentran más allá de los límites de especificación establecidos por el software y los demás analizados datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Lote 01600. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el diámetro del lote 01600.

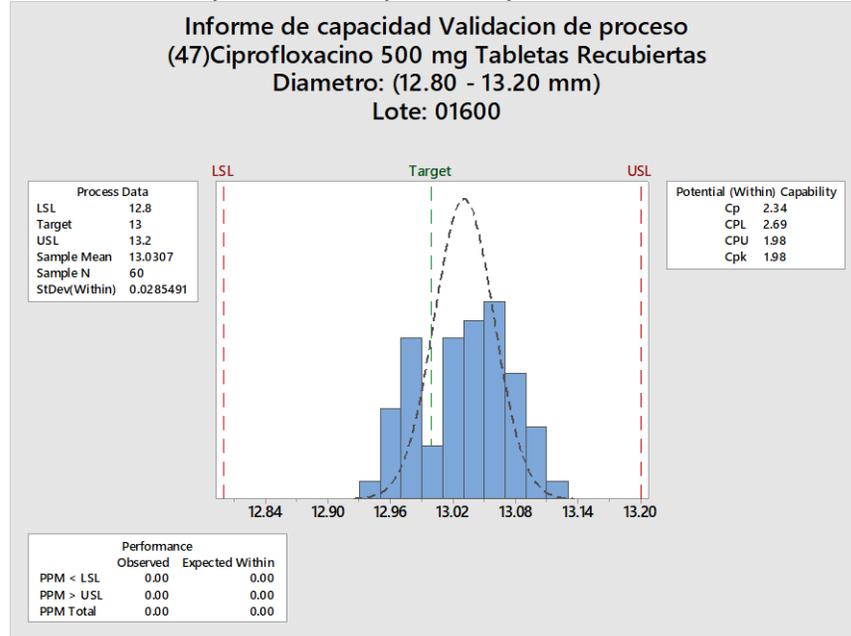
Tabla 18. Datos estadísticos diámetro lote 01600.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Diámetro 01600	60	13.031	0.00565	0.0438	12.940	13.040	13.120	0.180

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (13.031), desviación estándar (0.0438) y error estándar (0.00565). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

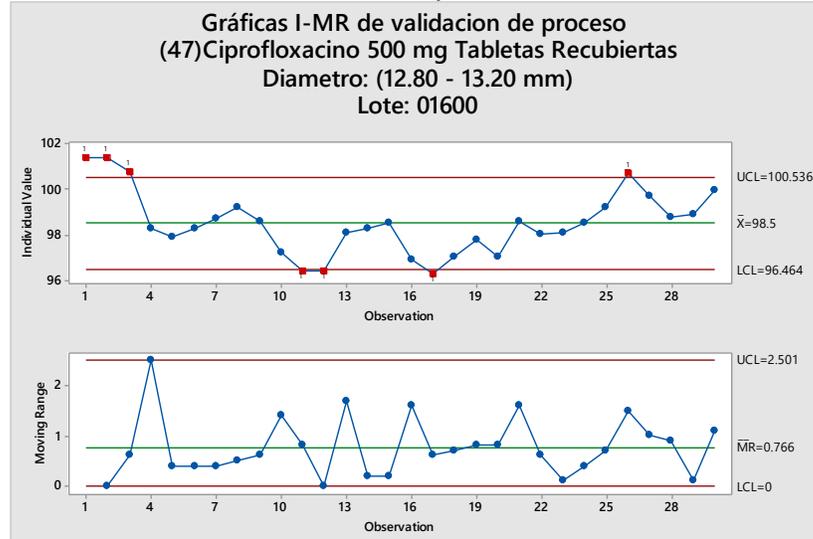
Gráfica 25. Capacidad del proceso para diámetro lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 2.34$ y $C_{pk} = 1.98$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de diámetro entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir notablemente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 26. Datos individuales para el diámetro lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que siete datos se encuentran más allá de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Lote 01680. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el diámetro del lote 01680.

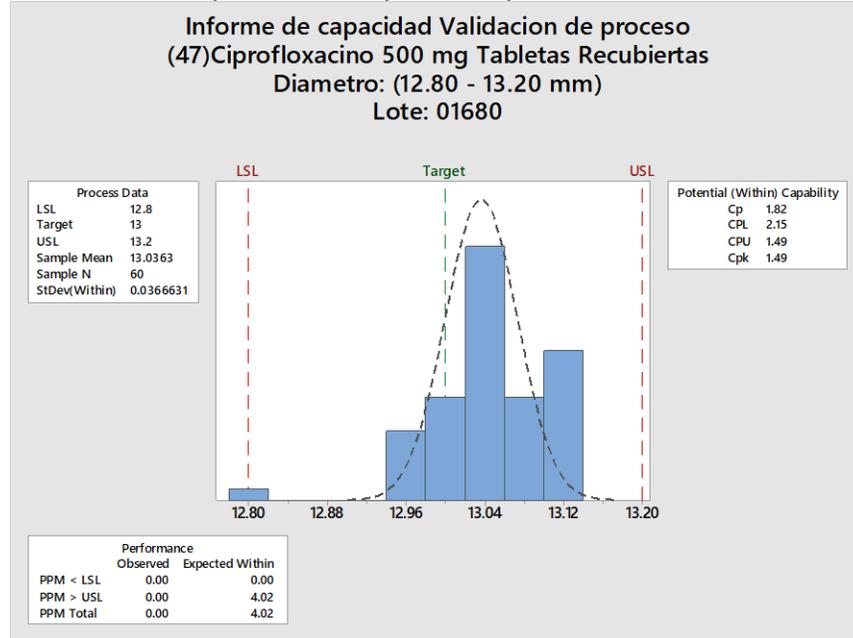
Tabla 19. Datos estadísticos diámetro lote 01680.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Diámetro 01680	60	13.039	0.0114	0.0883	12.600	13.040	13.400	0.800

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (13.039), desviación estándar (0.0883) y error estándar (0.0114). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

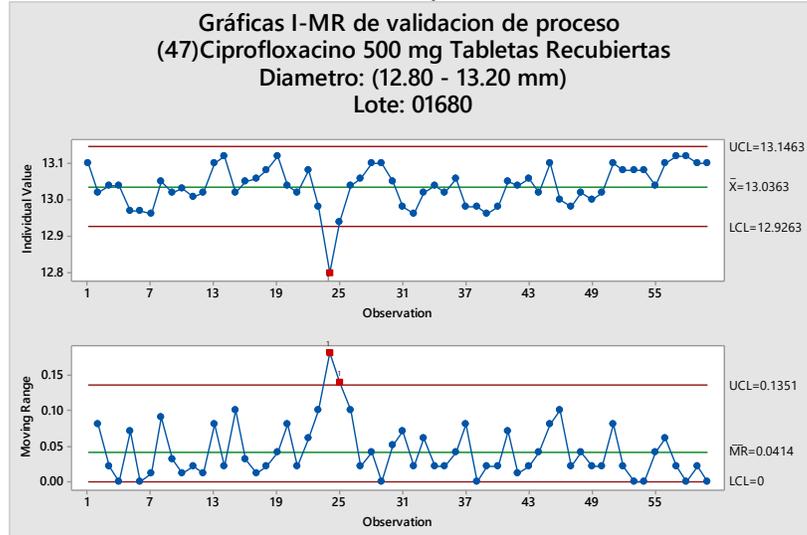
Gráfica 27. Capacidad del proceso para diámetro lote 01680.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra índices de $C_p = 1.82$ y $C_{pk} = 1.49$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de diámetro entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir notablemente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 28. Datos individuales para el diámetro lote 01680.

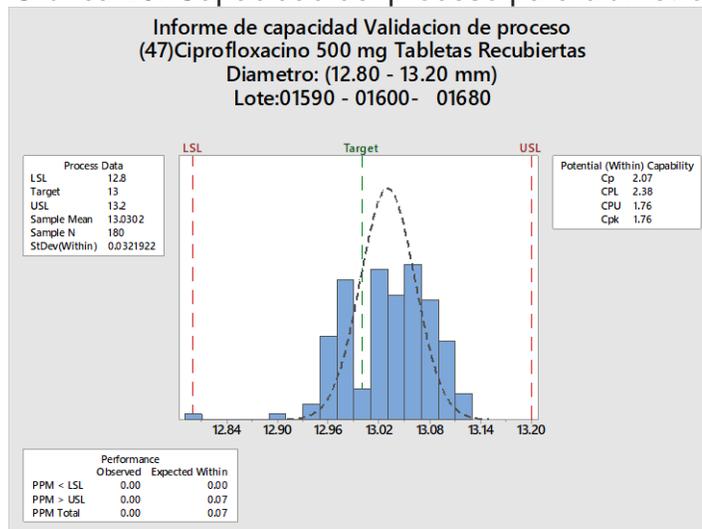


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa un dato que se encuentra más allá de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Tres lotes. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el diámetro de los tres lotes en conjunto.

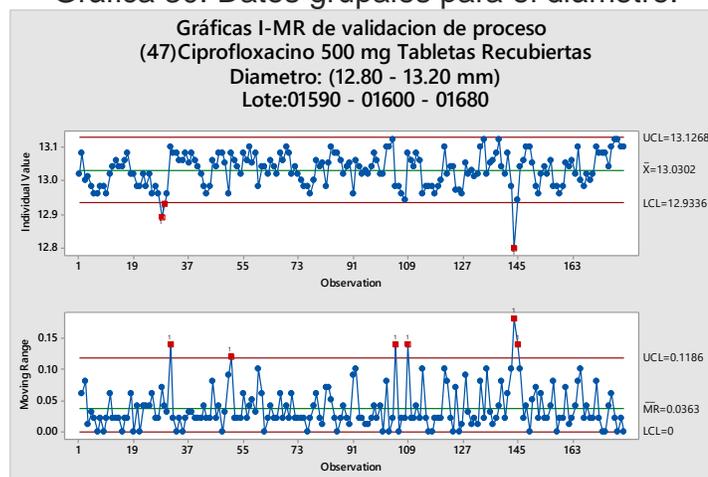
Gráfica 29. Capacidad del proceso para diámetro.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar los tres lotes para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 2.07$ y $C_{pk} = 1.76$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de diámetro entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , se evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 30. Datos grupales para el diámetro.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR comparan los tres lotes gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa tres datos que se encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Sin embargo, se puede afirmar que el proceso se encuentra bajo control ya que éste dato representa aproximadamente el 2 % de las muestras, Además se encuentra dentro de las especificaciones establecidas.

Análisis de varianza ANOVA:

Method	
Null hypothesis	All means are equal
Alternative hypothesis	At least one mean is different
Significance level	$\alpha = 0.05$

Equal variances were assumed for the analysis.

Factor Information

Factor	Levels	Values
--------	--------	--------

lote diametro 3 01590; 01600; 01680

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
lote diametro	2	0.004831	0.002416	0.96	0.386
Error	177	0.446560	0.002523		
Total	179	0.451391			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0.0502289	1.07%	0.00%	0.00%

Means

Lote

diametro	N	Mean	StDev	95% CI
01590	60	13.0237	0.0487	(13.0109; 13.0365)
01600	60	13.0307	0.0438	(13.0179; 13.0435)
01680	60	13.0363	0.0573	(13.0235; 13.0491)

Pooled StDev = 0.0502289

El análisis de varianza ANOVA muestra que en los lotes 01590, 01600 y 01680 para la variable diámetro se acepta la hipótesis nula, es decir que todas las medias son iguales ya que el valor P (0.386) es mayor al nivel de significancia α (0.05). La desviación estándar agrupada es de 0.0502289.

3.2.1.2 Espesor. El espesor presenta un límite inferior de 5.00mm y un límite superior de 6.00mm. A continuación, se presentan los datos obtenidos y su respectivo análisis por cada lote individualmente y en conjunto.

- Lote 01590. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el espesor del lote 01590.

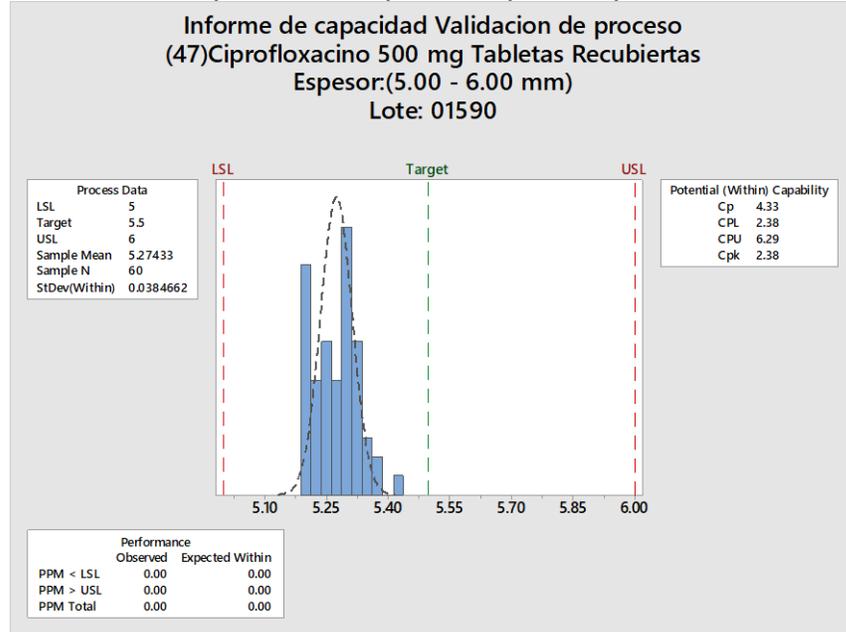
Tabla 20. Datos estadísticos espesor lote 01590.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Espesor 01590	60	5.2743	0.00700	0.0542	5.2000	5.2800	5.4200	0.2200

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (5.2743), desviación estándar (0.0542) y error estándar (0.007). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

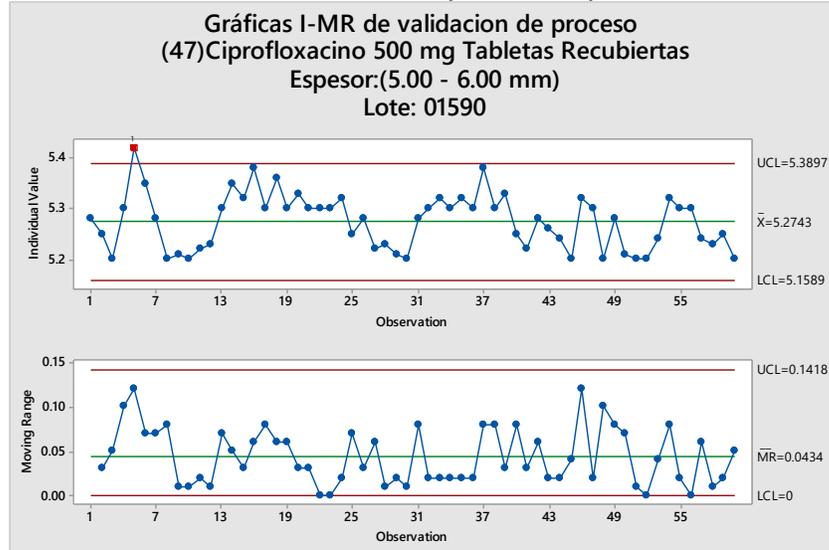
Gráfica 31. Capacidad del proceso para espesor lote 01590.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 4.33$ y $C_{pk} = 2.38$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de espesor entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir notablemente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 32. Datos individuales para el espesor lote 01590.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observan un dato que se encuentra por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Lote 01600. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el espesor del lote 01600.

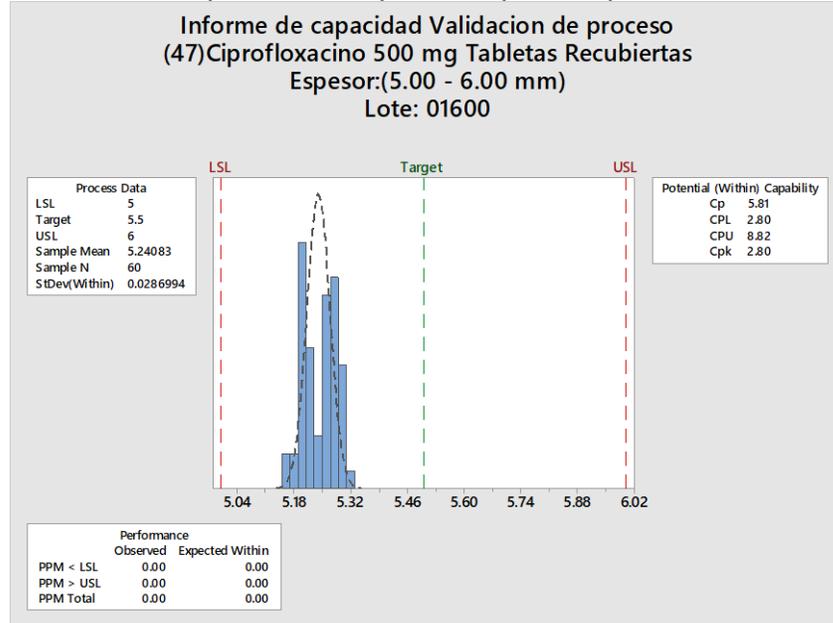
Tabla 21. Datos estadísticos espesor lote 01600.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Espesor 01600	60	5.2408	0.00537	0.0416	5.1500	5.2500	5.3200	0.1700

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (5.24), desviación estándar (0.0416) y error estándar (0.00537). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

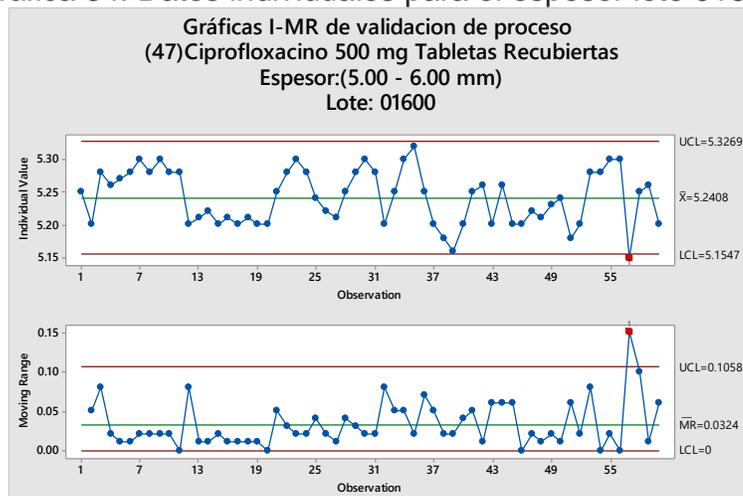
Gráfica 33. Capacidad del proceso para espesor lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 5.81$ y $C_{pk} = 2.80$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de espesor entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir notablemente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 34. Datos individuales para el espesor lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observan un dato que se encuentra por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Lote 01680. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el espesor del lote 01680.

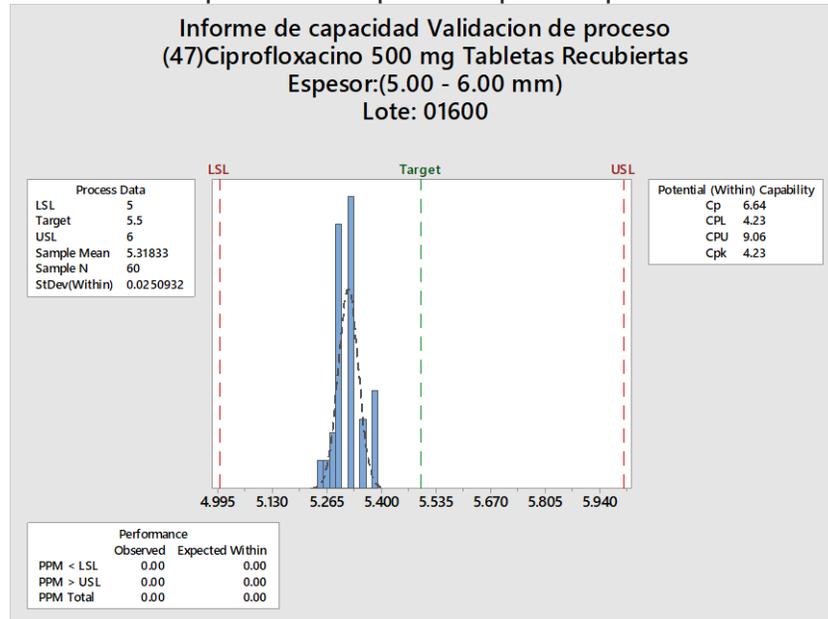
Tabla 22. Datos estadísticos espesor lote 01680.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Espesor 01680	60	5.3183	0.00428	0.0331	5.2500	5.3200	5.3800	0.1300

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (5.318), desviación estándar (0.0331) y error estándar (0.00428). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

Gráfica 35. Capacidad del proceso para espesor lote 01680.

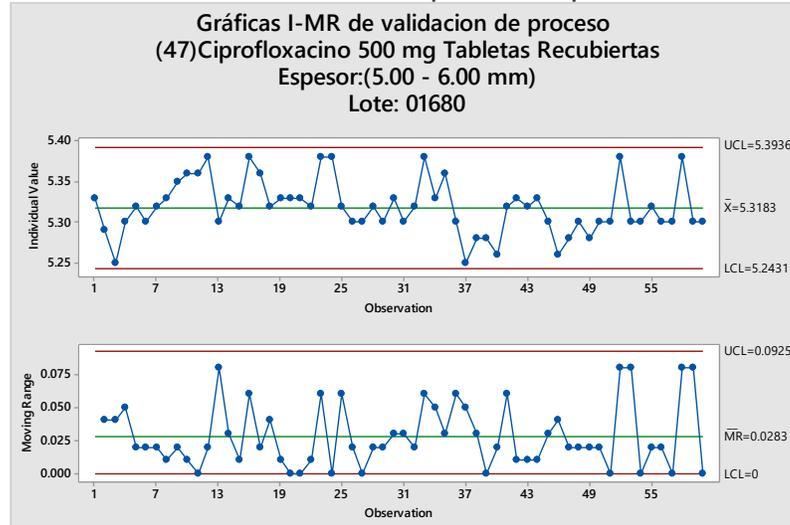


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 6.64$ y $C_{pk} = 4.23$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se

obtiene una baja dispersión en las pruebas de espesor entre muestras tomadas. El valor Cpk al diferir notablemente de valor Cp, evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 36. Datos individuales para el espesor lote 01680.

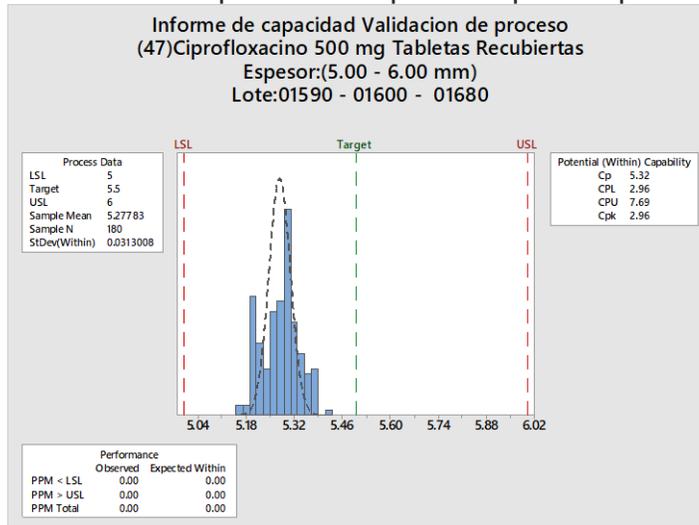


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, que el proceso se encuentra controlado y dentro de las especificaciones establecidas.

- Tres lotes. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el espesor de los tres lotes en conjunto.

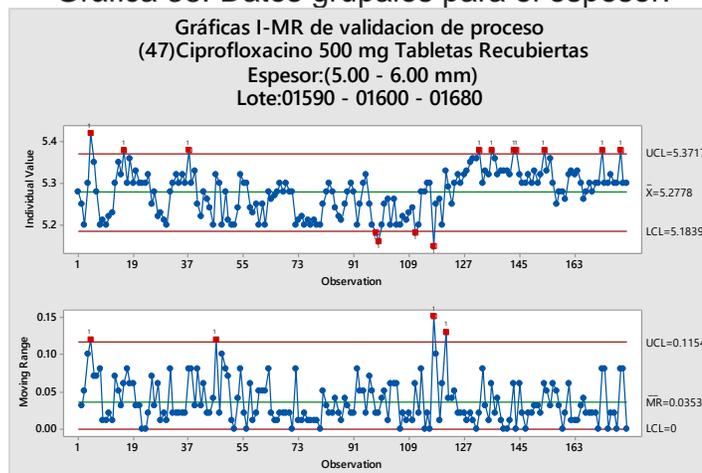
Gráfica 37. Capacidad del proceso para espesor.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar los tres lotes para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 5.33$ y $C_{pk} = 2.96$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de espesor entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 38. Datos grupales para el espesor.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se comparan los tres lotes gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa que algunos datos se encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que estén por fuera de las especificaciones establecidas.

Análisis de varianza ANOVA:

Method

Null hypothesis All means are equal
 Alternative hypothesis At least one mean is different
 Significance level $\alpha = 0.05$

Equal variances were assumed for the analysis.

Factor Information

Factor	Levels	Values
lote espesor	3	01590; 01600; 01680

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
lote espesor	2	0.1813	0.090645	47.11	0.000
Error	177	0.3406	0.001924		
Total	179	0.5219			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0.0438645	34.74%	34.00%	32.51%

El análisis de varianza ANOVA muestra que en los lotes 01590, 01600 y 01680 para la variable espesor, se rechaza la hipótesis nula, es decir por lo menos una media es diferente ya que el valor P (0.000) es menor al nivel de significancia α (0.05).

3.2.1.3 Peso promedio. El peso promedio presenta un límite inferior de 692.0mg y un límite superior de 765.0mg. A continuación, se presentan los datos obtenidos y su respectivo análisis por cada lote individualmente y en conjunto.

- Lote 01590. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el peso promedio del lote 01590.

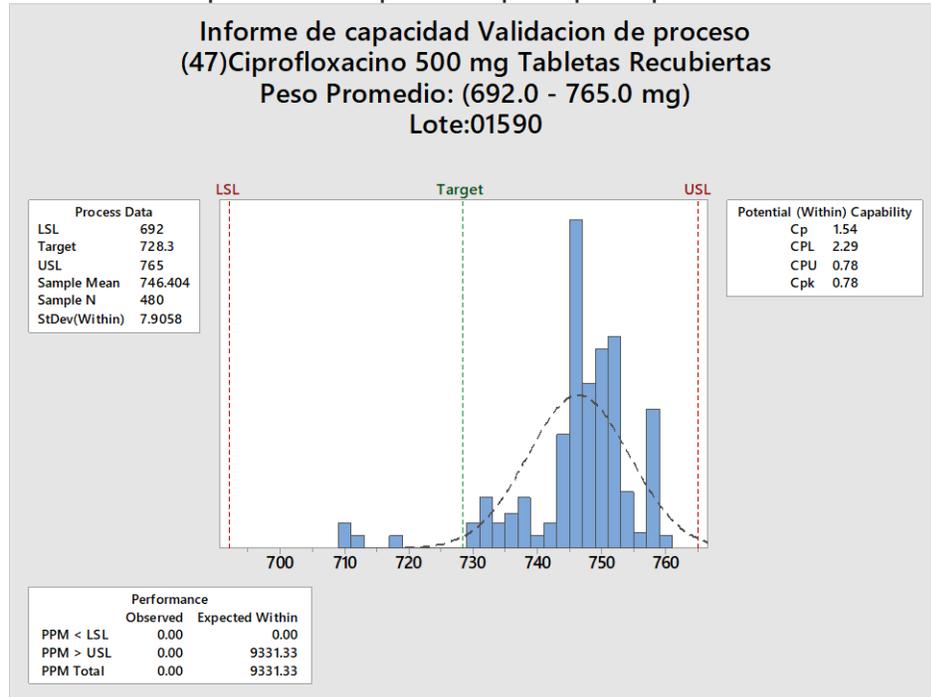
Tabla 23. Datos estadísticos peso promedio lote 01590.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Peso Promedio 01590	480	746.40	0.407	8.91	710.50	747.50	759.10	48.60

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (746.4), desviación estándar (8.91) y error estándar (0.407). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

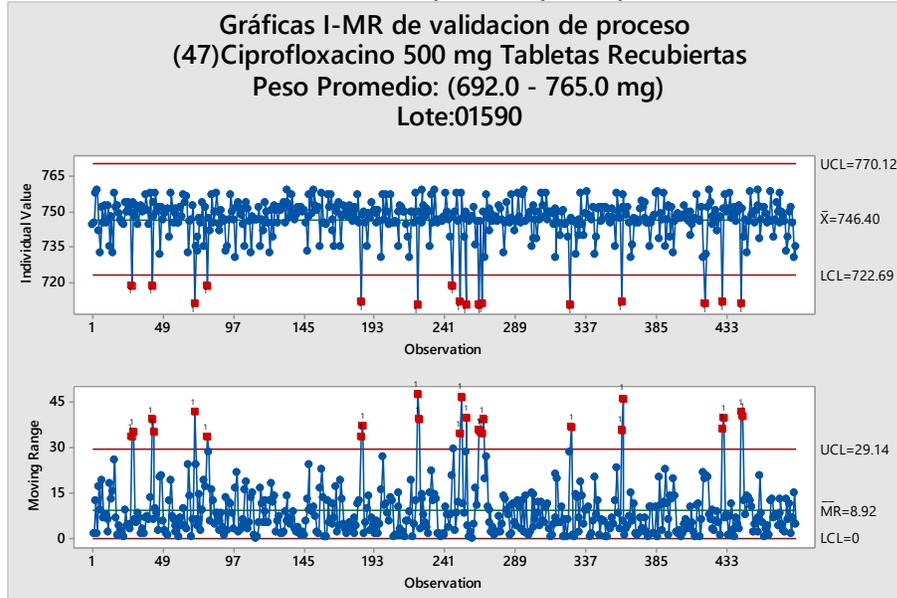
Gráfica 39. Capacidad del proceso para peso promedio lote 01590.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 1.54$ y $C_{pk} = 0.78$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de peso promedio entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir notablemente al valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 40. Datos individuales para el peso promedio lote 01590.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observan dieciséis (16) datos que se encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Lote 01600. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el peso promedio del lote 01600.

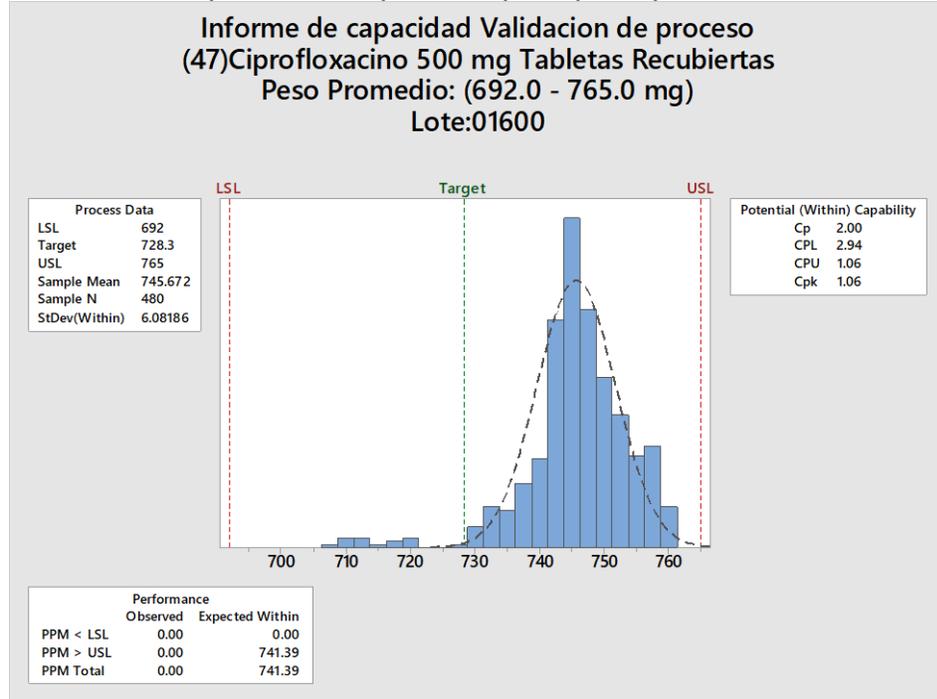
Tabla 24. Datos estadísticos peso promedio lote 01600.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Peso Promedio 01600	480	745.67	0.376	8.24	706.90	746.05	760.90	54.00

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (745.67), desviación estándar (8.24) y error estándar (0.376). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

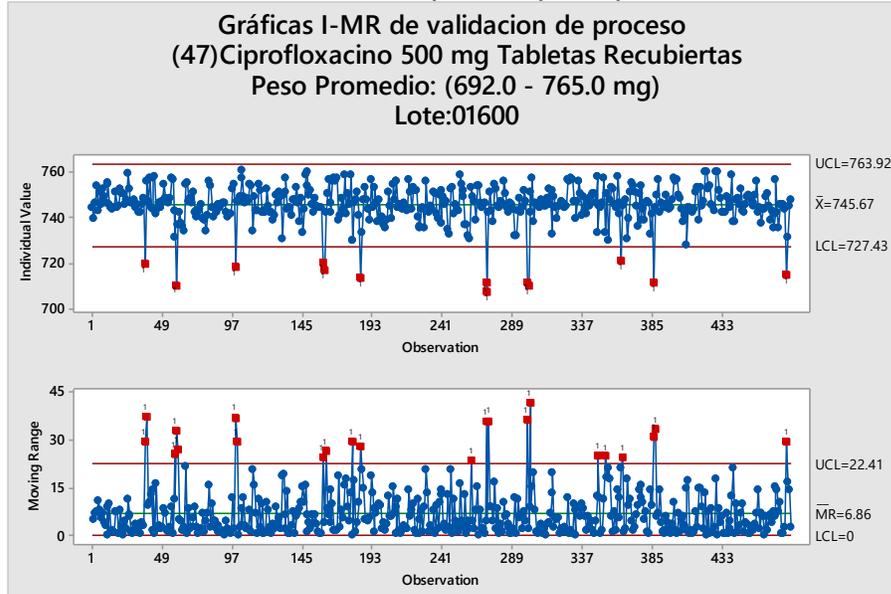
Gráfica 41. Capacidad del proceso para peso promedio lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 2.00$ y $C_{pk} = 1.06$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de peso promedio entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir notablemente al valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 42. Datos individuales para el peso promedio lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observan trece (13) datos que encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Lote 01680. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el peso promedio del lote 01680.

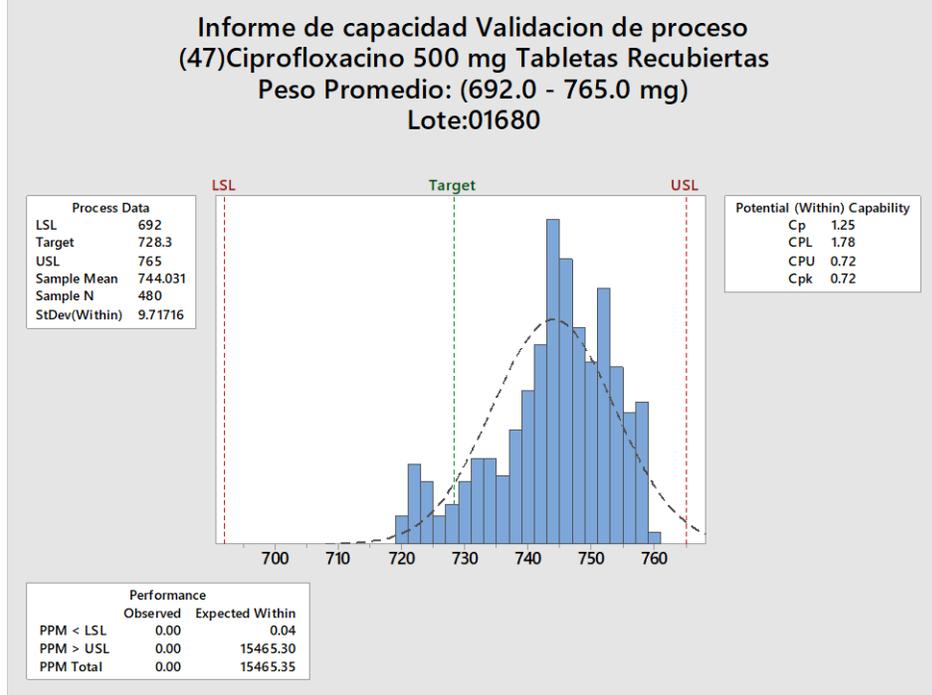
Tabla 25. Datos estadísticos peso promedio lote 01680.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Peso Promedio 01680	480	744.03	0.428	9.37	720.20	745.45	759.50	39.30

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (744.03), desviación estándar (9.37) y error estándar (0.428). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

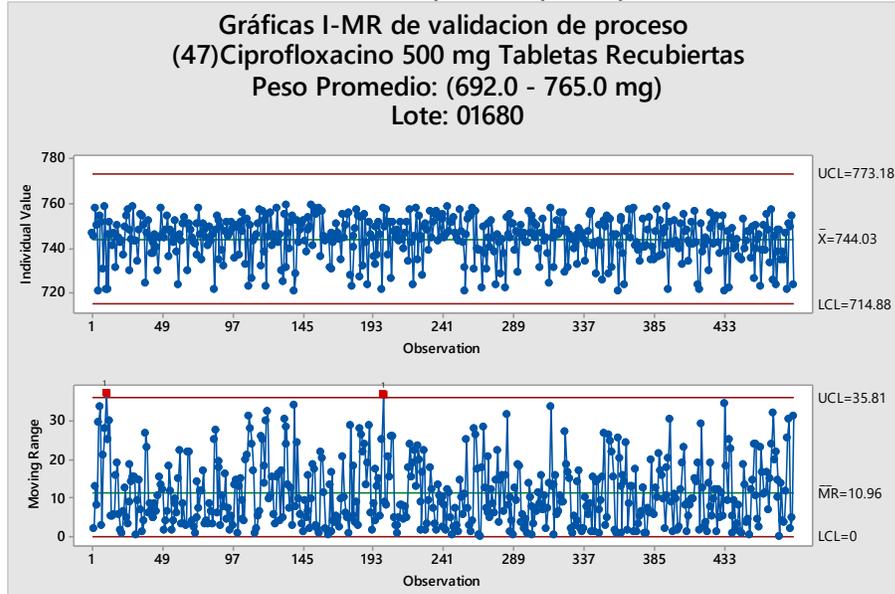
Gráfica 43. Capacidad del proceso para peso promedio lote 01680.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 1.25$ y $C_{pk} = 0.72$. El valor de $C_p \geq 1.0$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de peso promedio entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente del valor C_p , se evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 44. Datos individuales para el peso promedio lote 01680.

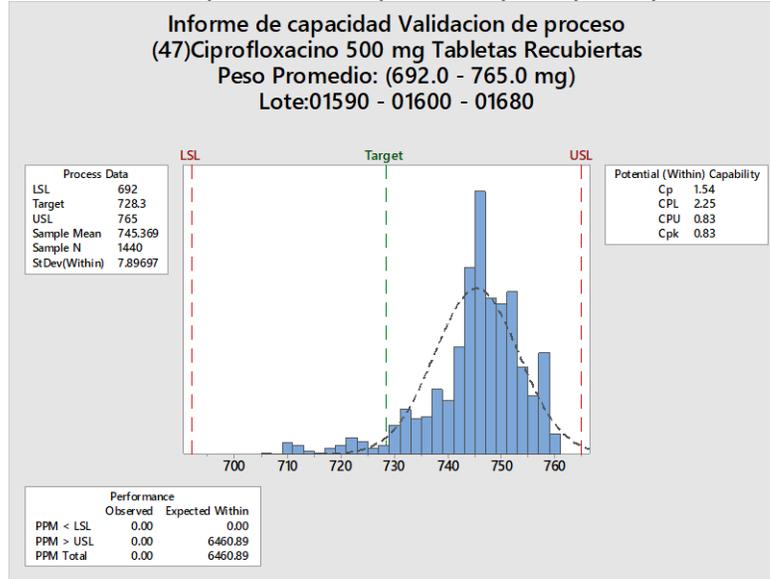


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa dos datos se encuentran más allá de los límites de especificación establecidos por el software todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Tres lotes. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el espesor de los tres lotes en conjunto.

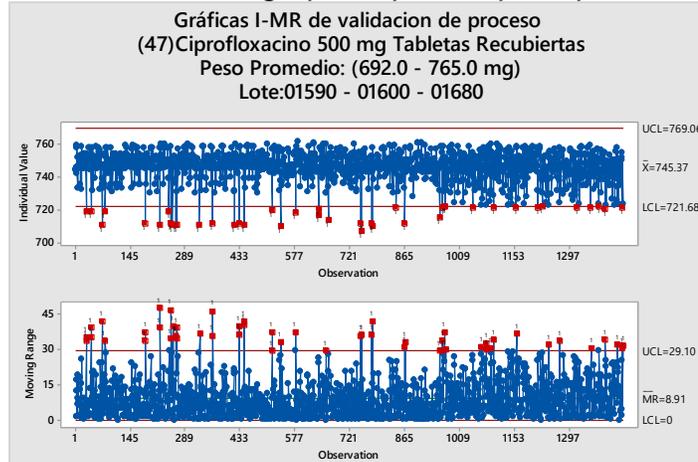
Gráfica 45. Capacidad del proceso para peso promedio.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar los tres lotes para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 1.54$ y $C_{pk} = 0.83$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de peso promedio entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente al valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 46. Datos grupales para el peso promedio.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se comparan los tres lotes gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa que algunos datos se encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que estén por fuera de las especificaciones establecidas.

Análisis de varianza ANOVA:

Method

Null hypothesis All means are equal
 Alternative hypothesis At least one mean is different
 Significance level $\alpha = 0.05$

Equal variances were assumed for the analysis.

Factor Information

Factor	Levels	Values
Lote pp	3	01590; 01600; 01680

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Lote pp	2	1418	708.90	9.04	0.000
Error	1437	112641	78.39		
Total	1439	114059			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
8.85361	1.24%	1.11%	0.83%

Means

Lote pp	N	Mean	StDev	95% CI
01590	480	746.404	8.908	(745.611; 747.197)
01600	480	745.672	8.242	(744.879; 746.464)
01680	480	744.031	9.374	(743.238; 744.823)

Pooled StDev = 8.85361

El análisis de varianza ANOVA muestra que en los lotes 01590, 01600 y 01680 para la variable espesor, se rechaza la hipótesis nula, es decir por lo menos una media es diferente ya que el valor P (0.000) es menor al nivel de significancia α (0.05). La desviación estándar agrupada es de 8.85361

3.2.1.4 Dureza. La dureza presenta un límite inferior de 12.0kg/f y un límite superior de 25.0kg/f. A continuación, se presentan los datos obtenidos y su respectivo análisis por cada lote individualmente y en conjunto.

- Lote 01590. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la dureza del lote 01590.

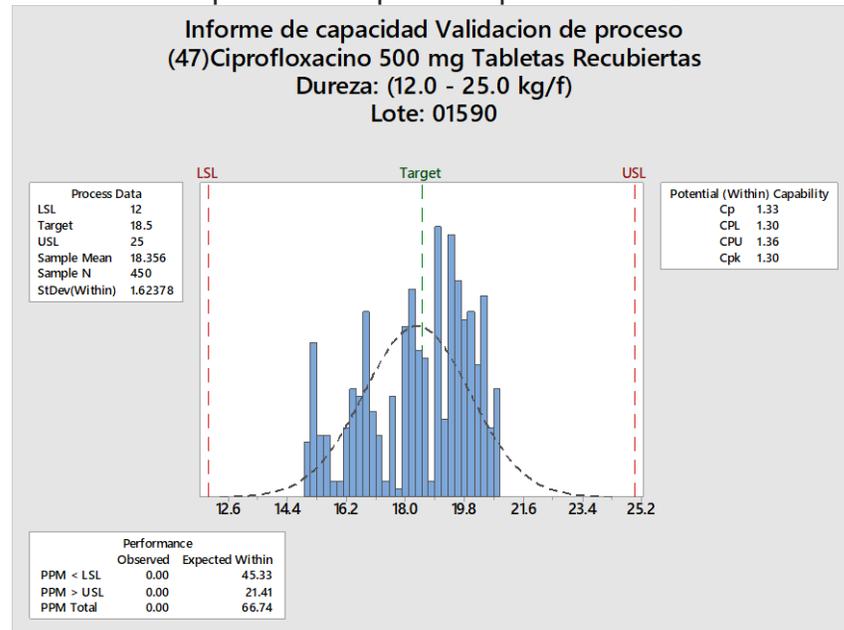
Tabla 26. Datos estadísticos dureza lote 01590.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Dureza 01590	450	18.356	0.0767	1.627	15.000	18.500	20.900	5.900

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (18.356), desviación estándar (2.936) y error estándar (0.138). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

Gráfica 47. Capacidad de proceso para la dureza lote 01590

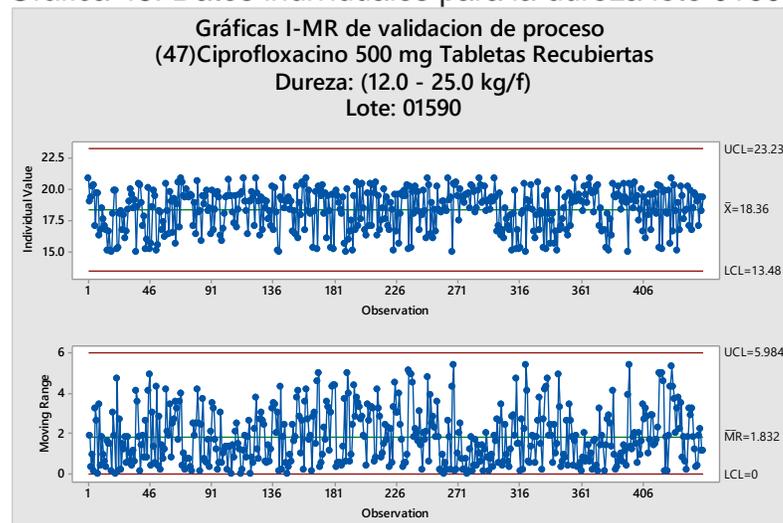


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 1.33$ y $C_{pk} = 1.30$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se

obtiene una baja dispersión en las pruebas de dureza entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor Cpk al ser similar al valor de Cp indica que los datos se encuentran centrados como lo muestra la gráfica.

Gráfica 48. Datos individuales para la dureza lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, que el proceso se encuentra controlado y dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01600. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la dureza del lote 01600.

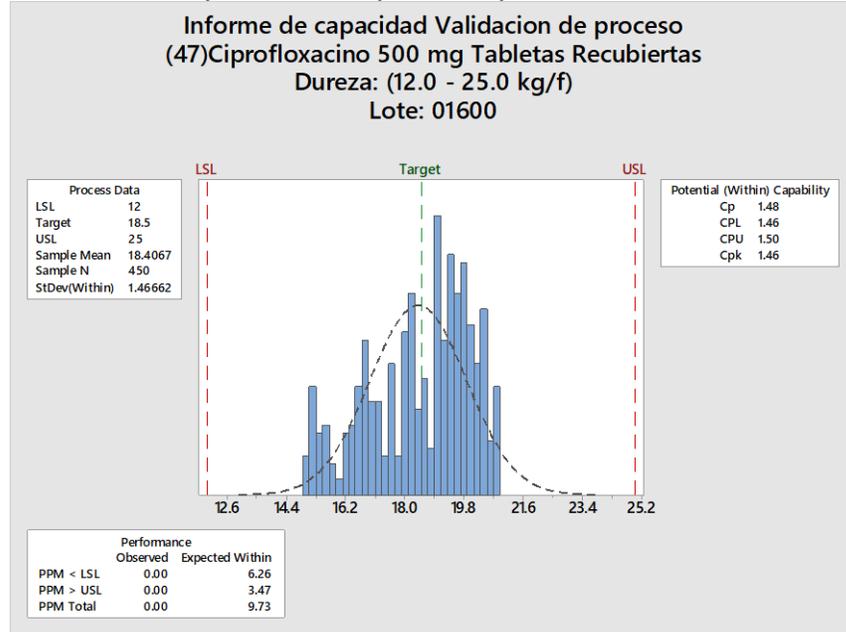
Tabla 27. Datos estadísticos la dureza lote 01600.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Dureza 01600	450	18.407	0.0737	1.563	15.000	18.900	20.900	5.900

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (18.407), desviación estándar (1.563) y error estándar (0.0737). La media se encuentra dentro de los límites de especificación. El error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

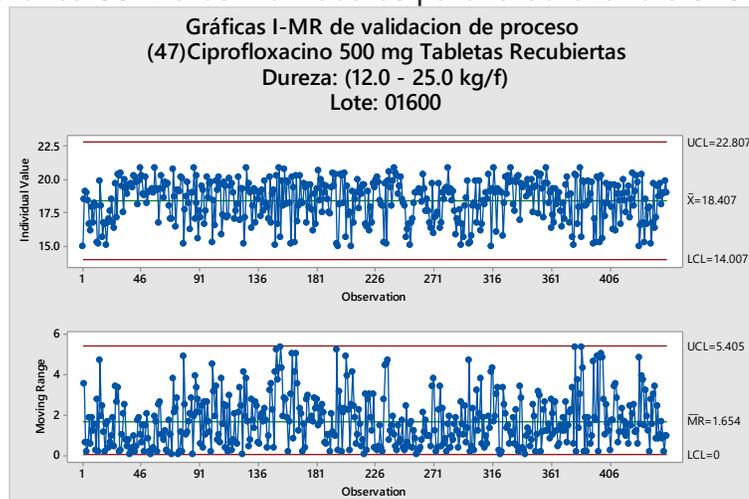
Gráfica 49. Capacidad del proceso para la dureza lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 1.48$ y $C_{pk} 1.46$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de dureza entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al ser similar al valor de C_p indica que los datos se encuentran centrados como lo muestra la gráfica.

Gráfica 50. Datos individuales para la dureza lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, que el proceso se encuentra controlado y dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01680. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la dureza del lote 01680.

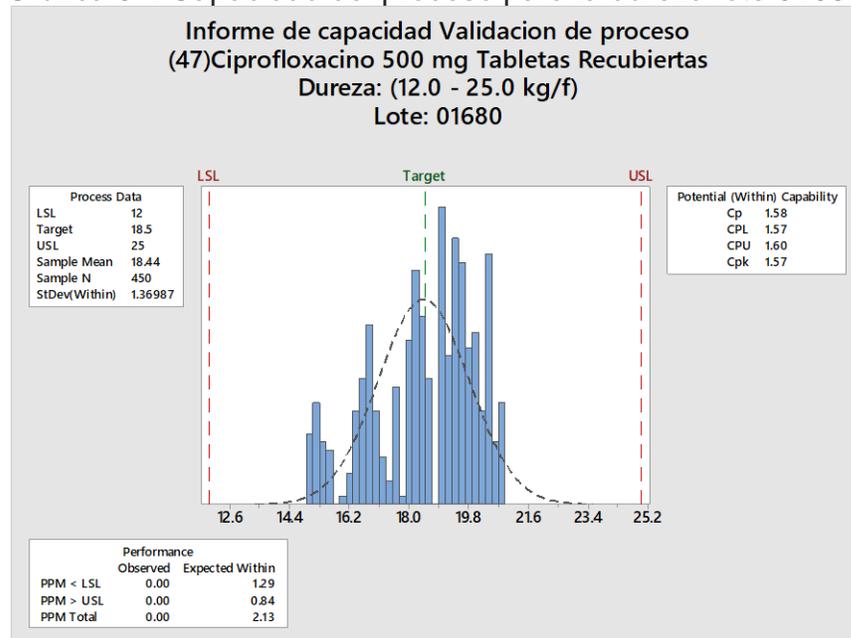
Tabla 28. Datos estadísticos la dureza lote 01680.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Dureza 01680	450	18.440	0.0731	1.551	15.000	18.900	20.900	5.900

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (18.440), desviación estándar (1.551) y error estándar (0.0731). La media se encuentra dentro de los límites de especificación. El error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

Gráfica 51. Capacidad del proceso para la dureza lote 01680.

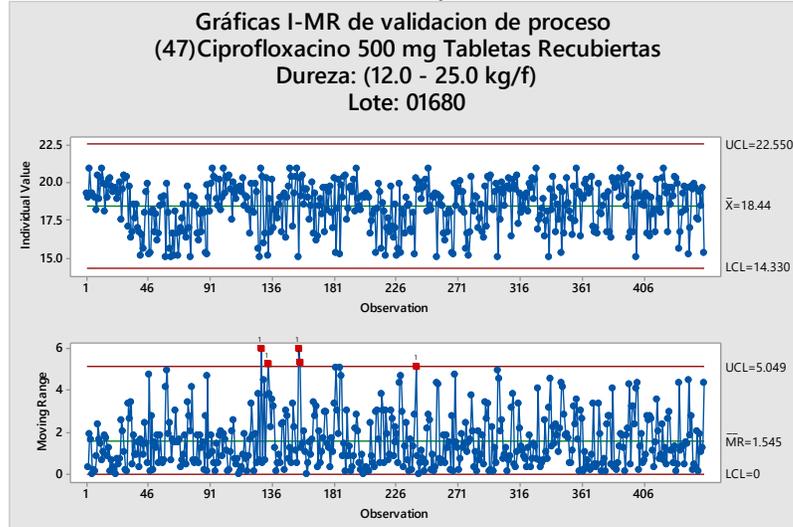


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 1.58$ y $C_{pk} 1.57$. El valor de

$C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de dureza entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al ser similar al valor de C_p indica que los datos se encuentran centrados como lo muestra la gráfica.

Gráfica 52. Datos individuales para la dureza lote 01680.

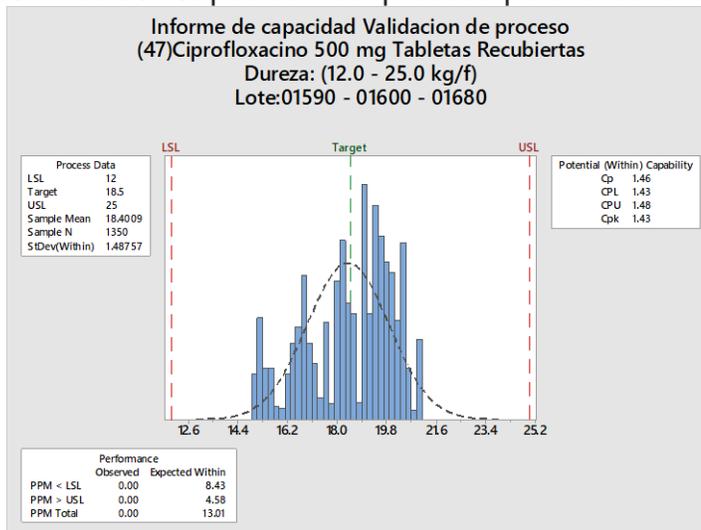


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que cinco datos se encuentran más allá de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Tres lotes. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la dureza de los tres lotes en conjunto.

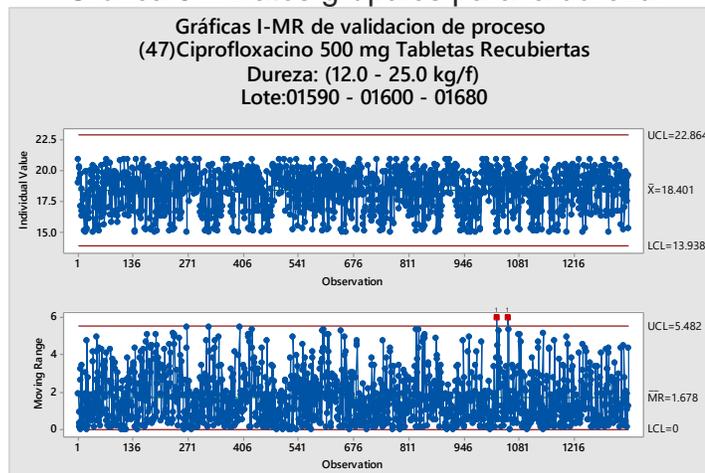
Gráfica 53. Capacidad del proceso para la dureza.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar los tres lotes para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 1.46$ y $C_{pk} = 1.43$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de dureza entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al ser similar al valor de C_p indica que los datos se encuentran centrados como lo muestra la gráfica.

Gráfica 54. Datos grupales para la dureza.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que dos datos se encuentran más allá de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

Análisis de varianza ANOVA:

Method

Null hypothesis All means are equal
 Alternative hypothesis At least one mean is different
 Significance level $\alpha = 0.05$

Equal variances were assumed for the analysis.

Factor Information

Factor	Levels	Values
Lote dureza	3	01590; 01600; 01680

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Lote dureza	2	1.61	0.8051	0.32	0.725
Error	1347	3364.57	2.4978		
Total	1349	3366.18			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
1.58045	0.05%	0.00%	0.00%

Means

Lote	dureza	N	Mean	StDev	95% CI
01590	450	18.3560	1.6268	(18.2098; 18.5022)	
01600	450	18.4067	1.5625	(18.2605; 18.5528)	
01680	450	18.4400	1.5510	(18.2938; 18.5862)	

Pooled StDev = 1.58045

El análisis de varianza ANOVA muestra que en los lotes 01590, 01600 y 01680 para la variable diámetro se acepta la hipótesis nula, es decir que todas las medias son iguales ya que el valor P (0.725) es mayor al nivel de significancia α (0.05). La desviación estándar agrupada es de 1.58045.

3.2.1.5 Friabilidad. La friabilidad presenta un límite inferior de 0% y un límite superior de 1%. A continuación, se presentan los datos obtenidos y su respectivo análisis por cada lote individualmente y en conjunto.

- Lote 01590. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la friabilidad del lote 01590.

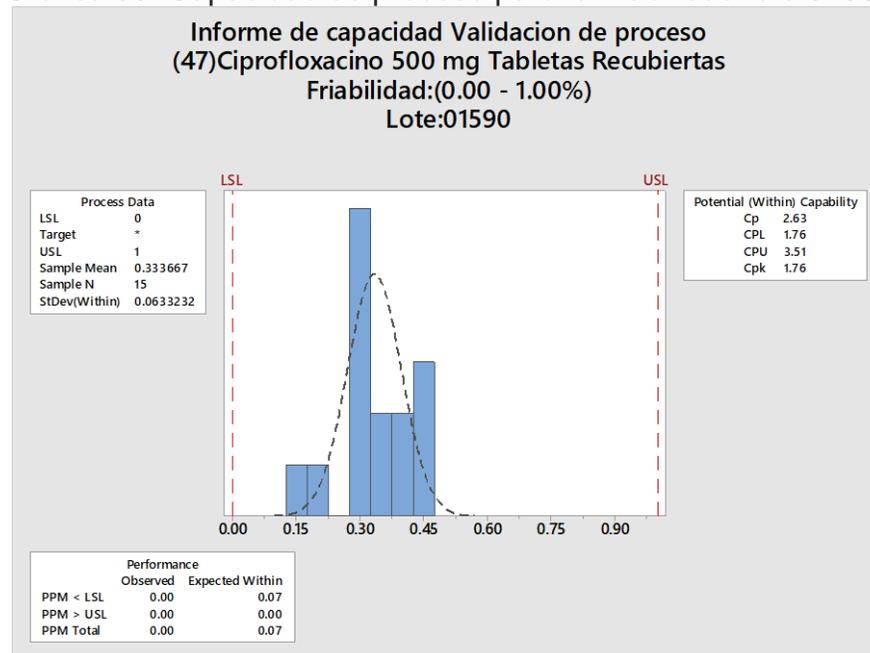
Tabla 29. Datos estadísticos friabilidad lote 01590.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Friabilidad 01590	15	0.3337	0.0223	0.0865	0.1510	0.3220	0.4740	0.323

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (0.3337), desviación estándar (0.0865) y error estándar (0.0223). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

Gráfica 55. Capacidad de proceso para la friabilidad lote 01590

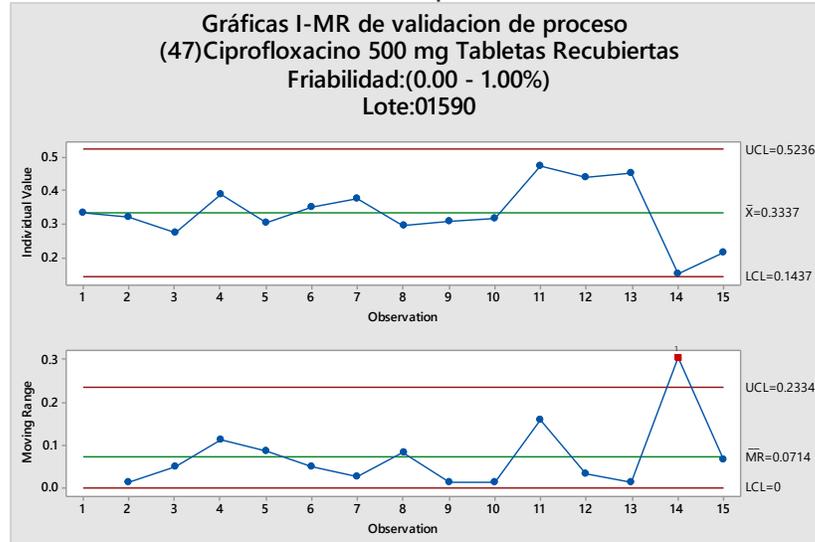


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 2.63$ y $C_{pk} = 1.76$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de friabilidad entre muestras tomadas.

El valor Cpk al diferir notablemente de valor Cp, evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles.

Gráfica 56. Datos individuales para la friabilidad lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observan un dato que se encuentra por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Lote 01600. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la friabilidad del lote 01600.

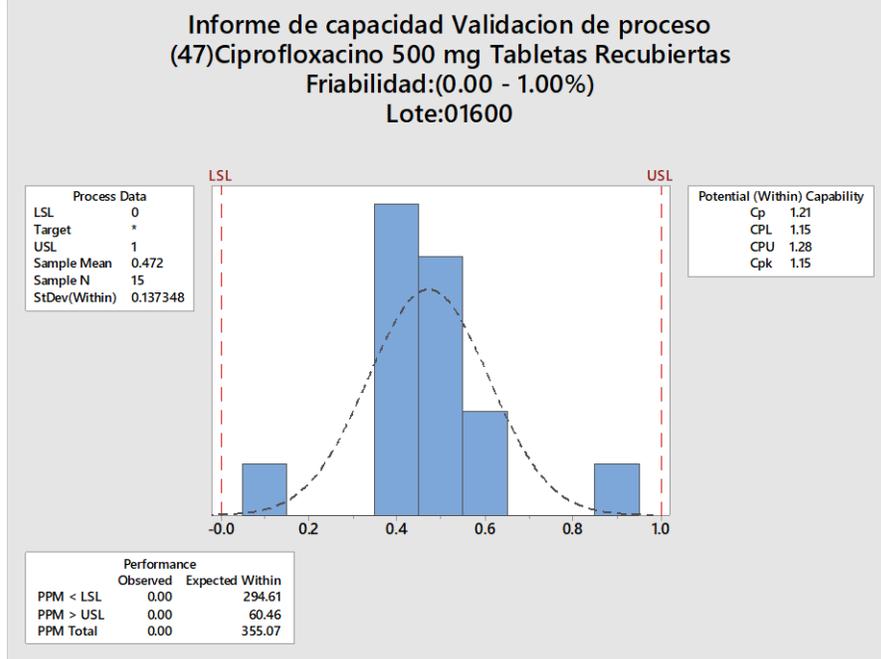
Tabla 30. Datos estadísticos la friabilidad lote 01600.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Friabilidad 01600	15	0.4720	0.0391	0.1516	0.1280	0.4750	0.8570	0.7290

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (0.472), desviación estándar (0.1516) y error estándar (0.0391). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

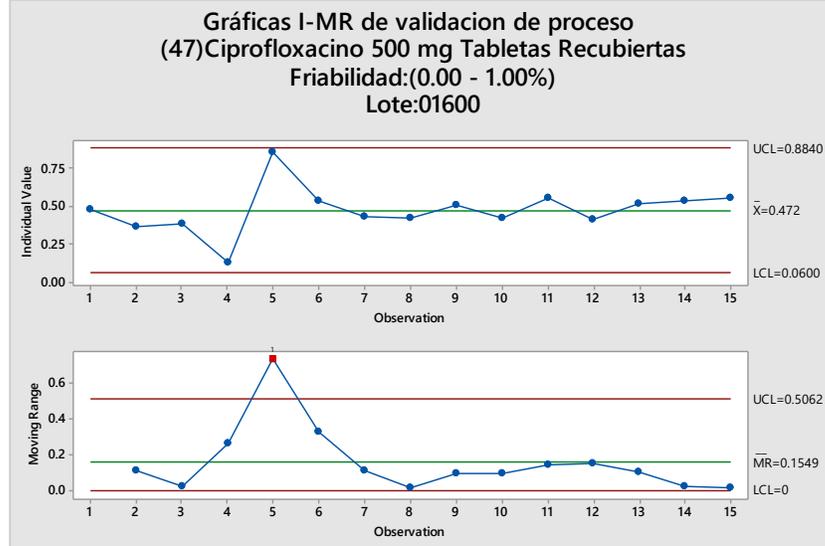
Gráfica 57. Capacidad del proceso para la friabilidad lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 1.21$ y $C_{pk} = 1.15$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de friabilidad entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al ser similar del valor C_p , evidencia que los datos se encuentran centrados como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles.

Gráfica 58. Datos individuales para la friabilidad lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observan un dato que se encuentra por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Lote 01680. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la friabilidad del lote 01680.

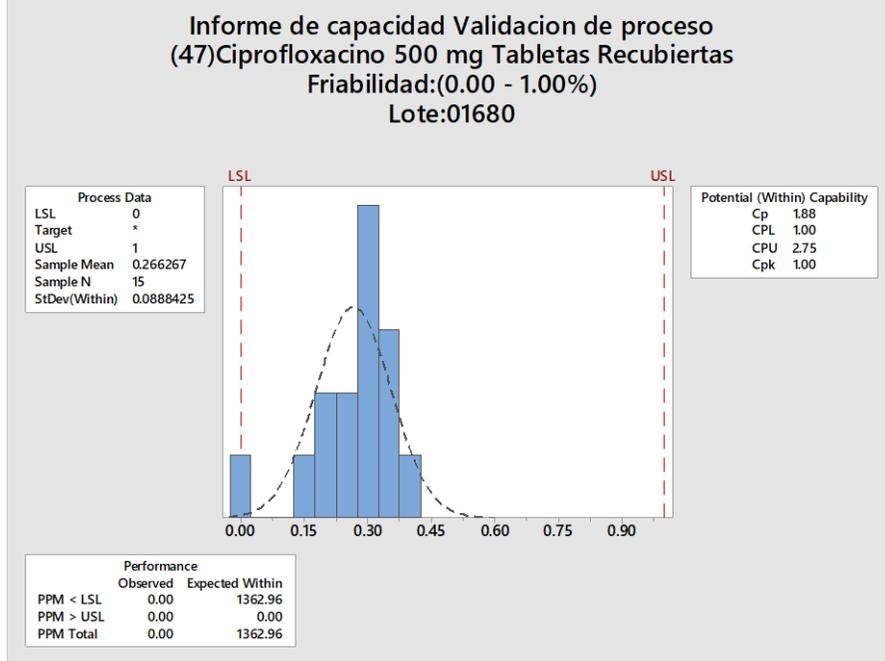
Tabla 31. Datos estadísticos la friabilidad lote 01680.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Friabilidad 01680	15	0.2663	0.0251	0.0972	0.0190	0.3000	0.3960	0.3770

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (0.2663), desviación estándar (0.0972) y error estándar (0.0251). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

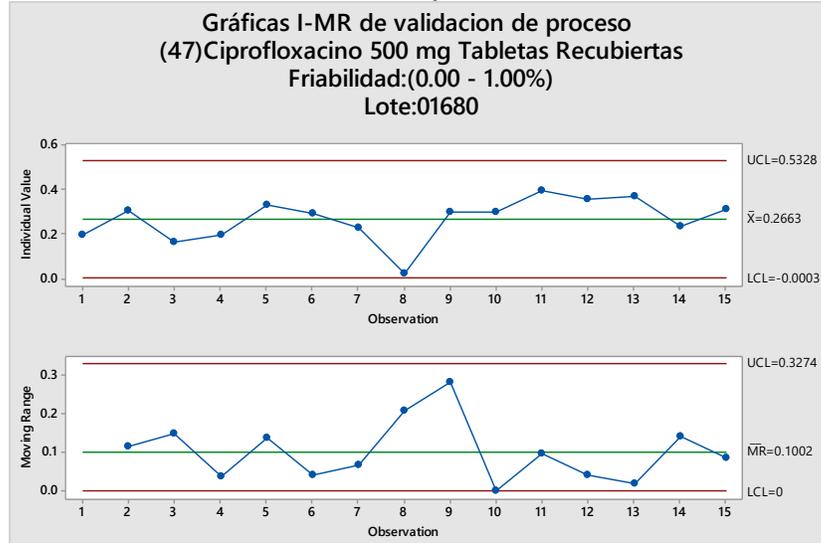
Gráfica 59. Capacidad del proceso para la friabilidad lote 01680.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 1.88$ y $C_{pk} = 1.00$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de friabilidad entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir notablemente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles.

Gráfica 60. Datos individuales para la friabilidad lote 01680.

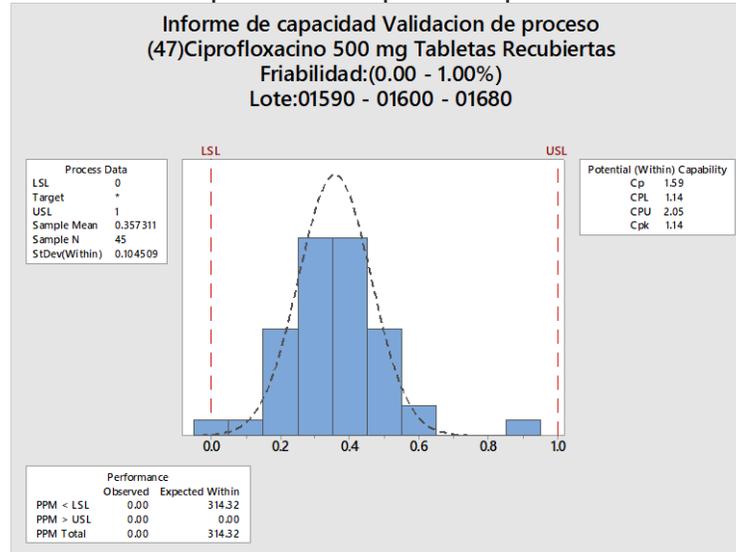


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas

- Tres lotes. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la friabilidad de los tres lotes en conjunto.

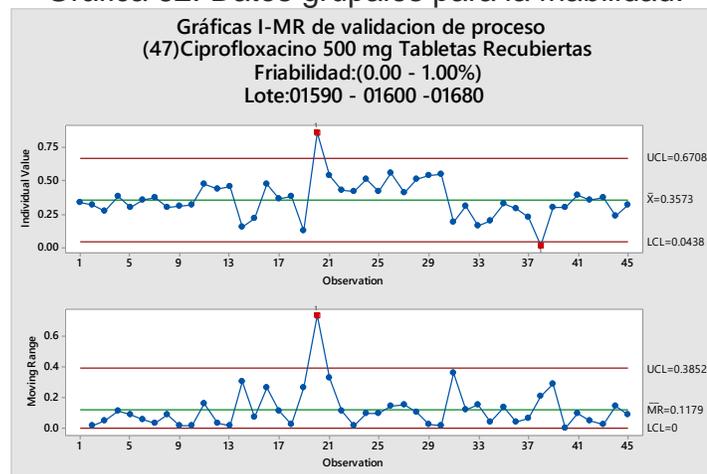
Gráfica 61. Capacidad del proceso para la friabilidad.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar los tres lotes para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 1.59$ y $C_{pk} = 1.14$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de friabilidad entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles.

Gráfica 62. Datos grupales para la friabilidad.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que un dato se encuentra más allá de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

Análisis de varianza ANOVA:

Method

Null hypothesis All means are equal
Alternative hypothesis At least one mean is different
Significance level $\alpha = 0.05$

Equal variances were assumed for the analysis.

Factor Information

Factor	Levels	Values
lote Fria	3	01590; 01600; 01680

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
lote Fria	2	0.3300	0.16501	12.40	0.000
Error	42	0.5588	0.01330		
Total	44	0.8888			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0.115346	37.13%	34.14%	27.83%

Means

lote Fria	N	Mean	StDev	95% CI
01590	15	0.3337	0.0865	(0.2736; 0.3938)
01600	15	0.4720	0.1516	(0.4119; 0.5321)
01680	15	0.2663	0.0972	(0.2062; 0.3264)

Pooled StDev = 0.115346

El análisis de varianza ANOVA muestra que en los lotes 01590, 01600 y 01680 para la friabilidad, se rechaza la hipótesis nula, es decir por lo menos una media es diferente ya que el valor P (0.000) es menor al nivel de significancia α (0.05). La desviación estándar agrupada es de 0.115346.

3.2.1.6 Desintegración. La desintegración presenta un límite inferior de 0min y un límite superior de 15min. A continuación, se presentan los datos obtenidos y su respectivo análisis por cada lote individualmente y en conjunto.

- Lote 01590. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración del lote 01590.

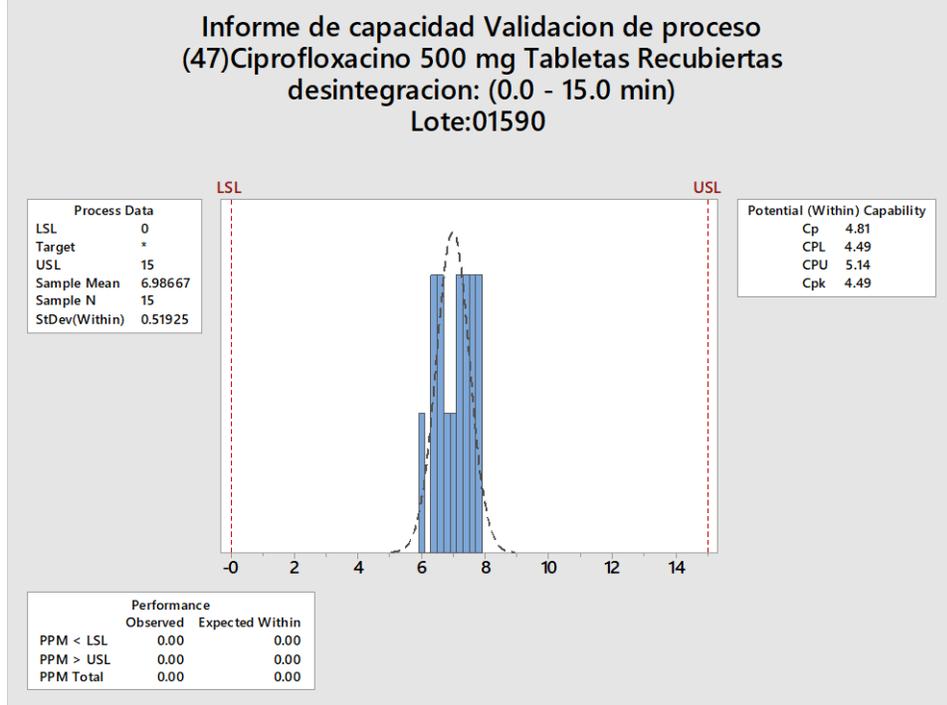
Tabla 32. Datos estadísticos desintegración lote 01590.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Desintegración 01590	15	6.987	0.146	0.564	6.000	7.200	7.800	1.800

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (6.987), desviación estándar (0.654) y error estándar (0.146). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

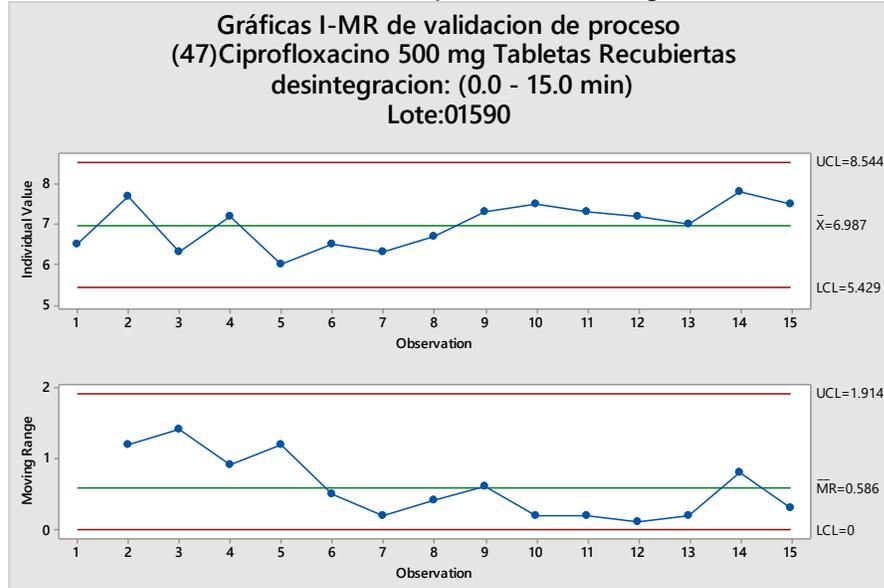
Gráfica 63. Capacidad de proceso para la desintegración lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 4.81$ y $C_{pk} = 4.49$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de desintegración entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir levemente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un ligero desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles.

Gráfica 64. Datos individuales para la desintegración lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01600. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración del lote 01600.

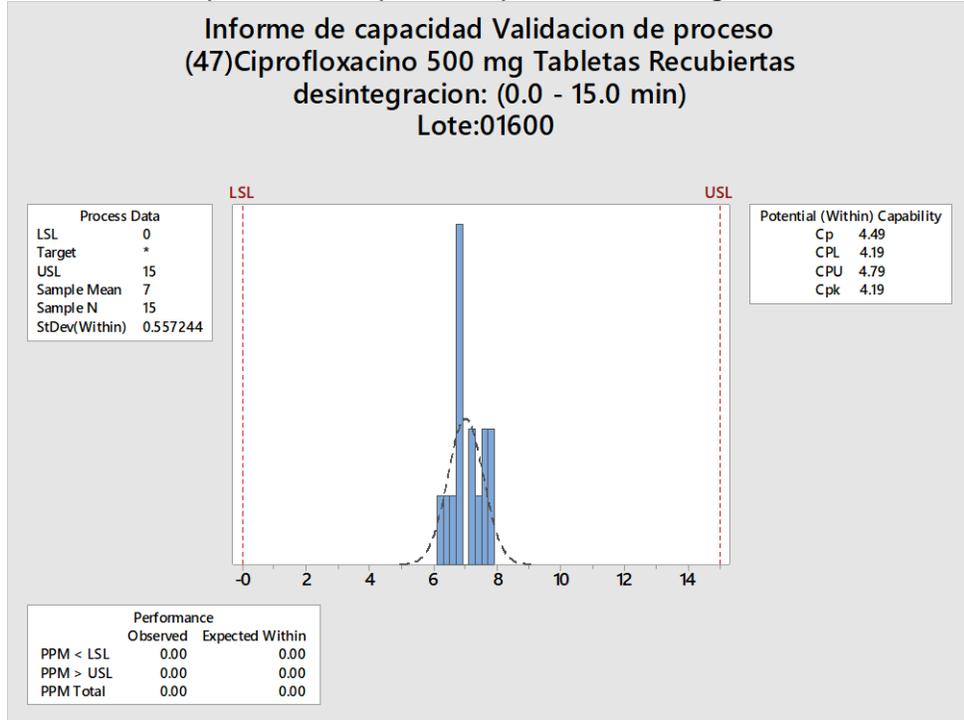
Tabla 33. Datos estadísticos la desintegración lote 01600.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Desintegración 01600	15	7.000	0.129	0.499	6.200	6.800	7.800	1.600

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (7.00), desviación estándar (0.499) y error estándar (0.129). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

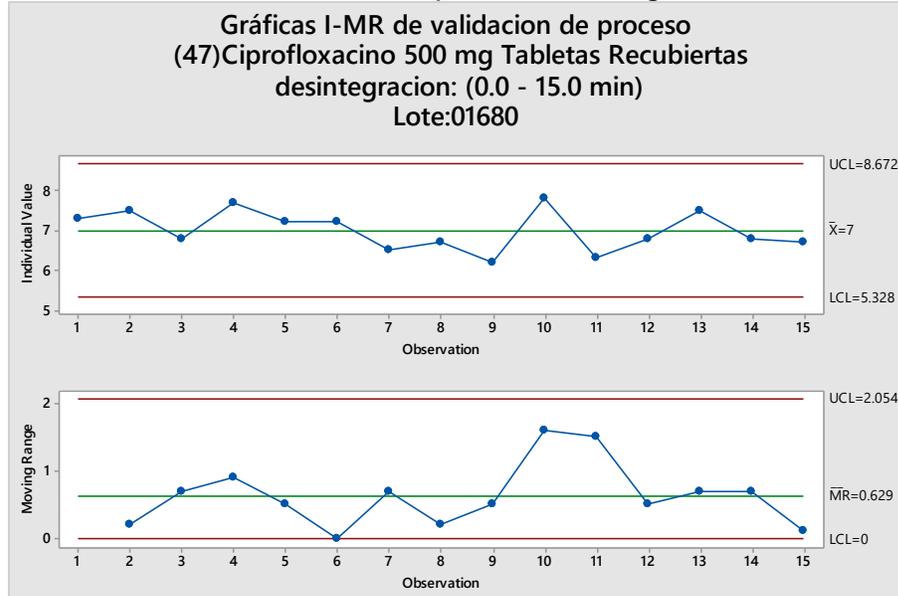
Gráfica 65. Capacidad del proceso para la desintegración lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 4.49$ y $C_{pk} = 4.19$. El valor de $C_p \geq 1.3$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de desintegración entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir levemente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un ligero desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles

Gráfica 66. Datos individuales para la desintegración lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01680. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración del lote 01680.

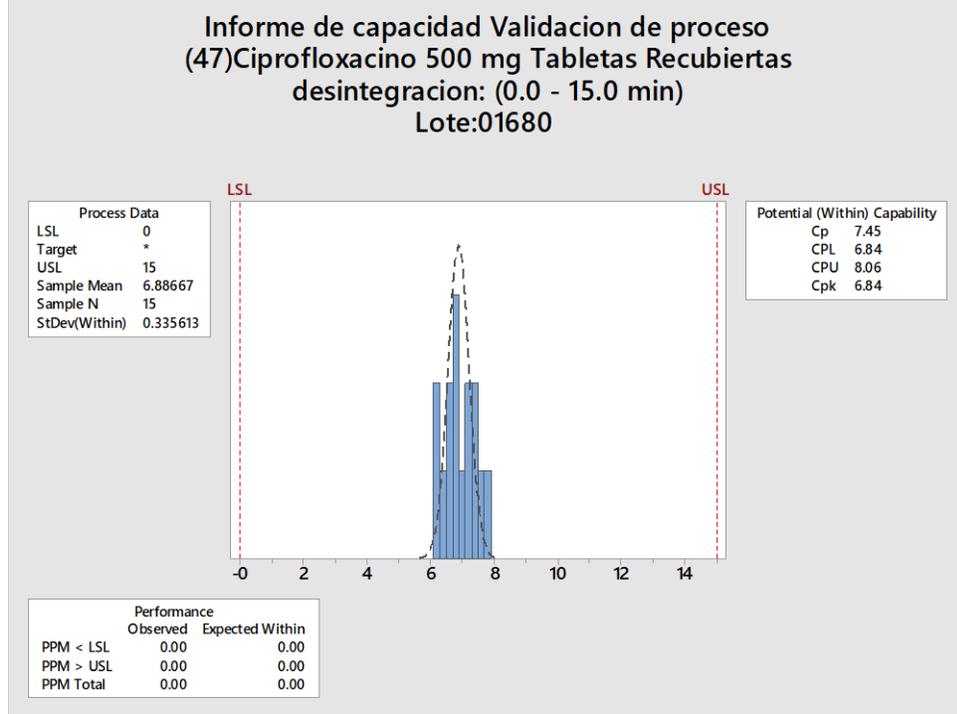
Tabla 34. Datos estadísticos la desintegración lote 01680.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Desintegración 01680	15	6.887	0.127	0.493	6.200	6.800	7.800	1.600

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (6.88), desviación estándar (0.493) y error estándar (0.127). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

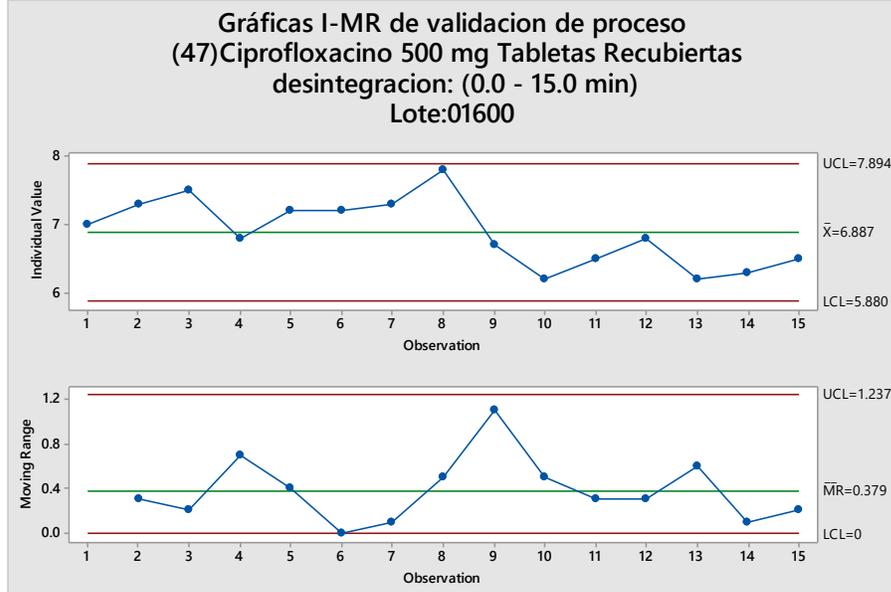
Gráfica 67. Capacidad del proceso para la desintegración lote 01680.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 7.45$ y $C_{pk} = 6.84$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de desintegración entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir ligeramente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un importante desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles

Gráfica 68. Datos individuales para la desintegración lote 01680.

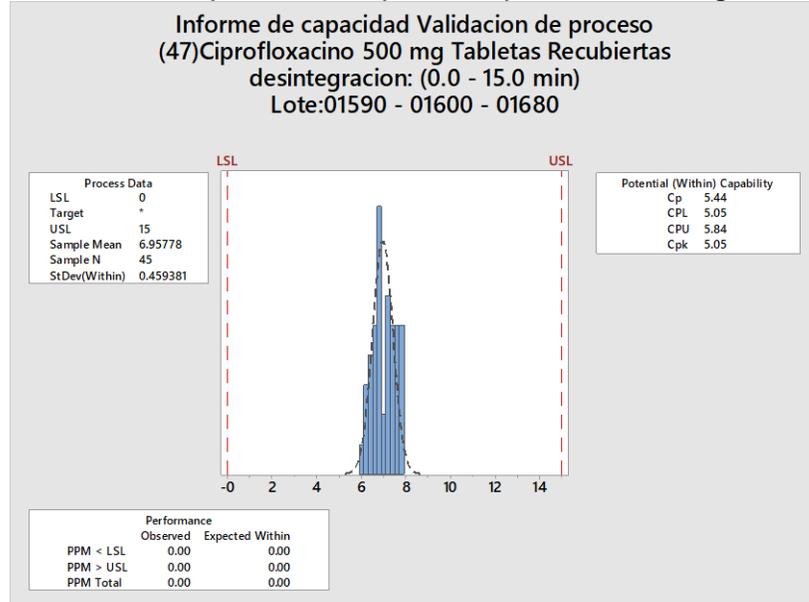


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas

- Tres lotes. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración de los tres lotes en conjunto.

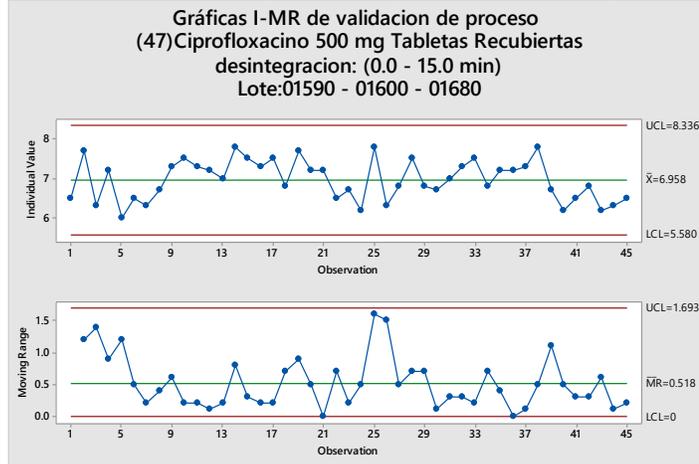
Gráfica 69. Capacidad del proceso para la desintegración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar los tres lotes para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 5.44$ y $C_{pk} = 5.05$. El valor de $C_p \geq 1.3$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de desintegración entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir ligeramente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles.

Gráfica 70. Datos grupales para la desintegración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se comparan los tres lotes gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo cual se puede afirmar que el proceso se encuentra bajo control.

Análisis de varianza ANOVA:

Method

Null hypothesis All means are equal
Alternative hypothesis At least one mean is different
Significance level $\alpha = 0.05$

Equal variances were assumed for the analysis.

Factor Information

Factor	Levels	Values
Lote des	3	01590; 01600; 01680

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Lote des	2	0.1151	0.05756	0.21	0.809
Error	42	11.3347	0.26987		
Total	44	11.4498			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)

0.519493 1.01% 0.00% 0.00%

Means

Lote des	N	Mean	StDev	95% CI
01590	15	6.987	0.564	(6.716; 7.257)
01600	15	7.000	0.499	(6.729; 7.271)
01680	15	6.887	0.493	(6.616; 7.157)

Pooled StDev = 0.519493

El análisis de varianza ANOVA muestra que en los lotes 01590, 01600 y 01680 para la variable desintegración se acepta la hipótesis nula, es decir todas las medias son iguales ya que el valor P (0.809) es mayor al nivel de significancia α (0.05). La desviación estándar agrupada es de 0.519493.

3.2.1.7 Valoración. La valoración presenta un límite inferior de 90.0% y un límite superior de 110.0%. A continuación, se presentan los datos obtenidos y su respectivo análisis por cada lote individualmente y en conjunto.

- Lote 01590. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la valoración del lote 01590.

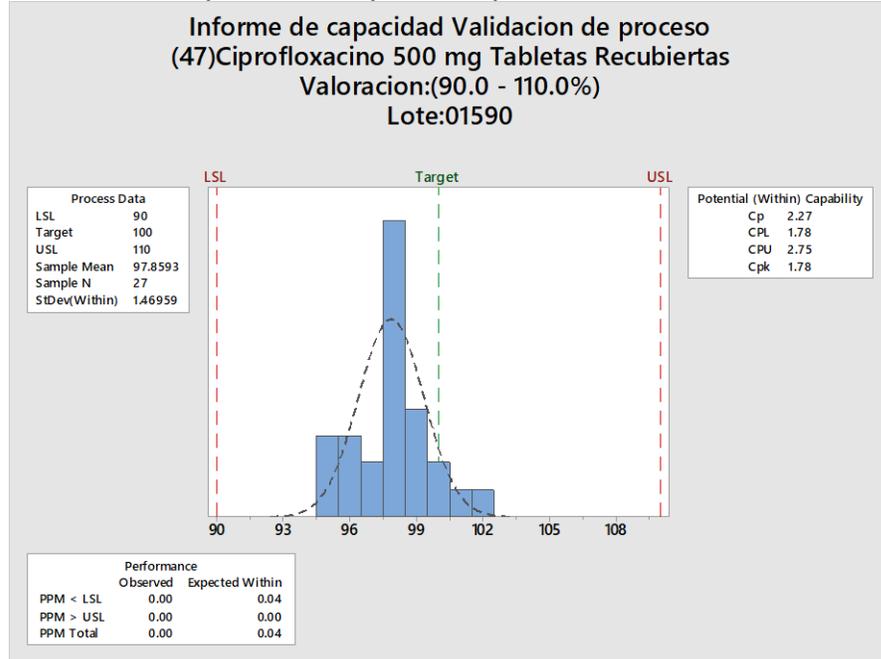
Tabla 35. Datos estadísticos valoración lote 01590.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Valoración 01590	27	97.859	0.336	1.746	94.500	97.900	101.700	7.200

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (97.859), desviación estándar (1.746) y error estándar (0.336). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

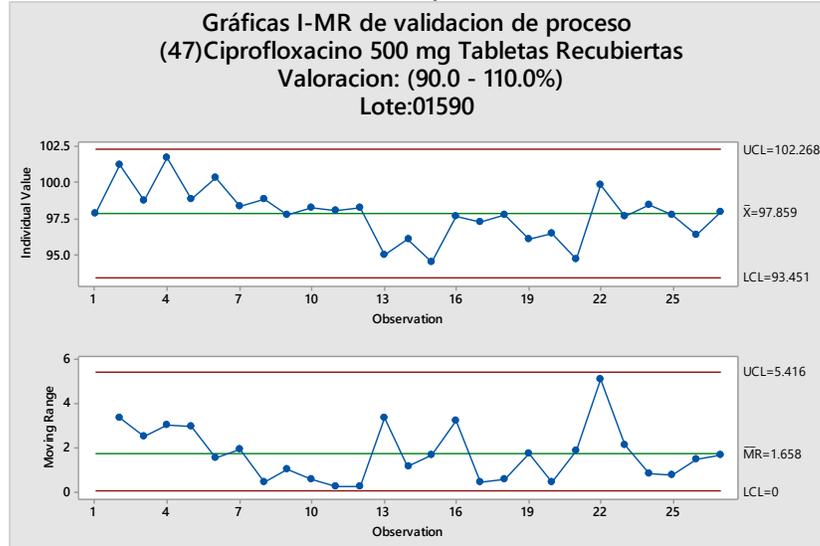
Gráfica 71. Capacidad de proceso para la valoración lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 2.27$ y $C_{pk} = 1.78$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de valoración entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 72. Datos individuales para la valoración lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01600. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la valoración del lote 01600.

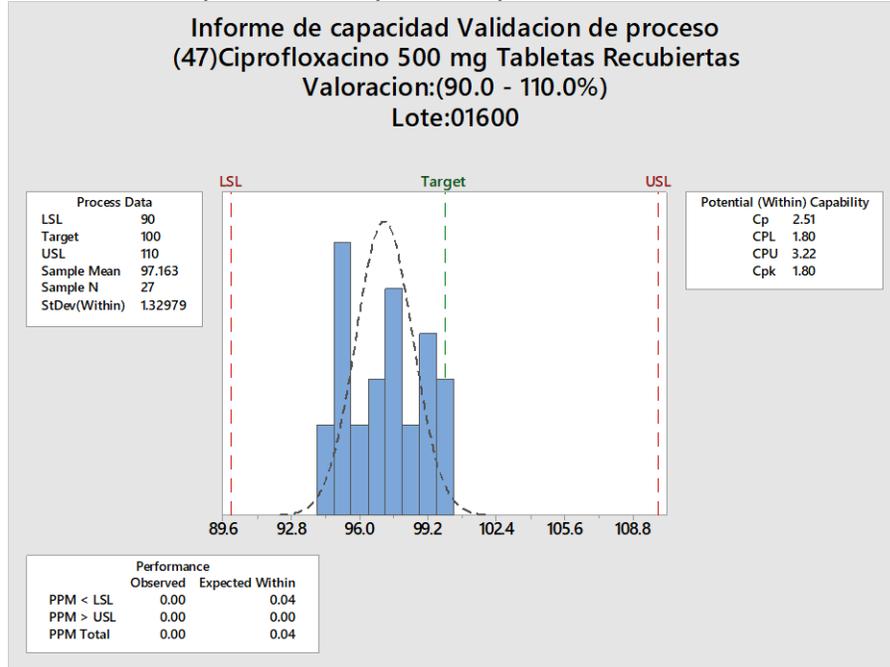
Tabla 36. Datos estadísticos la valoración lote 01600.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Valoración 01600	27	97.163	0.338	1.755	94.200	97.400	100.100	5.900

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (97.163), desviación estándar (1.755) y error estándar (0.338). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

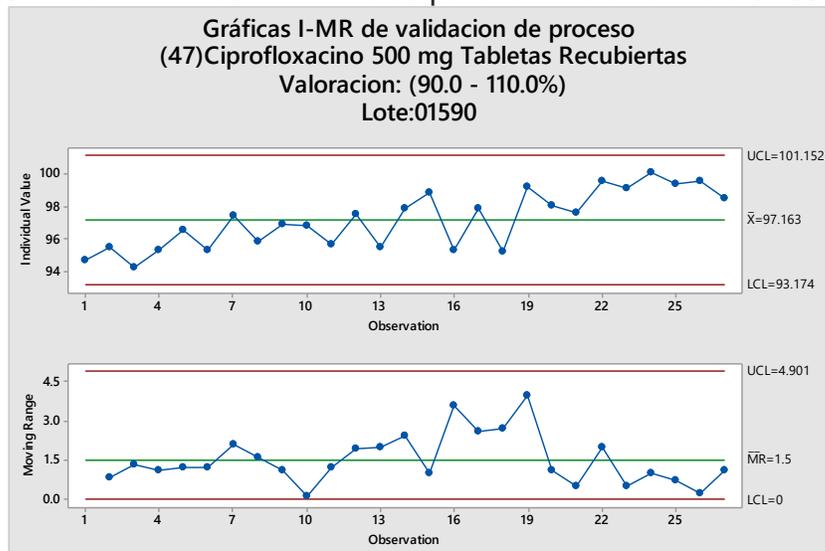
Gráfica 73. Capacidad del proceso para la valoración lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 2.51$ y $C_{pk} = 1.81$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de valoración entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir ligeramente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 74. Datos individuales para la valoración lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01680. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración del lote 01680.

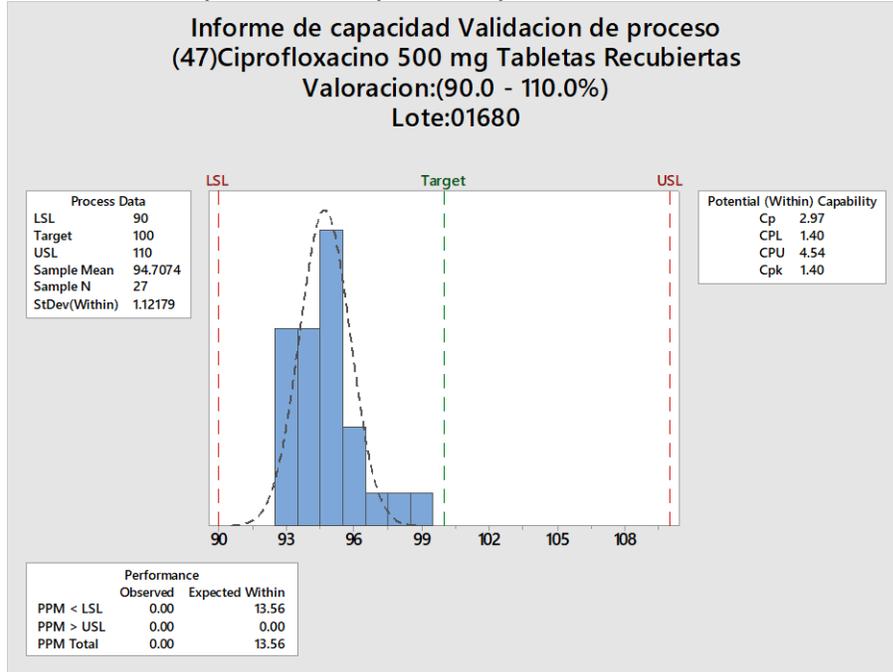
Tabla 37. Datos estadísticos la valoración lote 01680.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Valoración 01680	27	94.707	0.298	1.547	92.700	94.700	99.200	6.500

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (94.707), desviación estándar (1.547) y error estándar (0.298). La media se encuentra dentro de los límites de especificación. El error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

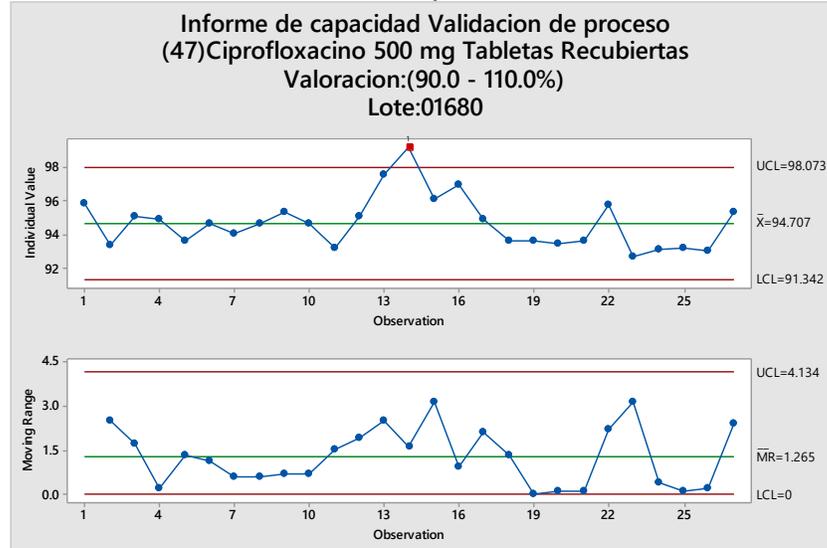
Gráfica 75. Capacidad del proceso para la valoración lote 01680.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 2.97$ y $C_{pk} = 1.40$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de valoración entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir notablemente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 76. Datos individuales para la valoración lote 01680.

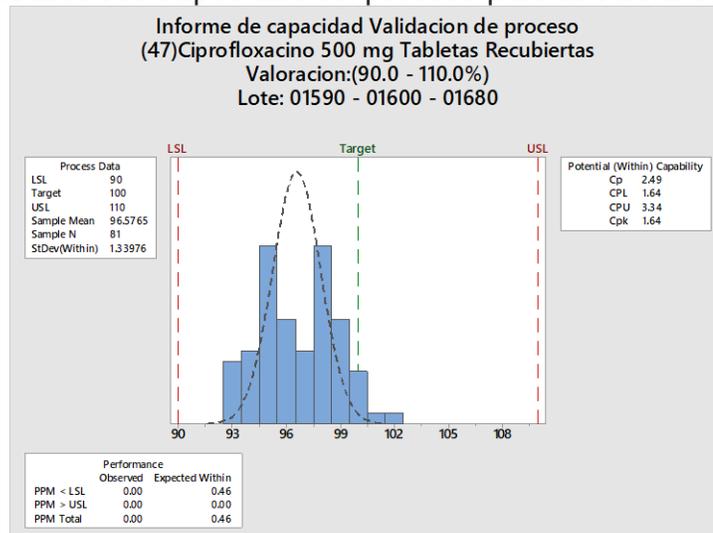


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa un (1) dato que se encuentra por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentre por fuera de las especificaciones establecidas.

- Tres lotes. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la valoración de los tres lotes en conjunto.

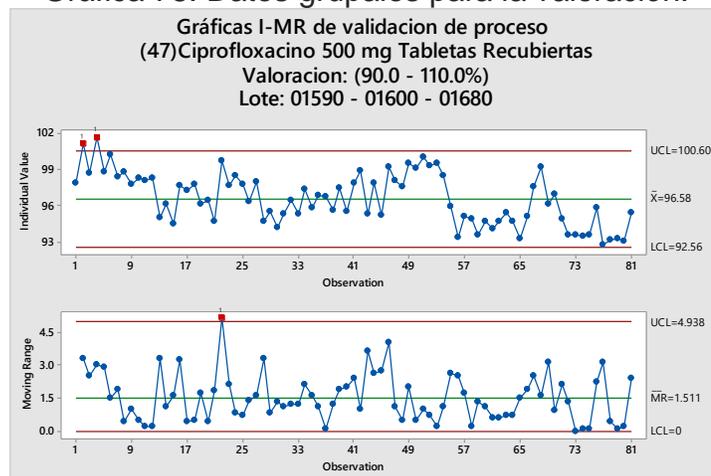
Gráfica 77. Capacidad del proceso para la valoración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar los tres lotes para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 2.49$ y $C_{pk} = 1.64$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de valoración entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} diferir notablemente del valor C_p , evidencia un moderado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 78. Datos grupales para la valoración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se comparan los tres lotes gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observan dos (2) datos que se encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Sin embargo, se encuentran dentro de las especificaciones establecidas.

Análisis de varianza ANOVA:

Method

Null hypothesis All means are equal
Alternative hypothesis At least one mean is different
Significance level $\alpha = 0.05$

Equal variances were assumed for the analysis.

Factor Information

Factor Levels Values

Lote val 3 01590; 01600; 01680

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Lote val	2	148.0	74.019	26.05	0.000
Error	78	221.6	2.841		
Total	80	369.6			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
1.68556	40.05%	38.51%	35.35%

Means

Lote val	N	Mean	StDev	95% CI
01590	27	97.859	1.746	(97.213; 98.505)
01600	27	97.163	1.755	(96.517; 97.809)
01680	27	94.707	1.547	(94.062; 95.353)

Pooled StDev = 1.68556

El análisis de varianza ANOVA muestra que en los lotes 01590, 01600 y 01680 para la variable valoración, se rechaza la hipótesis nula, es decir por lo menos una media es diferente ya que el valor P (0.000) es menor al nivel de significancia α (0.05). La desviación estándar agrupada es de 1.68556.

3.2.1.8 Atributos organolépticos. En este análisis se evalúan la forma, caras, superficie y color final donde las especificaciones son de forma circular, caras semiconvexas, superficie lisa y color blanco. Cada uno de los atributos organolépticos evaluados en la etapa de compresión, cumplen para los lotes 01590, 01600 y 01680. Según especificaciones establecidas.

3.2.2 Etapa de recubrir.

3.2.2.1 Espesor. El espesor presenta un límite inferior de 5.10mm y un límite superior de 6.10mm. A continuación, se presentan los datos obtenidos y su respectivo análisis por cada lote individualmente y en conjunto.

- Lote 01590. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el espesor del lote 01590.

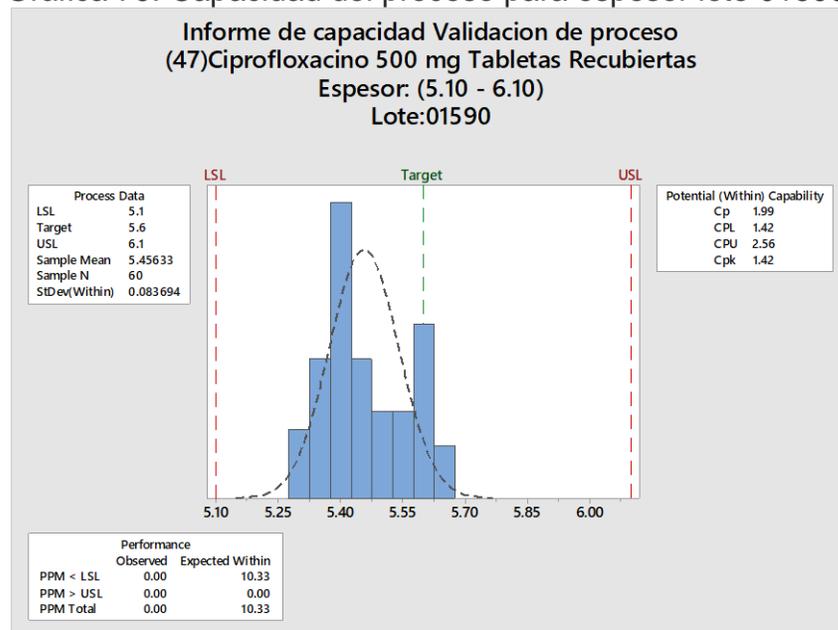
Tabla 38. Datos estadísticos espesor lote 01590.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Espesor 01590	60	5.4563	0.0131	0.1013	5.3000	5.4500	5.6500	0.3500

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (5.4563), desviación estándar (0.1013) y error estándar (0.0131). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una variabilidad marcada entre muestras a lo largo del tiempo, pero dentro de los límites establecidos.

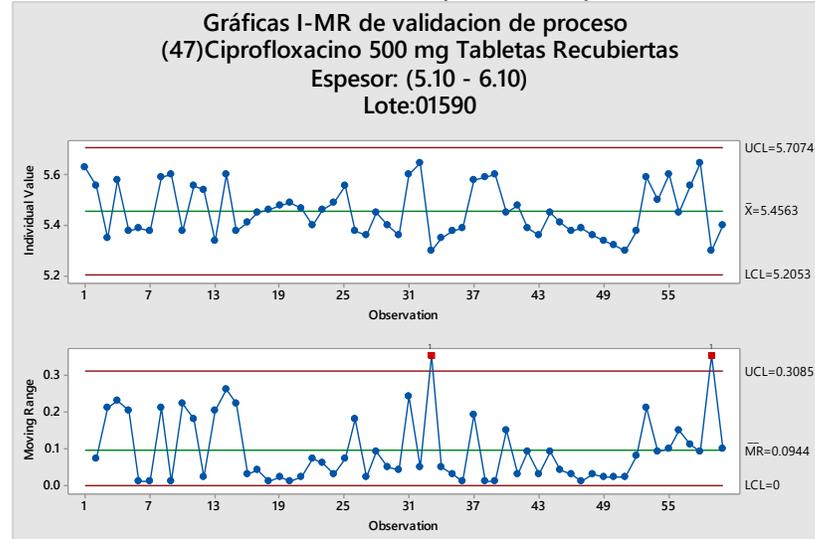
Gráfica 79. Capacidad del proceso para espesor lote 01590.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 1.99$ y $C_{pk} = 1.42$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una dispersión aceptable en las pruebas espesor entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir ligeramente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 80. Datos individuales para el espesor lote 01590.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01600. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el espesor del lote 01600.

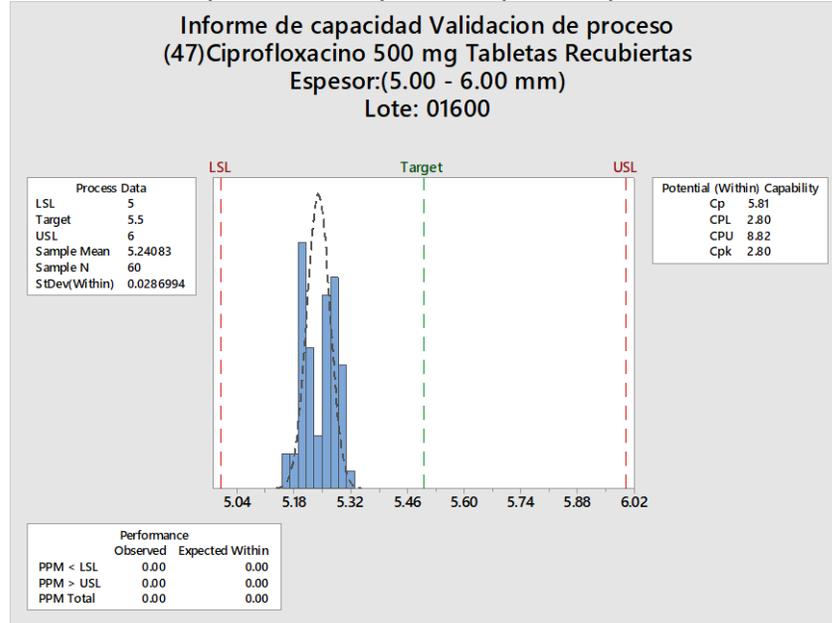
Tabla 39. Datos estadísticos espesor lote 01600.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Espesor 01600	60	5.3708	0.00537	0.0416	5.2800	5.3800	5.4500	0.1700

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (5.3708), desviación estándar (0.0416) y error estándar (0.00537). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

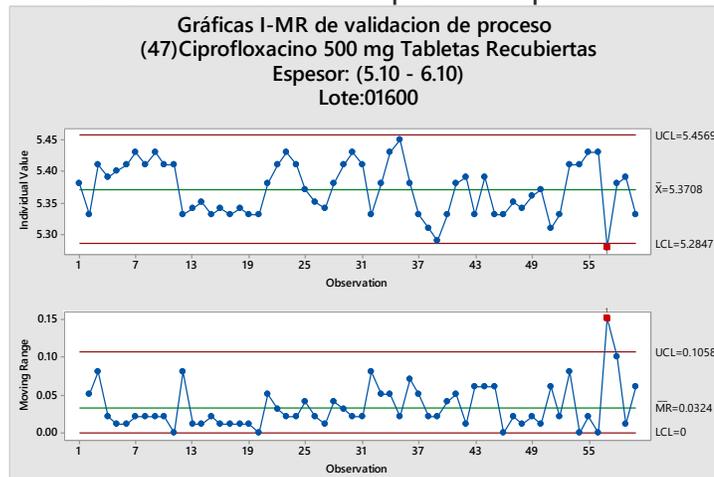
Gráfica 81. Capacidad del proceso para espesor lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 5.81$ y $C_{pk} = 3.15$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas espesor entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir notablemente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 82. Datos individuales para el espesor lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observan un dato que se encuentra por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Lote 01680. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el espesor del lote 01680.

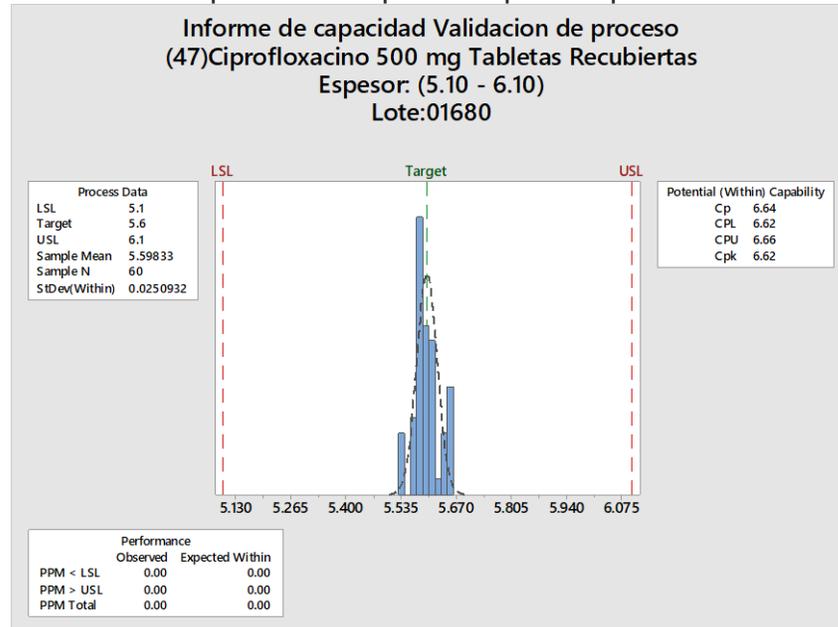
Tabla 40. Datos estadísticos espesor lote 01680.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Espesor 01680	60	5.5983	0.00428	0.0331	5.5300	5.6000	5.6600	0.1300

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (5.5983), desviación estándar (0.0331) y error estándar (0.00428). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

Gráfica 83. Capacidad del proceso para espesor lote 01680.

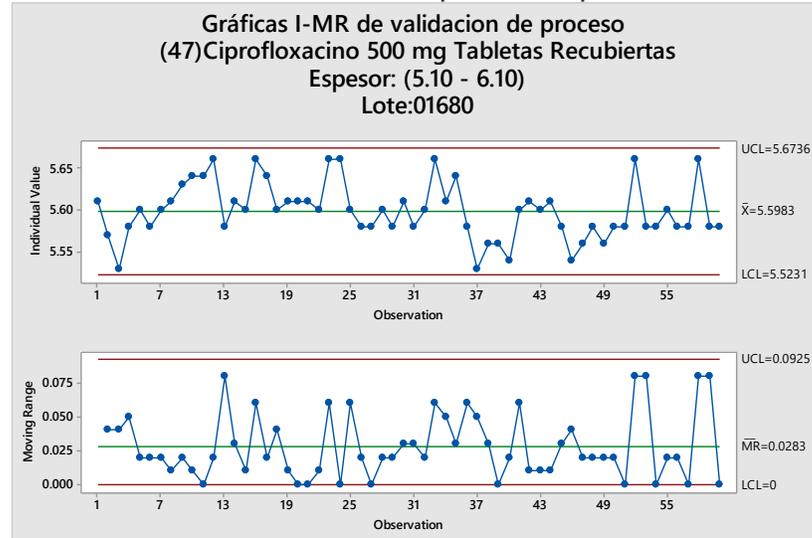


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 6.64$ y $C_{pk} = 6.62$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso

capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas espesor entre muestras tomadas. El valor Cpk al ser similar al valor Cp, evidencia que los datos tienden a ubicarse en la parte central de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 84. Datos individuales para el espesor lote 01680.

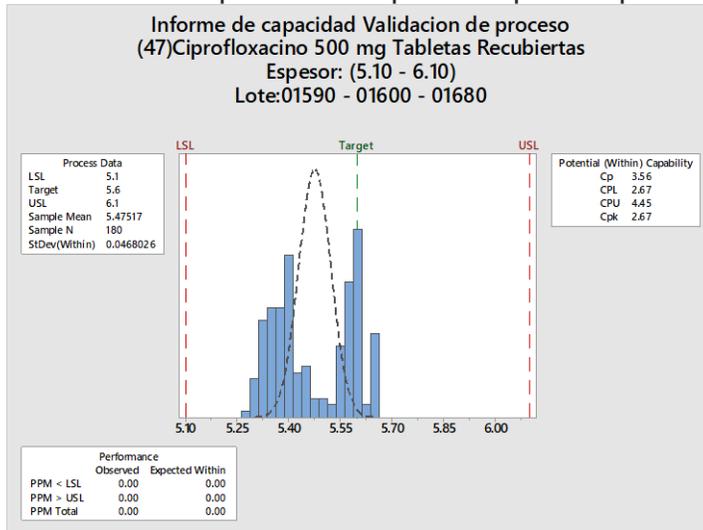


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, que el proceso se encuentra controlado y dentro de las especificaciones establecidas.

- Tres lotes. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el espesor de los tres lotes en conjunto.

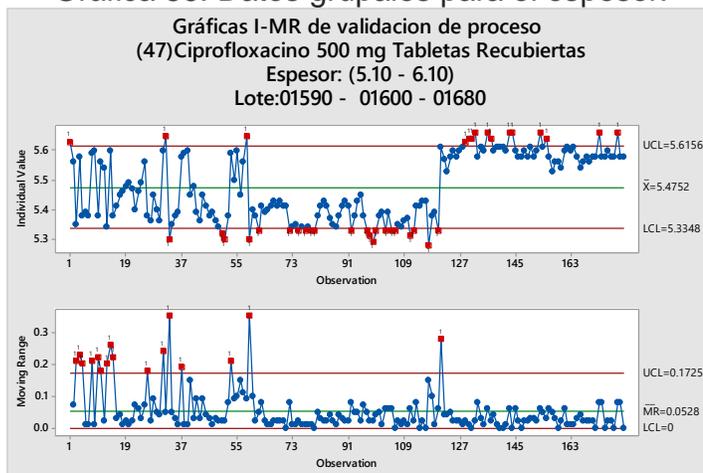
Gráfica 85. Capacidad del proceso para espesor.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar los tres lotes para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 3.56$ y $C_{pk} = 2.67$. El valor de $C_p \geq 1.3$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de espesor entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente al valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 86. Datos grupales para el espesor.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se comparan los tres lotes gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observan algunos datos que se encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Sin embargo, se puede determinar que el proceso se encuentra en gran medida bajo control, ya que se encuentran dentro de las especificaciones establecidas.

Análisis de varianza ANOVA:

Method

Null hypothesis All means are equal
 Alternative hypothesis At least one mean is different
 Significance level $\alpha = 0.05$

Equal variances were assumed for the analysis.

Factor Information

Factor	Levels	Values
lote espesor	3	01590; 01600; 01680

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
lote espesor	2	1.5846	0.792305	181.64	0.000
Error	177	0.7721	0.004362		
Total	179	2.3567			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0.0660459	67.24%	66.87%	66.12%

Means

lote	espesor	N	Mean	StDev	95% CI
01590	60	5.4563	0.1013	(5.4395; 5.4732)	
01600	60	5.37083	0.04163	(5.35401; 5.38766)	
01680	60	5.59833	0.03315	(5.58151; 5.61516)	

Pooled StDev = 0.0660459

El análisis de varianza ANOVA muestra que en los lotes 01590, 01600 y 01680 para la variable espesor, se rechaza la hipótesis nula, es decir por lo menos una media es diferente ya que el valor P (0.000) es menor al nivel de significancia α (0.05). La desviación estándar agrupada es de 0.0660459.

3.2.2.2 Peso promedio. El peso promedio presenta un límite inferior de 700.0mg y un límite superior de 795.0mg. A continuación, se presentan los datos obtenidos y su respectivo análisis por cada lote individualmente y en conjunto.

- Lote 01590. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el peso promedio del lote 01590.

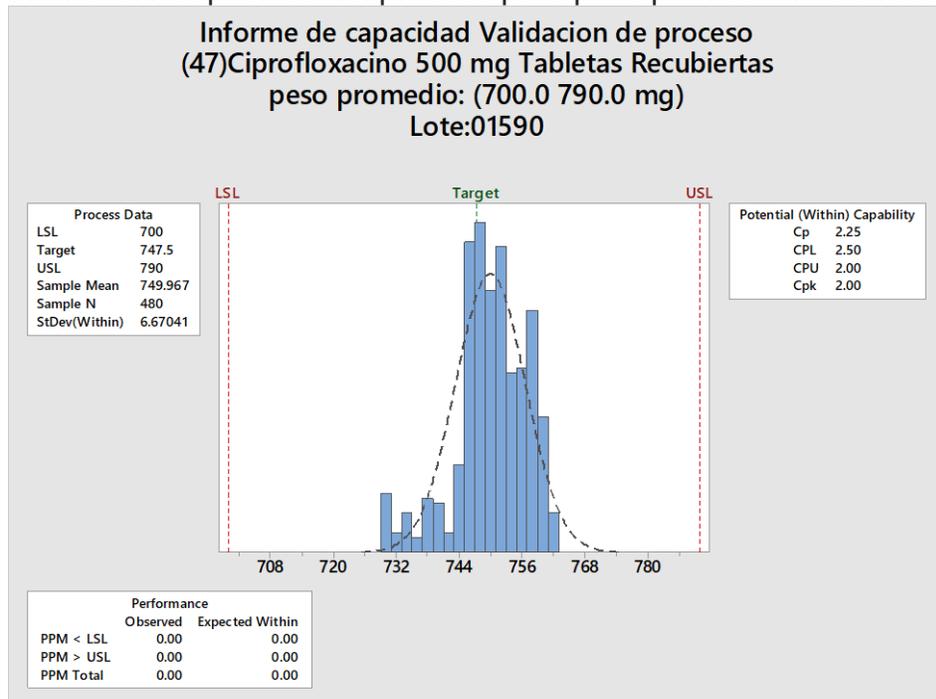
Tabla 41. Datos estadísticos peso promedio lote 01590.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Peso Promedio 01590	480	749.97	0.312	6.83	729.80	749.95	762.50	32.70

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (749.97), desviación estándar (6.83) y error estándar (0.312). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una variabilidad marcada entre muestras a lo largo del tiempo, pero dentro de los límites establecidos.

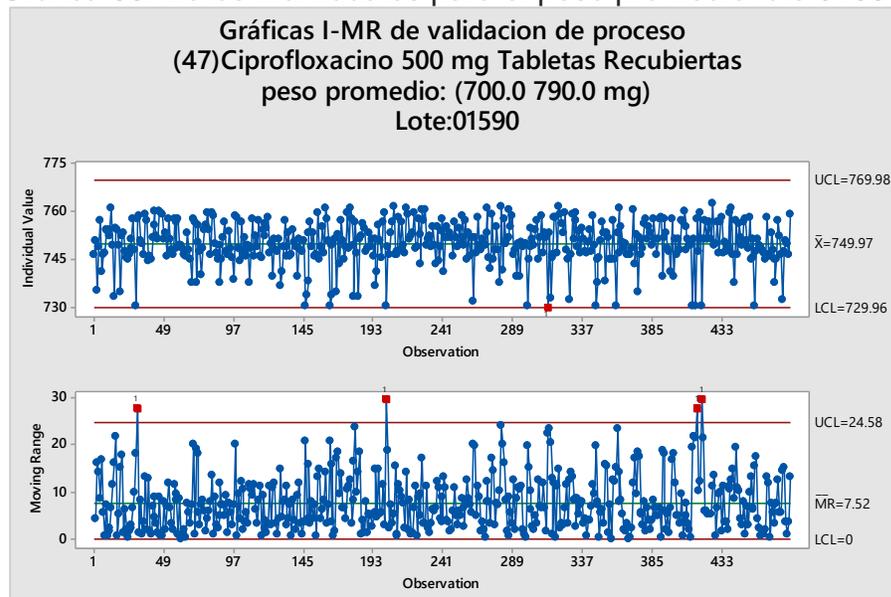
Gráfica 87. Capacidad del proceso para peso promedio lote 01590.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 2.25$ y $C_{pk} = 2.00$. El valor de $C_p \geq 1.0$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de peso promedio entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , se evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 88. Datos individuales para el peso promedio lote 01590.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que un (1) dato se encuentra por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico, esto no significa que se encuentre por fuera de las especificaciones establecidas.

- Lote 01600. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el peso promedio del lote 01600.

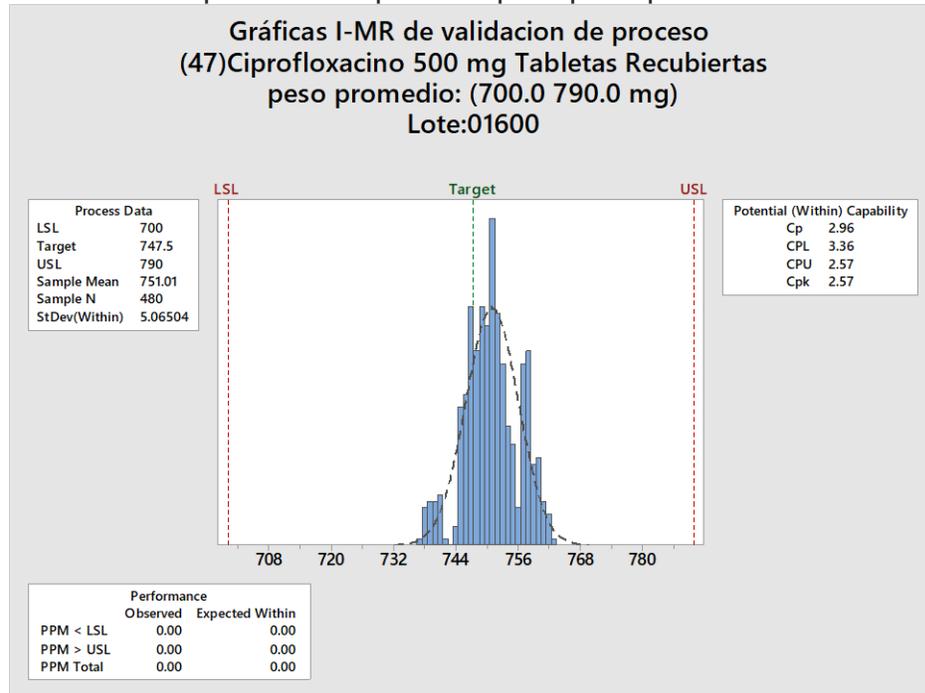
Tabla 42. Datos estadísticos peso promedio lote 01600.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Peso Promedio 01600	480	751.01	0.240	5.25	736.60	750.90	762.50	25.90

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (751.01), desviación estándar (5.25) y error estándar (0.240). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

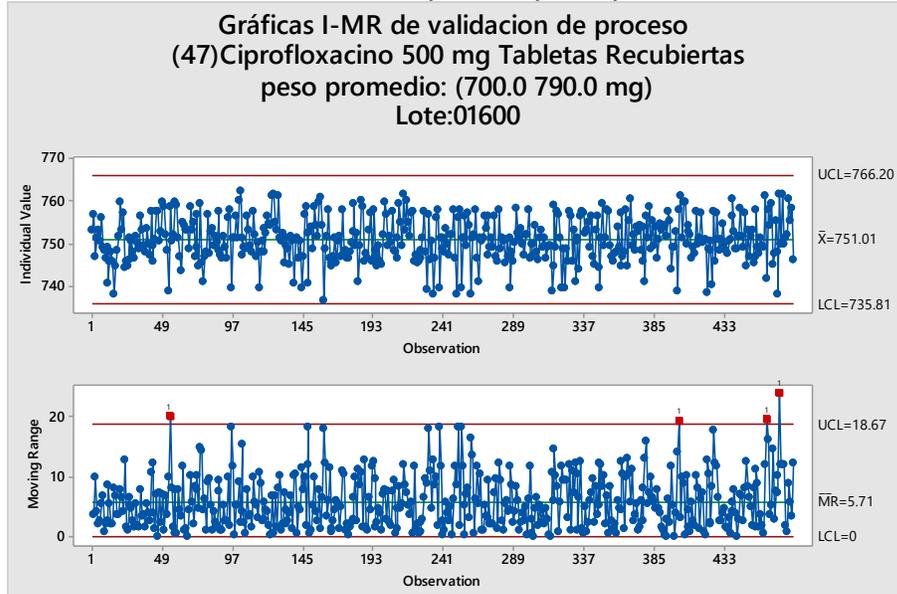
Gráfica 89. Capacidad del proceso para peso promedio lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 2.96$ y $C_{pk} = 2.57$. El valor de $C_p \geq 1.$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de peso promedio entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , se evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 90. Datos individuales para el peso promedio lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01680. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el peso promedio del lote 01680.

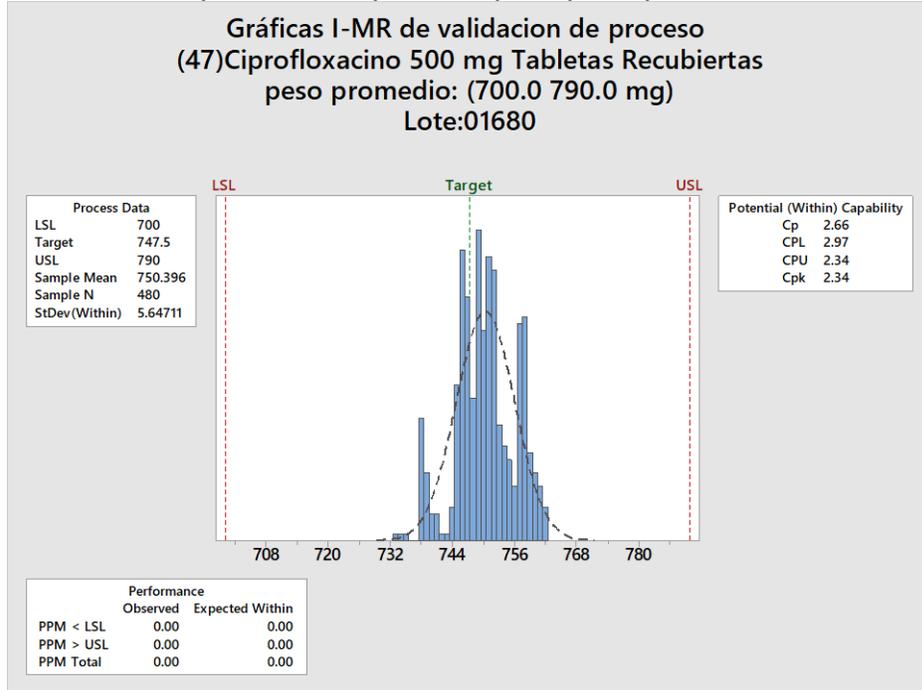
Tabla 43. Datos estadísticos peso promedio lote 01680.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Peso Promedio 01680	480	750.40	0.261	5.72	733.10	750.10	762.50	29.40

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (750.4), desviación estándar (5.72) y error estándar (0.261). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

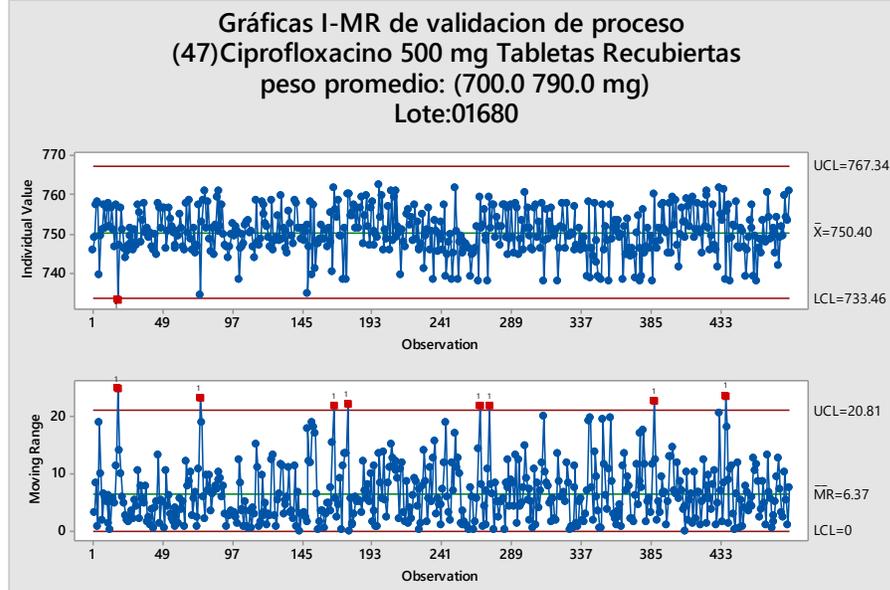
Gráfica 91. Capacidad del proceso para peso promedio lote 01680.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 2.66$ y $C_{pk} = 2.34$. El valor de $C_p \geq 1$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de peso promedio entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , se evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 92. Datos individuales para el peso promedio lote 01680.

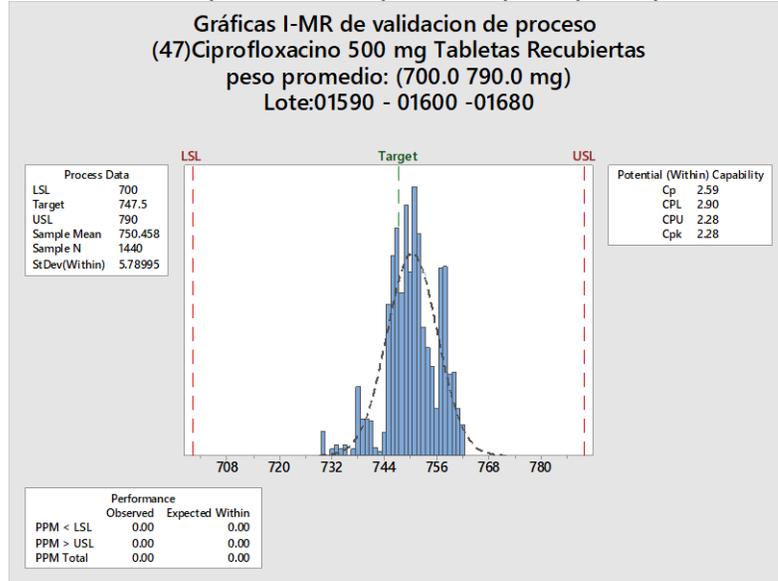


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que un dato se encuentra más allá de los límites de especificación establecidos por el software todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Tres lotes. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para el espesor de los tres lotes en conjunto.

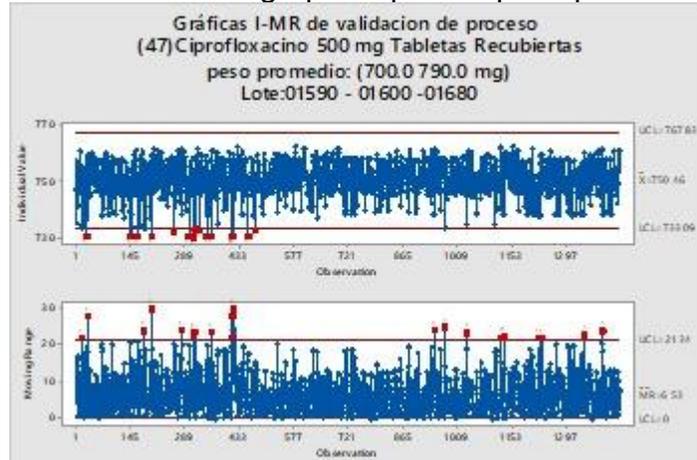
Gráfica 93. Capacidad del proceso para peso promedio.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar los tres lotes para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $Cp = 2.59$ y $Cpk = 2.28$. El valor de $Cp \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de peso promedio entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor Cpk al diferir ligeramente del valor Cp , se evidencia que los datos presentan un marcado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 94. Datos grupales para el peso promedio.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se comparan los tres lotes gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa que algunos datos se encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que estén por fuera de las especificaciones establecidas.

Análisis de varianza ANOVA:

Method

Null hypothesis All means are equal
 Alternative hypothesis At least one mean is different
 Significance level $\alpha = 0.05$

Equal variances were assumed for the analysis.

Factor Information

Factor	Levels	Values
Lote pp r	3	01590; 01600; 01680

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Lote pp r	2	263.4	131.72	3.69	0.025
Error	1437	51239.0	35.66		
Total	1439	51502.4			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
5.97134	0.51%	0.37%	0.10%

Means

Lote pp r	N	Mean	StDev	95% CI
01590	480	749.967	6.831	(749.433; 750.502)
01600	480	751.010	5.250	(750.475; 751.544)
01680	480	750.396	5.722	(749.862; 750.931)

Pooled StDev = 5.97134

El análisis de varianza ANOVA muestra que en los lotes 01590, 01600 y 01680 para la variable peso promedio se rechaza la hipótesis nula, es decir por lo menos una media es diferente (hipótesis alterna) ya que el valor P (0.025) es menor al nivel de significancia α (0.05). La desviación estándar agrupada es de 5.97134.

3.2.2.3 Desintegración. La desintegración presenta un límite inferior de 0min y un límite superior de 30min. A continuación, se presentan los datos obtenidos y su respectivo análisis por cada lote individualmente y en conjunto.

- Lote 01590. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración del lote 01590.

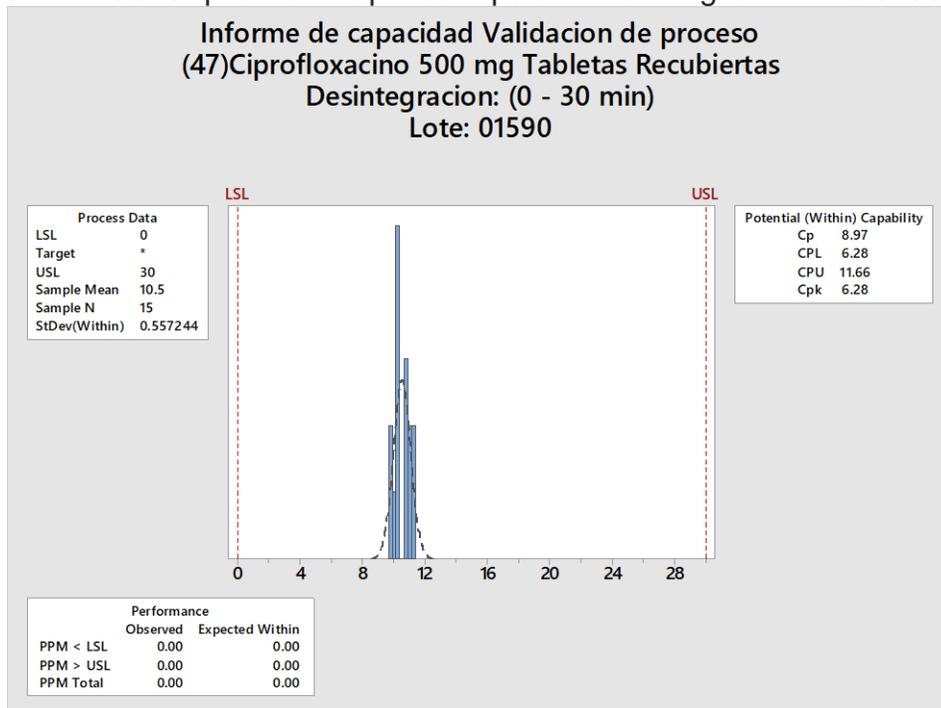
Tabla 44. Datos estadísticos desintegración lote 01590.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Desintegración 01590	15	10.500	0.129	0.499	9.700	10.300	11.300	1.600

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (10.5), desviación estándar (0.499 y error estándar (0.129). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una variabilidad marcada entre muestras a lo largo del tiempo, pero dentro de los límites establecidos.

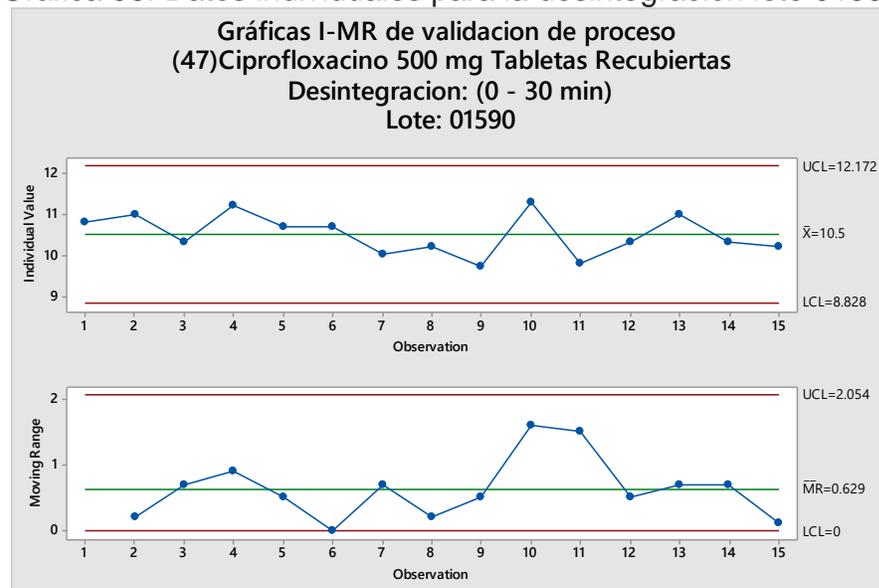
Gráfica 95. Capacidad de proceso para la desintegración lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 8.97$ y $C_{pk} = 6.28$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una dispersión aceptable en las pruebas desintegración entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir notablemente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles.

Gráfica 96. Datos individuales para la desintegración lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01600. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración del lote 01600.

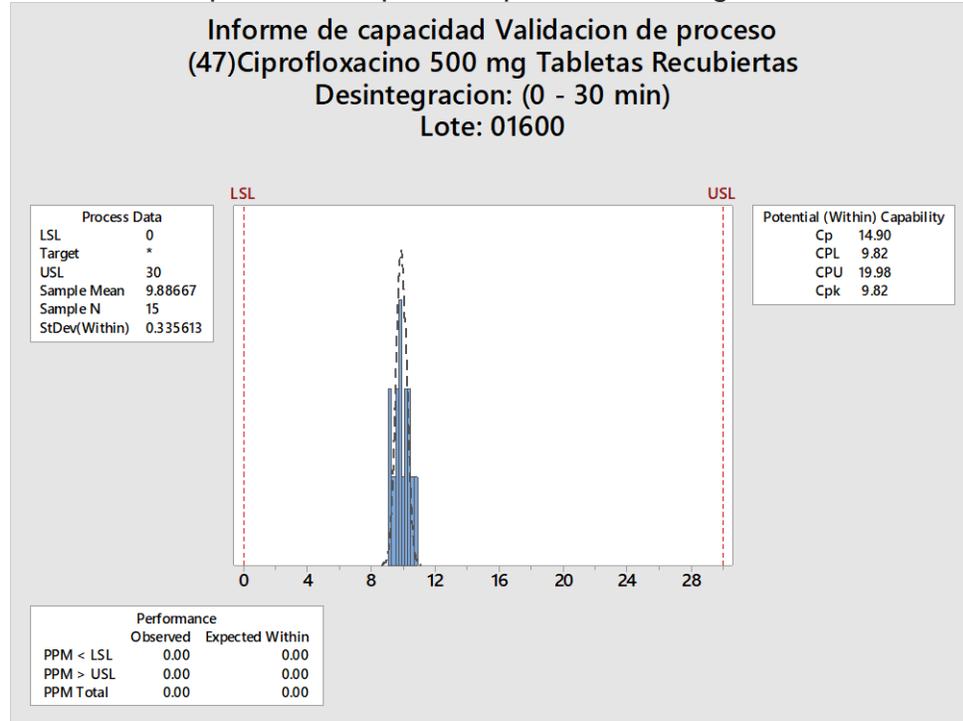
Tabla 45. Datos estadísticos la desintegración lote 01600.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Desintegración 01600	15	9.887	0.127	0.493	9.200	9.800	10.800	1.600

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (9.887), desviación estándar (0.493) y error estándar (0.127). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

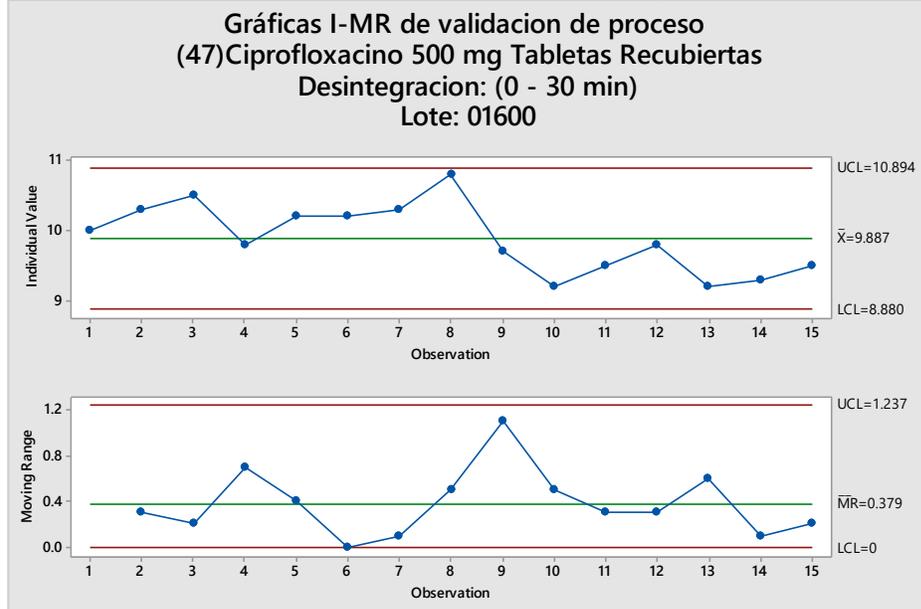
Gráfica 97. Capacidad del proceso para la desintegración lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 14.90$ y $C_{pk} = 9.82$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas desintegración entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación establecida como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles.

Gráfica 98. Datos individuales para la desintegración lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01680. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración del lote 01680.

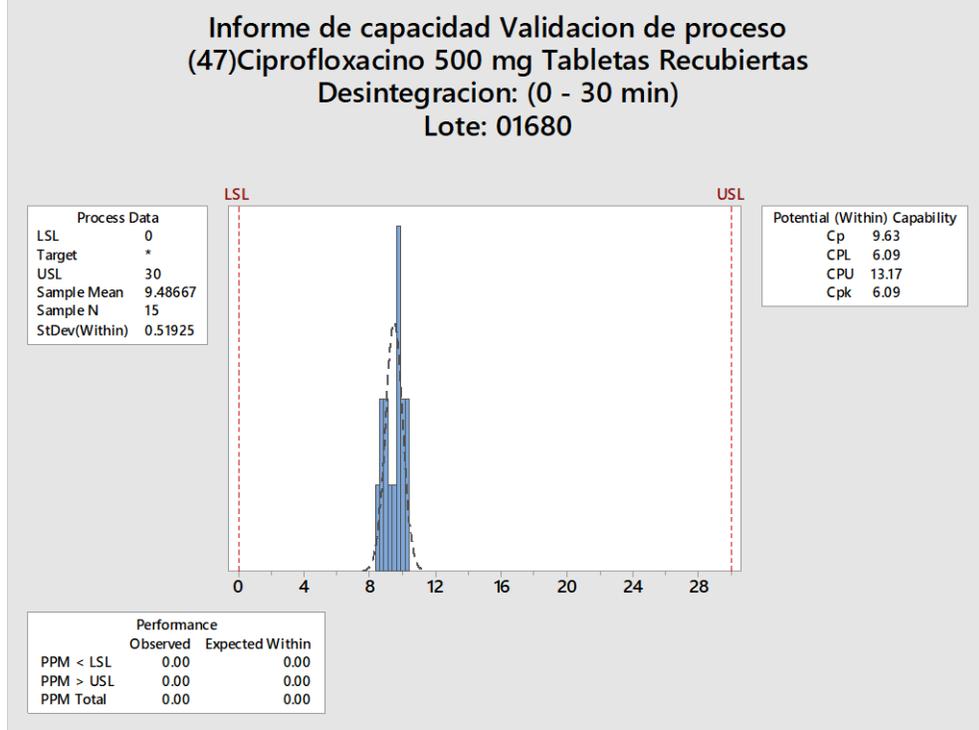
Tabla 46. Datos estadísticos la desintegración lote 01680.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Desintegración 01680	15	9.487	0.146	0.564	8.500	9.700	10.300	1.800

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (9.487), desviación estándar (0.564) y error estándar (0.146). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

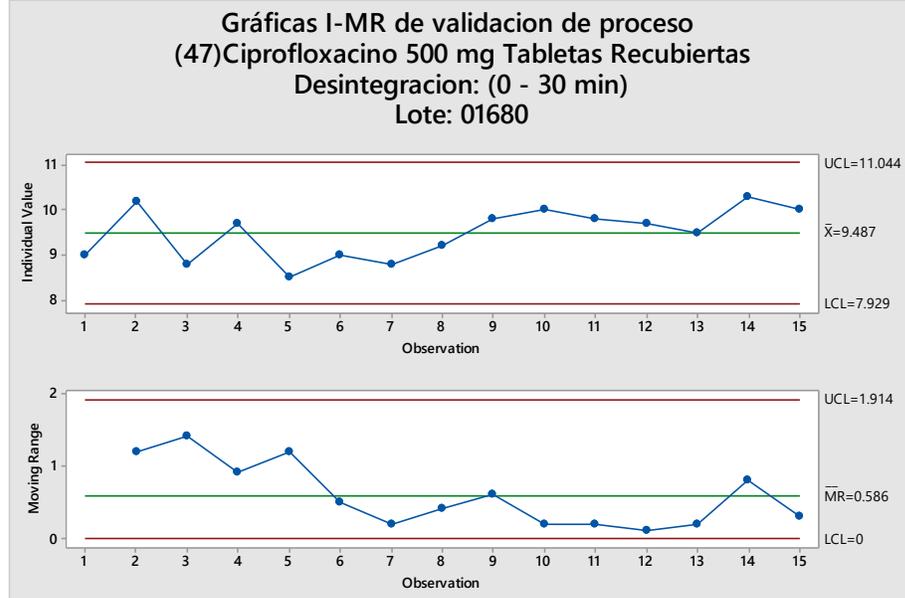
Gráfica 99. Capacidad del proceso para la desintegración lote 01680.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 9.63$ y $C_{pk} = 6.09$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas desintegración entre muestras tomadas. El valor C_{pk} al diferir notablemente de valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica. Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles.

Gráfica 100. Datos individuales para la desintegración lote 01680.

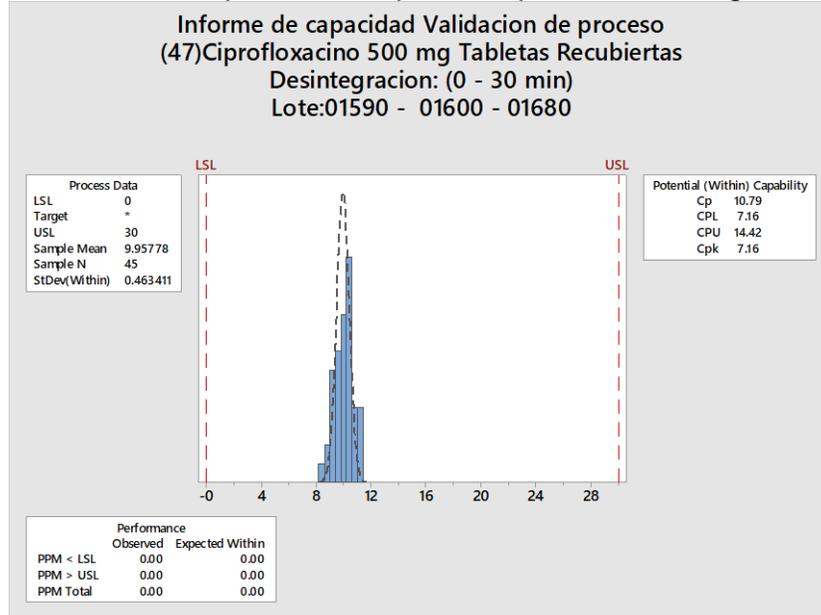


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas

- Tres lotes. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración de los tres lotes en conjunto.

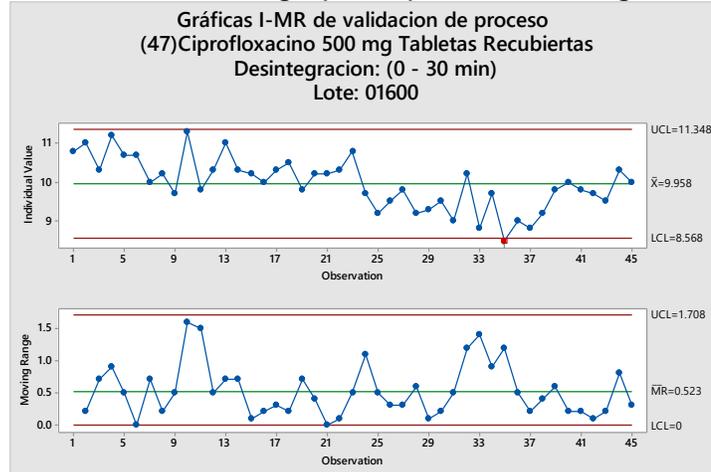
Gráfica 101. Capacidad del proceso para la desintegración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar los tres lotes para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 10.79$ y $C_{pk} = 7.16$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de desintegración entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación establecida como lo muestra la gráfica Cabe mencionar que el objetivo de la prueba es obtener resultados lo más cercanos a cero (0) posibles.

Gráfica 102. Datos grupales para la desintegración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se comparan los tres lotes gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observa un (1) dato que se encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Sin embargo, se encuentran dentro de las especificaciones establecidas.

Análisis de varianza ANOVA:

Method

Null hypothesis All means are equal
Alternative hypothesis At least one mean is different
Significance level $\alpha = 0.05$

Equal variances were assumed for the analysis.

Factor Information

Factor	Levels	Values
Lote des1	3	01590; 01600; 01680

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Lote des1	2	7.815	3.9076	14.48	0.000
Error	42	11.335	0.2699		
Total	44	19.150			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0.519493	40.81%	37.99%	32.05%

Means

Lote des1	N	Mean	StDev	95% CI
01590	15	10.500	0.499	(10.229; 10.771)
01600	15	9.887	0.493	(9.616; 10.157)
01680	15	9.487	0.564	(9.216; 9.757)

Pooled StDev = 0.519493

El análisis de varianza ANOVA muestra que en los lotes 01590, 01600 y 01680 para la variable desintegración se rechaza la hipótesis nula, es decir por lo menos una media es diferente (hipótesis alterna) ya que el valor P (0.000) es menor al nivel de significancia α (0.05). La desviación estándar agrupada es de 0.519493.

3.2.2.4 Disolución. La disolución presenta un límite inferior de 80% y un límite superior de 115%. A continuación, se presentan los datos obtenidos y su respectivo análisis por cada lote individualmente y en conjunto.

- Lote 01590. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración del lote 01590.

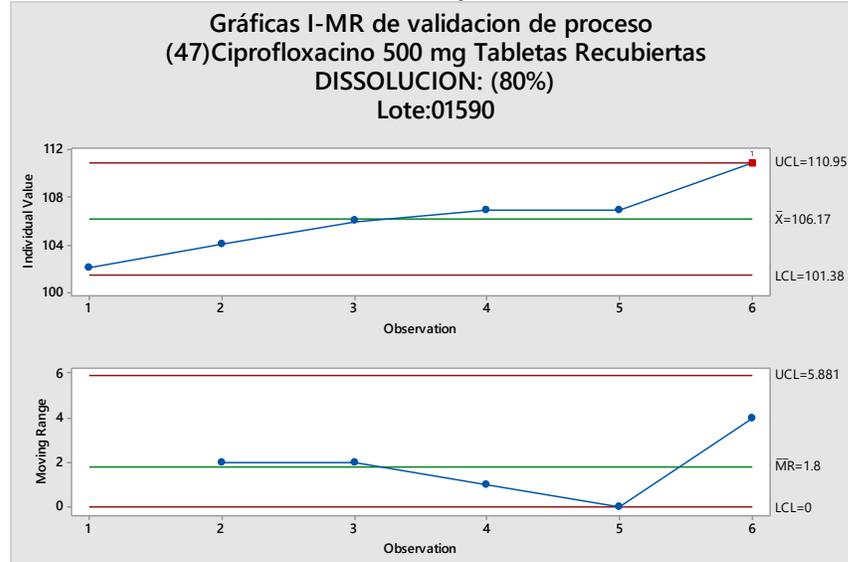
Tabla 47. Datos estadísticos desintegración lote 01590.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Disolución 01590	6	106.17	1.25	3.06	102.00	106.50	111.00	9.00

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (106.17), desviación estándar (3.06) y error estándar (1.25). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una variabilidad marcada entre muestras a lo largo del tiempo, pero dentro de los límites establecidos.

Gráfica 103. Datos individuales para la disolución lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01600. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la disolución del lote 01600.

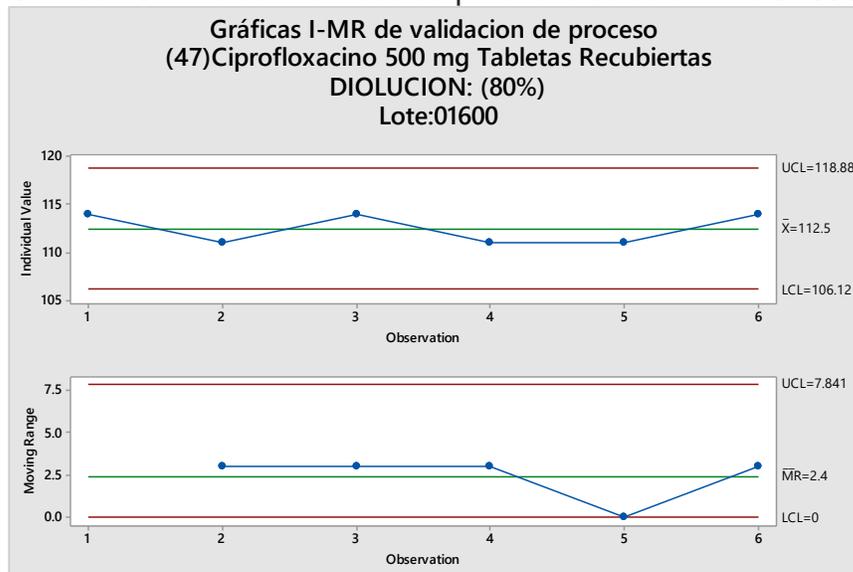
Tabla 48. Datos estadísticos la disolución lote 01600.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Disolución 01600	6	112.50	0.671	1.64	111.00	112.50	114.00	3.00

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (112.5), desviación estándar (1.64) y error estándar (0.671). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

Gráfica 104. Datos individuales para la disolución lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01680. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la disolución del lote 01680.

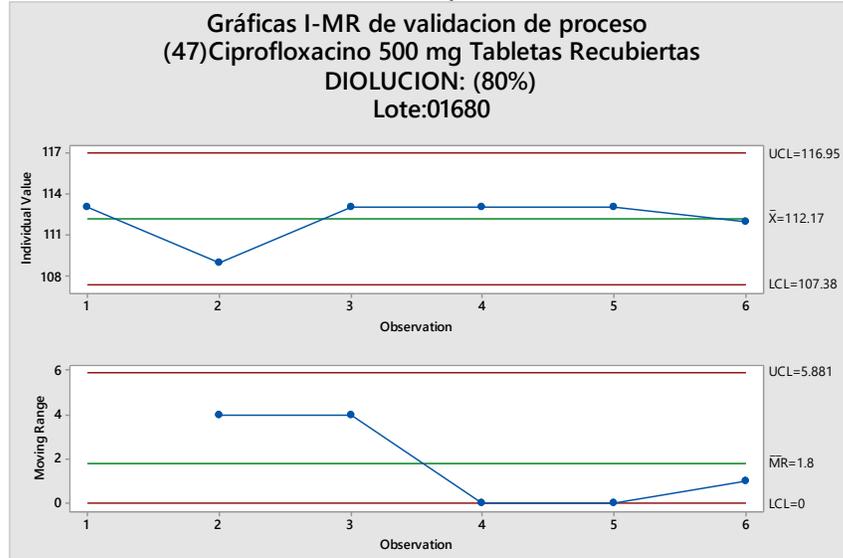
Tabla 49. Datos estadísticos la disolución lote 01680.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Disolución 01680	6	112.17	0.654	1.60	109.00	113.00	113.00	4.00

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (112.17), desviación estándar (1.60) y error estándar (0.654). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

Gráfica 105. Datos individuales para la disolución lote 01680.

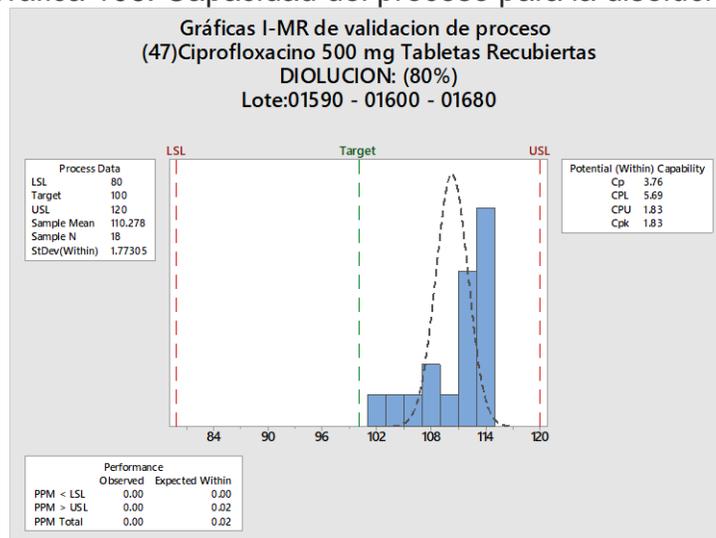


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas

- Tres lotes. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la disolución de los tres lotes en conjunto.

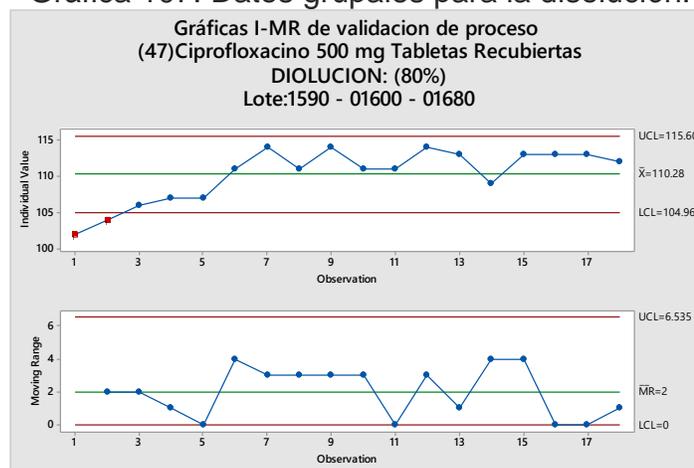
Gráfica 106. Capacidad del proceso para la disolución.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar los tres lotes para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 3.76$ y $C_{pk} = 1.83$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de disolución entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 107. Datos grupales para la disolución.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se comparan los tres lotes gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observan dos (2) datos que se encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Sin embargo, encuentran dentro de las especificaciones establecidas.

Análisis de varianza ANOVA:

Method

Null hypothesis All means are equal
Alternative hypothesis At least one mean is different
Significance level $\alpha = 0.05$

Equal variances were assumed for the analysis.

Factor Information

Factor	Levels	Values
LOTE DIS	3	01590; 01600; 01680

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
LOTE DIS	2	152.44	76.222	15.63	0.000
Error	15	73.17	4.878		
Total	17	225.61			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
2.20857	67.57%	63.25%	53.30%

Means

LOTE DIS	N	Mean	StDev	95% CI
01590	6	106.17	3.06	(104.24; 108.09)
01600	6	112.500	1.643	(110.578; 114.422)
01680	6	112.167	1.602	(110.245; 114.088)

Pooled StDev = 2.20857

El análisis de varianza ANOVA muestra que en los lotes 01590, 01600 y 01680 para la variable disolución se rechaza la hipótesis nula, es decir por lo menos una media es diferente ya que el valor P (0.000) es menor al nivel de significancia α (0.05). La desviación estándar agrupada es de 2.20857.

3.2.2.5 Valoración. La valoración presenta un límite inferior de 90.0% y un límite superior de 110.0%. A continuación, se presentan los datos obtenidos y su respectivo análisis por cada lote individualmente y en conjunto.

- Lote 01590. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la valoración del lote 01590.

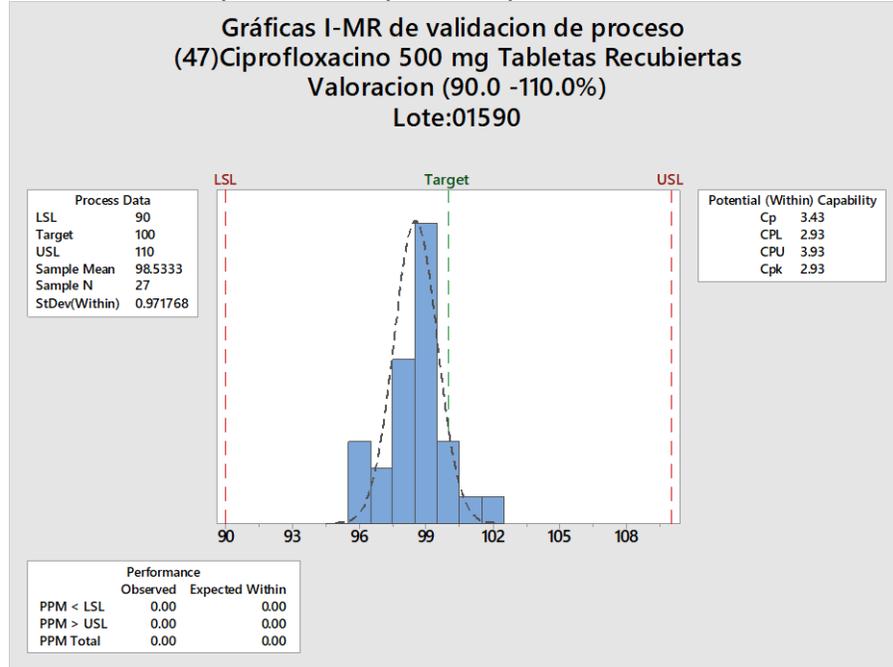
Tabla 50. Datos estadísticos valoración lote 01590.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Valoración 01590	27	98.533	0.277	1.439	95.500	98.600	102.400	6.90

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (98.533), desviación estándar (1.439) y error estándar (0.277). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

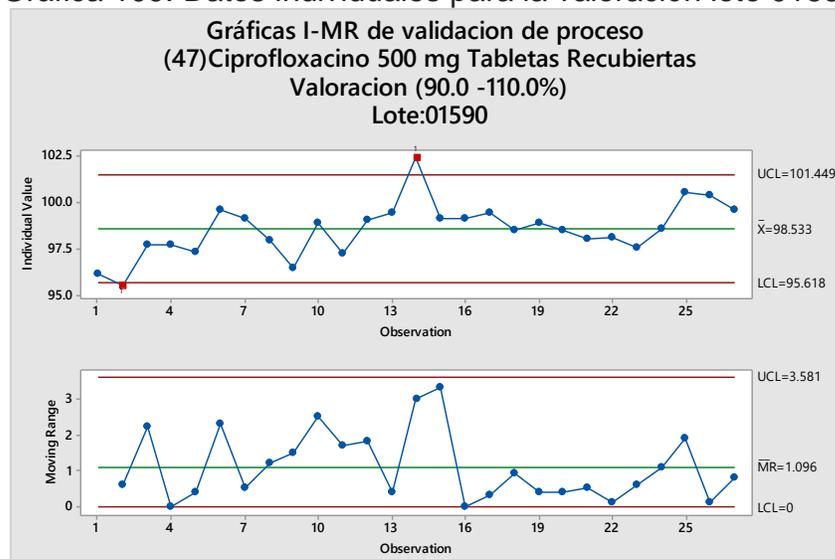
Gráfica 108. Capacidad de proceso para la valoración lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 3.43$ y $C_{pk} = 2.93$. El valor de $C_p \geq 1.3$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de Valoración entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , se evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 109. Datos individuales para la valoración lote 01590



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que dos (2) datos se encuentran más allá de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Lote 01600. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la valoración del lote 01600.

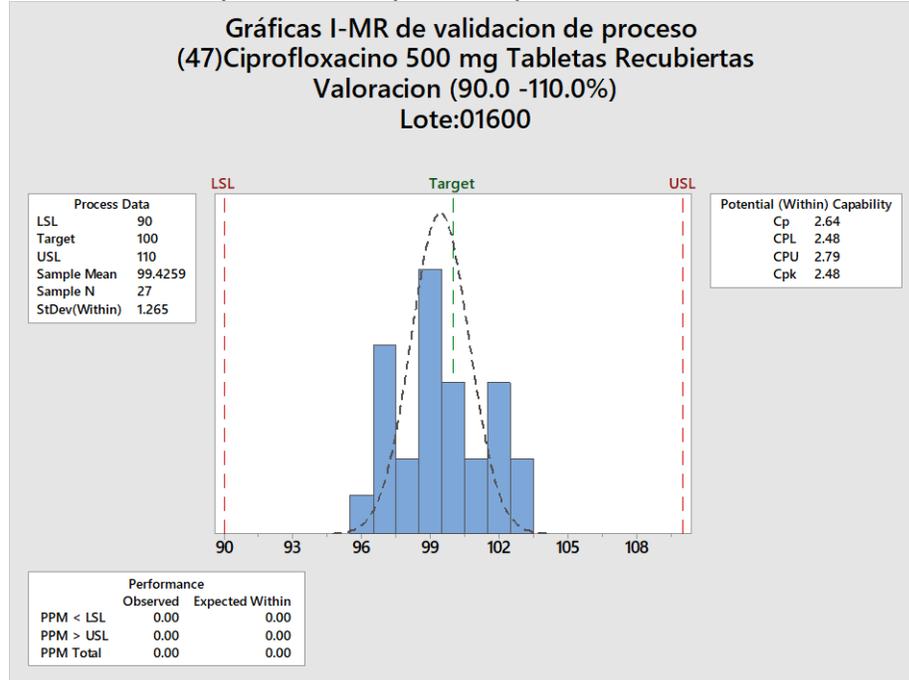
Tabla 51. Datos estadísticos la valoración lote 01600.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Valoración 01600	27	99.426	0.372	1.931	95.800	99.400	103.000	7.200

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (99.426), desviación estándar (1.931) y error estándar (0.372). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

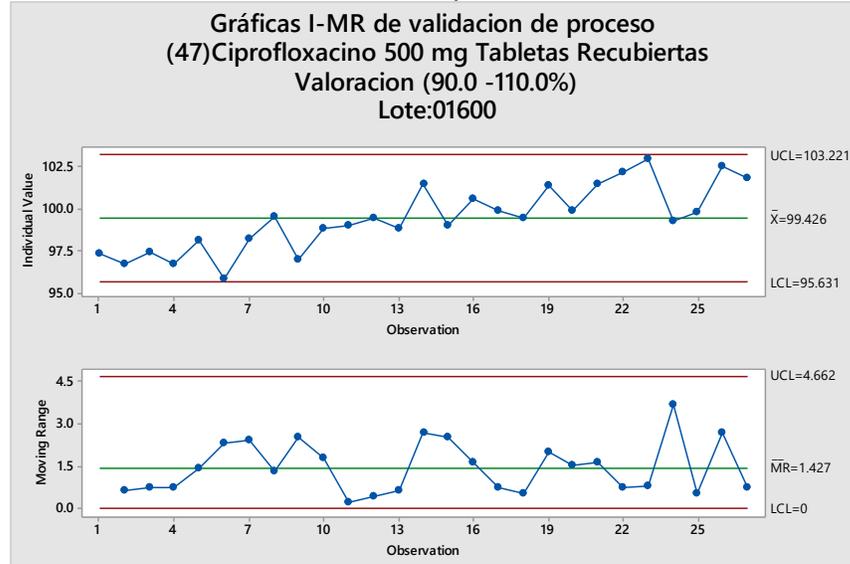
Gráfica 110. Capacidad del proceso para la valoración lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 3.43$ y $C_{pk} = 2.93$. El valor de $C_p \geq 1.3$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de valoración entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , se evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 111. Datos individuales para la valoración lote 01600.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos por el software estadístico, por lo tanto, dentro de las especificaciones establecidas.

- Lote 01680. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la desintegración del lote 01680.

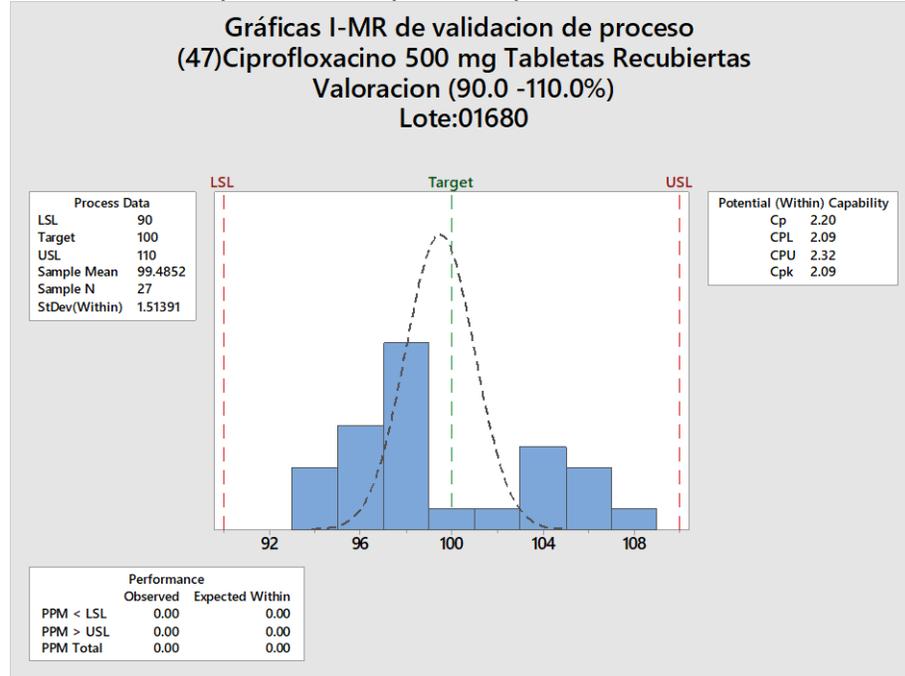
Tabla 52. Datos estadísticos la valoración lote 01680.

Variable	N	Media	Error estándar media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo	Rango
Valoración 01680	27	99.485	0.779	4.046	93.800	98.000	108.600	14.800

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

El estadístico descriptivo presenta los datos de media (99.485), desviación estándar (4.046) y error estándar (0.779). La media se encuentra dentro de los límites de especificación, el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

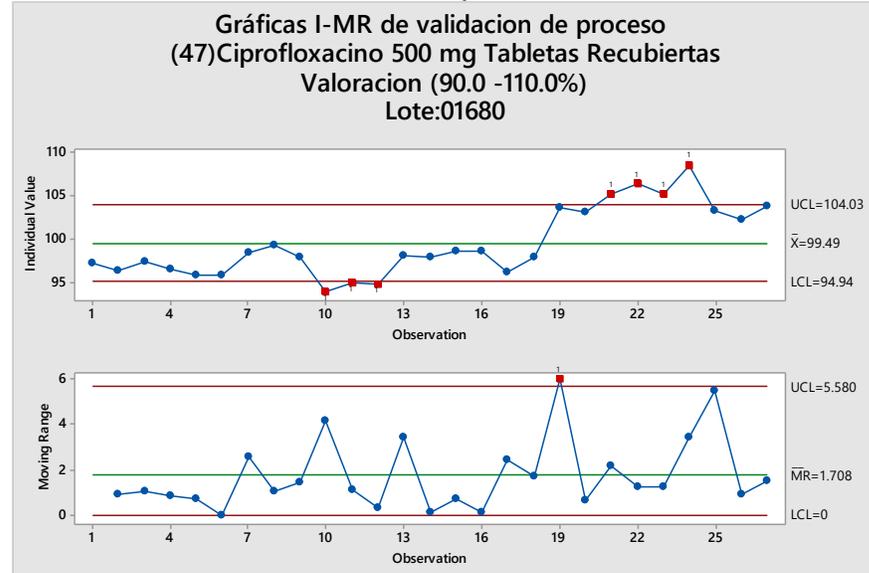
Gráfica 112. Capacidad del proceso para la valoración lote 01680.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra los índices de $C_p = 2.20$ y $C_{pk} = 2.09$. El valor de $C_p \geq 1.3$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz, que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de valoración entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir ligeramente del valor C_p , se evidencia que los datos presentan un leve desplazamiento hacia el límite inferior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 113. Datos individuales para la valoración lote 01680.

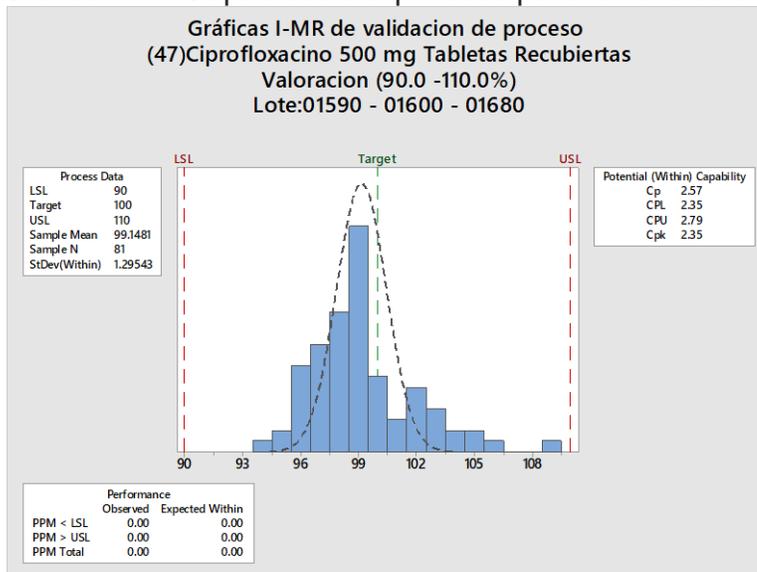


Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento, se observa que siete (7) datos se encuentran más allá de los límites de control establecidos por el software estadístico. Esto no significa que se encuentren por fuera de las especificaciones establecidas.

- Tres lotes. A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la valoración de los tres lotes en conjunto.

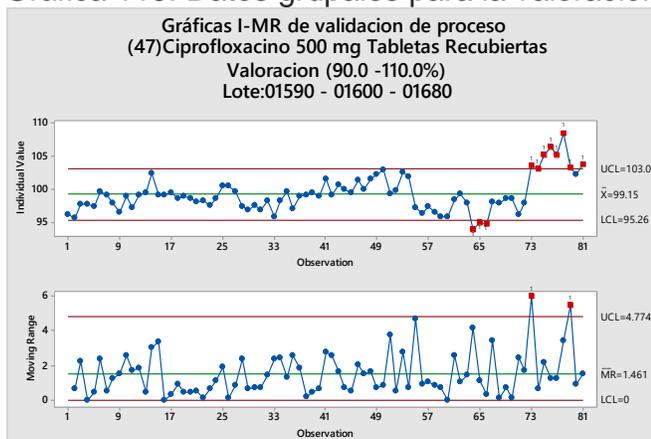
Gráfica 114. Capacidad del proceso para la valoración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

La gráfica de capacidad muestra al comparar los tres lotes para evaluar su comportamiento de manera grupal, se muestran los índices de $C_p = 2.57$ y $C_{pk} = 2.35$. El valor de $C_p \geq 1.33$, indica que el proceso presenta robustez, así mismo que es un proceso capaz e ideal que mantiene la variable dentro de especificaciones y que de él se obtiene una baja dispersión en las pruebas de valoración entre muestras tomadas de diferentes lotes. El valor C_{pk} al diferir notablemente del valor C_p , evidencia que los datos presentan un moderado desplazamiento hacia el límite superior de la especificación como lo muestra la gráfica.

Gráfica 115. Datos grupales para la valoración.



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

En las gráficas I-MR se comparan los tres lotes gráficamente y se evalúan los datos por medio de cartas de control en proceso para analizar su comportamiento de manera grupal, se observan algunos datos que se encuentran por fuera de los límites de control establecidos por el software estadístico. Sin embargo, encuentran dentro de las especificaciones establecidas.

Análisis de varianza ANOVA:

Method

Null hypothesis All means are equal
 Alternative hypothesis At least one mean is different
 Significance level $\alpha = 0.05$

Equal variances were assumed for the analysis.

Factor Information

Factor	Levels	Values
lote val R	3	01590; 01600; 01680

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
lote val R	2	15.36	7.678	1.04	0.359
Error	78	576.35	7.389		
Total	80	591.70			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
2.71828	2.60%	0.10%	0.00%

Means

lote	val R	N	Mean	StDev	95% CI
01590	27	98.533	1.439	(97.492; 99.575)	
01600	27	99.426	1.931	(98.384; 100.467)	
01680	27	99.485	4.046	(98.444; 100.527)	

Pooled StDev = 2.71828

El análisis de varianza ANOVA muestra que en los lotes 01590, 01600 y 01680 para la variable valoración se acepta la hipótesis nula, es decir todas las medias son iguales ya que el valor P (0.359) es mayor al nivel de significancia α (0.05). La desviación estándar agrupada es de 2.71828.

3.2.2.6. Análisis. En la tabla 53 podemos observar los resultados obtenidos y según los datos obtenidos posteriormente podemos realizar un análisis de los criterios de aceptación.

Tabla 53. Resultados validación de proceso de Ciprofloxacino 500mg tabletas.

Etapa	Análisis	Estadístico	Lotes			
			01590	01600	01680	Tres lotes
Comprimir	Diámetro	Media	13.024	13.031	13.039	-
		Error estándar media	0.00628	0.00565	0.0114	-
		Desviación estándar	0.0487	0.04838	0.0883	0.0502289
		Cp	2.22	2.34	1.82	2.07
		Cpk	1.96	1.98	1.49	1.76
	Espesor	Media	5.2743	5.2408	5.3183	-
		Error estándar media	0.00700	0.00537	0.00428	-
		Desviación estándar	0.0542	0.0416	0.0331	0.0438645
		Cp	4.33	5.18	6.64	5.33
		Cpk	2.38	2.80	4.23	2.96
	Peso Promedio	Media	746.40	745.67	744.03	-
		Error estándar media	0.407	0.376	0.428	-
		Desviación estándar	8.91	8.24	9.37	8.85361
		Cp	1.54	2.00	1.25	1.54
		Cpk	0.78	1.06	0.72	0.83
	Dureza	Media	18.356	18.407	18.440	-
		Error estándar media	0.0767	0.0737	0.0731	-
		Desviación estándar	1.627	1.563	1.551	1.58045
		Cp	1.33	1.48	1.58	1.46
		Cpk	1.30	1.46	1.57	1.43
	Friabilidad	Media	0.3337	0.4720	0.2663	-
		Error estándar media	0.0223	0.0391	0.0251	-
		Desviación estándar	0.0865	0.1516	0.0972	0.115346
		Cp	2.63	1.21	1.88	1.59
		Cpk	1.76	1.15	1.00	1.14
	Desintegración	Media	6.987	7.000	6.887	-
		Error estándar media	0.146	0.129	0.127	-
		Desviación estándar	0.564	0.499	0.493	0.519493
		Cp	4.81	4.49	7.45	5.44
		Cpk	4.49	4.19	6.84	5.05
	Valoración	Media	97.859	97.163	94.707	-
		Error estándar media	0.336	0.338	0.298	-
Desviación estándar		1.746	1.755	1.547	1.68556	
Cp		2.27	2.51	2.97	2.49	
Cpk		1.78	1.81	1.40	1.64	

Tabla 53. (Continuación)

Etapa	Análisis	Estadístico	Lotes			
			01590	01600	01680	Tres lotes
Recubrir	Espesor	Media	5.4563	5.3708	5.5983	-
		Error estándar media	0.0131	0.00537	0.00428	-
		Desviación estándar	0.1013	0.0416	0.0331	0.0660459
		Cp	1.99	5.81	6.64	3.56
		Cpk	1.42	3.15	6.62	2.67
	Peso promedio	Media	749.97	751.01	750.40	-
		Error estándar media	0.312	0.240	0.261	-
		Desviación estándar	6.83	5.25	5.72	5.97134
		Cp	2.25	2.96	2.66	2.59
		Cpk	2.00	2.57	2.34	2.88
	Desintegración	Media	10.500	9.887	9.487	-
		Error estándar media	0.129	0.127	0.146	-
		Desviación estándar	0.499	0.493	0.564	0.519493
		Cp	8.97	14.90	9.63	10.79
		Cpk	6.28	9.82	6.09	7.16
	Disolución	Media	106.17	112.50	112.17	-
		Error estándar media	1.25	0.671	0.654	-
		Desviación estándar	3.06	1.64	1.60	2.20857
		Cp	-	-	-	3.76
		Cpk	-	-	-	1.83
	Valoración	Media	98.533	99.426	99.485	-
		Error estándar media	0.277	0.372	0.779	-
		Desviación estándar	1.439	1.931	4.046	2.71828
		Cp	3.43	3.43	2.20	2.57
Cpk		2.93	2.93	2.09	2.35	

Fuente: elaboración propia.

- Capacidad y desempeño: teniendo en cuenta los atributos evaluados se puede evidenciar que el proceso es capaz e ideal ya que en todos los análisis se muestra que el $C_p \geq 1.33$, además de cumplir con las especificaciones del proceso establecidas previamente.
- Estabilidad: mediante el uso de cartas de control se comprueba que el proceso es estable cumpliendo con los criterios de aceptación sin importar que algunos puntos se encontraron fuera de los límites especificados por el programa MINITAB para los diagramas I-MR.
- Repetibilidad y reproducibilidad: a partir de los datos obtenidos de los atributos evaluados se puede evidenciar que el proceso es repetible y reproducible ya que los datos se mantienen dentro de los rangos de las especificaciones. Además se puede afirmar que la media se encuentra dentro de los intervalos de confianza.

- Robustez: el proceso es robusto ya que soporta cambios de operarios sin generar cambios que afecten el resultado cumpliendo con los atributos y sus límites de especificación.
- El estadístico descriptivo presenta que los datos de media se encuentran dentro de los límites de especificación y el error estándar indica que habría una reducida variabilidad entre muestras a lo largo del tiempo.

3.2.3 Uniformidad de dosificación. Este análisis con HPLC según la técnica analítica donde se toman 6 muestras de manera aleatoria con el objetivo de analizar un cierto compuesto rápidamente.

Para el producto Ciprofloxacina 500mg tabletas se realiza el procedimiento de la valoración sin ser necesario realizar un análisis cuantitativo del principio activo ya que lo que se busca en esta prueba es el valor contenido de una sustancia que depende de distintas variables de aceptación, por lo cual solo es necesario las características fotoquímicas del principio activo.

El valor de aceptación de uniformidad de dosis permitido por Laboratorios Coaspharma tiene un rango de aceptación de 00.0 a 15.0. Es de gran importancia que el producto muestre un resultado positivo en la identificación del compuesto activo. En el ANEXO B podemos observar los cromatogramas correspondientes para los tres lotes donde la valoración por HPLC muestra un resultado positivo de cada lote cumpliendo con los atributos de calidad.

En la siguiente tabla podemos observar el atributo de calidad uniformidad de dosis y sus límites de especificación.

Tabla 54. Especificación de calidad U. de dosis para Ciprofloxacino 500mg tabletas.

Operación	Análisis	Unidad	Mínimo	Máximo	Estándar
Comprimir	Uniformidad de	-	00.0	15.0	7.5
Recubrir	dosificación				

Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA.

3.3 VERIFICACIÓN CONTINUA DEL PROCESO

Se busca en esta etapa asegurar que el proceso permanece en control y su estado validado durante la fabricación de rutina.

A través de los resultados se aplican controles rutinarios suministrando control en el proceso y producto terminado para detectar variaciones manteniendo la

reproducibilidad ya que la media se encuentra dentro de los límites de especificación.

Según lo establecido en el plan maestro de validaciones de Laboratorios Coaspharma se da un periodo de vigencia a la validación por cinco (5) años a partir del momento en que se realizan los ensayos correspondientes con resultados satisfactorios. Si se presentan cambios respecto a la reproducibilidad, capacidad y estabilidad se debe evaluar de acuerdo con el plan maestro de validaciones si es necesario revalidar el proceso.

La re-validación puede ser requerida en intervalos de tiempo o cuando se han realizado cambios con respecto a los equipos, sistemas de apoyo crítico, proceso o materias primas ya que estos pueden afectar el estado de validado, también se puede tomar como una opción para establecer el estado del proceso transcurridos los cinco años después de realizada la validación.

Una vez recopilada toda la información que verifica la continuidad del proceso de producción de Ciprofloxacina 500mg tabletas, se entrega esta información a las áreas encargadas.

4. DOCUMENTACIÓN GENERADA DEL PROCESO DE VALIDACIÓN

Como lo sugiere la OMS junto con el sistema de gestión de calidad ISO:9001 y la FDA, todas las actividades realizadas dentro de la industria farmacéutica deben ser debidamente documentadas incluyendo evidencia y comunicación entre áreas de la compañía u organismos externos. Teniendo en cuenta que dependiendo del producto y la etapa de validación los documentos requeridos varían. A continuación, se describe el contenido general de los documentos generados durante la validación del proceso de producción del medicamento Ciprofloxacino 500mg tabletas en Laboratorios Coaspharma.

4.1 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

El protocolo de validación (ANEXO A) es un documento donde se establece de manera detallada los procedimientos, metodologías y parámetros que serán controlados para asegurar un alto grado de fiabilidad y reproducibilidad del proceso de producción de un producto deseado.

- Introducción
- Objetivo
- Alcance
- Definiciones
- Responsables
- Establecimiento de las necesidades de validación
 - Gestión del riesgo
 - Requisitos previos a la validación del proceso de manufactura
 - Equipos y materiales
- Precauciones
- Especificaciones
- Diagrama de proceso
- Descripción de la metodología a utilizar
 - Proceso de mezcla
 - Proceso de acondicionamiento

- Metodología de la validación
- Plan de muestreo
- Vigencia de la validación
- Anexos
- Bibliografía

4.2 INFORME FINAL

En el informe final es un documento donde se resumen los datos, resultados y conclusiones obtenidas a partir de las actividades realizadas de acuerdo al protocolo de validación, además se analiza y concluye sobre los criterios de aceptación preestablecidos. Finalizando con su debida revisión y aprobación por parte del jefe de validación.

5. CONCLUSIONES

- Se realizó el diagnóstico del proceso de fabricación de Ciprofloxacina 500mg tabletas en Laboratorios Coaspharma donde se pudieron establecer 50 ítems que evalúan criterios como generalidades, personal, instalaciones, equipos, saneamiento, documentación, producción, envasado, almacenamiento y validación de acuerdo a las directrices dadas por las BPM, las cuales fueron procesadas de acuerdo a lo establecido en los procedimientos de fabricación, envase y empaque mencionados en el protocolo de validación. De igual manera se mantuvo en control sobre los parámetros críticos de proceso establecidos.
- Se encontró que el proceso antes de ser realizada la validación concurrente no cumplía con 10% del total de ítems evaluados, este porcentaje corresponde al criterio de validación y gracias a esto se establecieron acciones correctivas las cuales se basan en la creación de la documentación necesaria, establecer parámetros y generar la calificación de los equipos y áreas involucradas todo relacionado con los parámetros establecidos.
- Se determinaron 7 parámetros de validación para la etapa de comprimir y 5 parámetros de validación para la etapa de recubrir dando un total de 12 parámetros de validación para el proceso de fabricación de Ciprofloxacina 500mg tabletas, para determinar estos parámetros se utilizaron herramientas estadísticas donde se evaluaron criterios de aceptación como lo son capacidad, estabilidad, robustez, repetibilidad y reproducibilidad los cuales demuestran que el proceso cumple y maneja satisfactoriamente los resultados permitiendo brindar productos de calidad.
- Se generó la documentación necesaria para la validación del proceso de fabricación de Ciprofloxacina 500mg tabletas, esta documentación está conformada por 2 documentos los cuales son protocolo de validación e informe final.

6. RECOMENDACIONES

- Se recomienda al jefe de validaciones y estabilidades que los procedimientos de fabricación, envase y empaque proceso no sean bloqueadas en el sistema B-SOFT así también con las rutas de proceso.
- Como resultado de la validación de proceso y basados en el tratamiento estadístico se recomienda modificar las especificaciones de dureza en la etapa de comprimir.
- La validación de proceso tiene una vigencia de 5 años por esto se recomienda a la empresa llevar acabo un monitoreo contante al proceso y realizar un seguimiento anual para mantener el estado de validado.

BIBLIOGRAFÍA

AGUDELO DÍAZ, Nestor Humberto. Análisis de la varianza con un factor (ANOVA). [Consultado: 5 de agosto de 2020].

ÁLVAREZ MUÑOZ, Cristian Ferney. Validación del proceso de manufactura de una forma farmacéutica en suspensión en laboratorios Remo S.A.S [en línea]. Bogotá. 2018. p. 17 [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.11839/6837>

AVALOS RUVALCABA, Tomás Mario. Representación estructural de la molécula de ciprofloxacino [imagen]. [Consultado: 11 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Representacion-estructural-de-la-molecula-de-ciprofloxacino-ANMAT-2019_fig1_340660554

DESIREE, Gabriela. Conoce las etapas de validación de procesos [en línea]. Quality by design. (14 de noviembre de 2018). [Consultado: 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.qbd.lat/blog/conoce-las-etapas-de-validacion-de-procesos/>

ENGENÉRICO. ¿Qué es una forma farmacéutica? [en línea]. AESEG. España. (24 de febrero de 2012). [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.engenerico.com/formas-farmaceuticas/#>

GEHISY. El gráfico o diagrama de control [en línea]. Calidad y ADR. (22 de mayo de 2020). [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://aprendiendocalidadyadr.com/grafico-o-diagrama-de-control/>

INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Compendio de normas para trabajos escritos. NTC-1486-6166. Bogotá D.C. El instituto, 2018 ISBN 9789588585673 153 p.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y BIENESTAR LABORAL. prevencionar.com.co: Buenas prácticas de manufactura (BPM) [en línea]. (10 de noviembre de 2016). [Consultado: 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://prevencionar.com.co/2016/10/10/buenas-practicas-manufactura-bpm/>

INVIMA. Guía validación de procesos [en línea]. Quality compliance. Brasil. (19 de febrero de 2019). [Consultado 15 de abril de 2019]. Disponible en: <http://qualitycompliance.com.br/wp-content/uploads/2019/03/Guia-Valida%C3%A7%C3%A3o-de-processo-INVIMA-fev2019.pdf>

LABORATORIOS COASPHARMA. Coaspharma [en línea]. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://coaspharma.com.co/coaspharma/>

MINITAB. Estadísticos de capacidad para análisis de capacidad [en línea]. Soporte de minitab. 2018. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/capability-analysis/how-to/capability-sixpack/between-within-capability-sixpack/interpret-the-results/all-statistics-and-graphs/capability-statistics/>

MINITAB. Gráficas de control de variables en minitab [en línea]. Soporte de minitab. 2018. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/control-charts/supporting-topics/understanding-variables-control-charts/variables-control-charts-in-minitab/>

MINITAB. ¿Qué es ANOVA? [en línea]. Soporte de minitab. 2018. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/anova/supporting-topics/basics/what-is-anova/>

MINISTERIO DE SALUD. Guía de validación de métodos analíticos [en línea]. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/tramites/registro-de-productos-de-interes-sanitario/medicamentos-1/documentos-de-interes-3/guias-de-registro-medicamentos/2472-guia-de-validacion-de-metodos-analiticos/file>

MORA CAÑÓN, Carolina. Validación del proceso de producción de un producto fitoterapéutico en un laboratorio farmacéutico. Metodología de la validación [imagen]. [Consultado: 11 de junio de 2020]. Disponible en: <file:///F:/otras%20tesis/Validacion%20del%20proceso%20de%20produccion%20de%20un%20producto%20fitoterapeutico%20en%20un%20laboratorio%20farmaceutico.pdf>

ORTIZ BUITRAGO, Alicia. Muestreo de medicamentos y biológicos [en línea]. Administración de bienes e insumos. [Consultado: 29 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/ABIG02.pdf>

REYES GÓMEZ, Rodrigo. La validación de procesos como herramienta de la mejora continua [en línea]. PDF4PRO. [Consultado: 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://pdf4pro.com/view/validaci-211-n-de-procesos-oga-org-gt-2b0d8b.html>

ROCHA MENDEZ, Mónica Roció. Validación de proceso de fabricación de amoxicilina 500 mg cápsulas en manufacturera mundial farmacéutica [en línea]. Bogotá. 2016. p. 34-35. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <file:///F:/otras%20tesis/6091188-2016-2-IQ.pdf>

SALAZAR LÓPEZ, Bryan. Capacidad de procesos [en línea]. Ingeniería industrial online. (29 de octubre de 2019). [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ingenieriaindustrialonline.com/gestion-de-calidad/capacidad-de-procesos/>

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL NORDESTE. Formas farmacéuticas [en línea]. Argentina. [Consultado: 16 de abril de 2020]. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/17_forfar.pdf

VERITAS INTERCONTINENTAL. Antibióticos más comunes y cómo usarlos de forma correcta [en línea]. (12 de marzo de 2020). [Consultado: 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.veritasint.com/blog/antibioticos-mas-comunes-y-como-usarlos-de-forma-correcta/#:~:text=Los%20antibi%C3%B3ticos%20se%20utilizan%20para,enfermedades%20en%20los%20seres%20vivos>

WALPOLE, Ronald. Introducción a la estadística y al análisis de datos. En: Medidas de localización: la media y la mediana de una muestra [en línea]. Pearson Education. 9 ed. México: 2012. [Consultado 16 de abril de 2020]. Capítulo 1. 11 p. Disponible en https://vereniciafunez94hotmail.files.wordpress.com/2014/08/8va-probabilidad-y-estadistica-para-ingenier-walpole_8.pdf

ANEXOS

ANEXO A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN
(ver archivo anexos)

ANEXO B.
CROMATOGRAMAS
(ver archivo anexos)