Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Análisis de parámetros fisicoquímicos críticos de materias primas empleadas en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas y su impacto en el producto terminado. Experiencia profesional

TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica

AUTOR

Heidy Cristina VILLAR MELENDEZ

ASESORES

Norma Angélica CARLOS CASAS

Leonardo Jesús GIRALDO BARDALAMA (Coasesor)

Lima, Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Villar H. Análisis de parámetros fisicoquímicos críticos de materias primas empleadas en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas y su impacto en el producto terminado. Experiencia profesional [Trabajo de suficiencia profesional de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2026.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Heidy Cristina Villar Melendez
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	72868932
URL de ORCID	
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Norma Angelica Carlos Casas
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09061881
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-0726-4968
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Leonardo Jesús Giraldo Bardalama
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10728715
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-9953-0957
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Rubén Eduardo Cueva Mestanza
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	41232655
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Luz Kathia Hernández Calderón

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40543862
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Oscar Humberto Quevedo Valverde
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	43124697
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.2.3. Tecnología del medicamento
Grupo de investigación	No Aplica
Agencia de financiamiento	Sin Financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Laboratorio MEDIFARMA País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Ate Urbanización: Fundo Monterrico Grande Oeste Avenida: Los frutales 220 Latitud: -12.05923 Longitud: -76.96756
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Enero 2024 – Octubre 2024 Agosto 2025 – Noviembre 2025
URL de disciplinas OCDE	Farmacologia, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL

Los miembros del Jurado Evaluador del Trabajo de Suficiencia Profesional titulado:

Análisis de parámetros fisicoquímicos críticos de materias primas empleadas en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas y su impacto en el producto terminado. Experiencia profesional

Presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

HEIDY CRISTINA VILLAR MELENDEZ

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** del **TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL** y absolución del balotario de preguntas, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

Diecisiete (17). Aprobada con Mención Honrosa.

de conformidad con el Art. 14.º del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lima, 30 de enero de 2026

Dr. Rubén Eduardo Cueva Mestanza
Presidente

Mg. Luz Kathia Hernández Calderón
Miembro

Mg. Oscar Humberto Quevedo Valverde
Miembro

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

Anexo 1

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Norma Angelica Carlos Casas en mi condición de asesor acreditado con EL DICTAMEN N° 030-FFB-EPFB-2025 del trabajo de suficiencia profesional cuyo titulo es **ANÁLISIS DE PARÁMETROS FISICOQUÍMICOS CRÍTICOS DE MATERIAS PRIMAS EMPLEADAS EN LA FABRICACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS Y SU IMPACTO EN EL PRODUCTO TERMINADO. EXPERIENCIA PROFESIONAL,** presentado por el bachiller **HEIDY CRISTINA VILLAR MELENDEZ** para optar por el Título Profesional de Químico Farmacéutica,

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el 6% de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los tramites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del titulo correspondiente.

Lima, 13 de abril de 2026



Norma Angelica Carlos Casas

DNI N° 09061881

La vigencia del presente certificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado:
En primer lugar, a Dios por guiarme día a día en mi vida y en todo este camino de crecimiento profesional, lo que me ha permitido lograr culminar con éxito el presente trabajo con éxito.

A mi mamá, Doña Isabel Norma Melendez Larios, por su amor y apoyo incondicional, por todo el sacrificio incansable que realizó durante toda mi vida para poder llegar aquí. Gracias por nunca dejarme, por enseñarme a ser fuerte y por inculcarme la vocación de servir a otros, que es lo que me motivó a desarrollarme como profesional de la salud.

A mis queridas hermanas, Estrella y Stephany Villar Melendez, quienes, con su apoyo, compañía y consejos, fueron mi fortaleza y motivación para seguir adelante.

A mi padre, Don José Alfredo Villar Aguilar, que me enseñó mucho sobre las lecciones de la vida, que levantarnos después de haber caído es posible y que las segundas oportunidades existen, solo debemos saber aprovecharlas.

A mi pequeña Ani, un angelito que ahora me cuida desde el cielo, pero que fue mi soporte emocional a lo largo de mi vida, mi compañera fiel, y la que me enseño el amor más puro e incondicional que puede existir. Gracias por todo, sé que seguirás conmigo desde donde estés.

Por último, quiero dedicarle también este logro a Anthony Huaman, mi compañero de vida, quién ha sido mi gran apoyo en todo este proceso académico universitario, juntos hemos llegado hasta aquí y sé que lograremos mucho más retos y desafíos futuros.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento:

A mi Alma Mater UNMSM, por haber sido mi segundo hogar, lugar que formó y orientó mi camino profesional.

A mis docentes, porque a través de sus enseñanzas y experiencia, formaron mi pensamiento crítico, mi vocación profesional y me motivaron a trabajar para sacar adelante nuestra carrera.

A los docentes responsables y colaboradores del Ciclo de Actualización para la titulación extraordinaria, por permitir el desarrollo de esta modalidad que brinda la oportunidad a los bachilleres de alcanzar el título profesional.

A mi asesora, Dra. Norma Angelica Carlos Casas y mi co-asesor, el Dr. Leonardo Jesús Giraldo Bardalama, por su orientación en la elaboración del presente trabajo. Les agradezco por su paciencia, comprensión y disposición a lo largo de todo este proceso.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN……..1
2. INFORMACIÓN DEL LUGAR DONDE SE ADQUIRIÓ LA COMPETENCIA……3
3. DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD……..4
   - 3.1 ORGANIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD……4
   - 3.2 DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD……...5
   - 3.3 PROBLEMÁTICA……7
   - 3.4 OBJETIVOS DE LA ACTIVIDAD……8
   - 3.5 MARCO TEÓRICO……9
   - 3.6 METODOLOGIA……14
   - 3.7 RESULTADOS……..17
   - 3.8 MARCO DE REFERENCIA……32
   - 3.9 DISCUSIÓN……...35
4. CONCLUSIONES……..39
5. RECOMENDACIONES……..40
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……...41
7. ANEXOS…….47

RESUMEN

El presente trabajo de investigación analiza el rol fundamental del profesional químico farmacéutico en el área de control de calidad, centrándose en la evaluación técnica de parámetros fisicoquímicos críticos de materias primas para formas farmacéuticas sólidas y su impacto en los atributos críticos de calidad. A través de la sistematización de la experiencia profesional, se evaluó al Ibuprofeno como principio activo, además de excipientes de especial relevancia, como la celulosa microcristalina (Avicel) y estearato de magnesio. Así mismo, también se evaluaron.

Los resultados demostraron una correlación directa entre la calidad de la materia prima y los atributos críticos de calidad del producto terminado. Se encontró que una valoración del 100% en el activo y el control estricto de impurezas (como el compuesto relacionado C en ibuprofeno y el 4-aminofenol en paracetamol) garantizas la potencia y seguridad del medicamento. De igual manera, el manejo de la distribución del tamaño de partícula y la densidad aparente del Avicel resulto determinante para alcanzar valores de aceptación de uniformidad de dosis óptimos (VA 4.3%).

Se concluyo que el juicio del profesional químico farmacéutico, basado en las buenas prácticas de laboratorio y normativas internacionales, permite transformar los requisitos regulatorios en una garantía científica. La correcta caracterización fisicoquímica no solo previene fallas de manufactura (capping o segregación), sino que podría asegurar la estabilidad, biodisponibilidad y eficacia terapéutica, consolidando el rol del químico farmacéutico como gestor preventivo estratégico en la industria farmacéutica.

Palabras claves: Materia prima, parámetros fisicoquímicos críticos, atributos críticos de calidad, control de calidad, formas farmacéuticas solidas.

ABSTRACT

This research work analyzes the fundamental role of the Pharmaceutical Chemist in the Quality Control area, focusing on the technical evaluation of critical physicochemical parameters of raw materials for solid dosage forms and their impact on critical quality attributes (CQA). Through the systematization of professional experience, key inputs such as ibuprofen, paracetamol, and levocetirizine were evaluated, as well as critical excipients including microcrystalline cellulose (Avicel), colloidal silicon dioxide, and magnesium stearate.

The results demonstrated a direct correlation between the quality of the raw material and the CQAs of the finished product. It was found that a 100% assay in the active pharmaceutical ingredient (API) and strict control of impurities (such as related compound C in ibuprofen and 4-aminophenol in paracetamol) guarantee the potency and safety of the medication. Likewise, the management of particle size distribution and bulk density of microcrystalline cellulose was decisive in achieving optimal dosage unit uniformity acceptance values (AV 4.3%).

It was concluded that the expert judgment of the Pharmaceutical Chemist, based on Good Laboratory Practices (GLP) and international regulations (USP and ICH), allows for the transformation of regulatory requirements into a scientific quality guarantee. Correct physicochemical characterization not only prevents manufacturing failures, such as capping or segregation, but also ensures stability, bioavailability, and therapeutic efficacy, consolidating the role of the Pharmaceutical Chemist as a strategic preventive manager in the pharmaceutical industry.

Key words: Raw material, critical physicochemical parameters, critical quality attributes, quality control, solid dosage forms.

1. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica actual se rige bajo el paradigma en donde la calidad no es un evento fortuito, sino que responde a un diseño riguroso y a un control estricto de cada variable. Es en este contexto que el profesional Químico Farmacéutico (QF) en el área de control de calidad (CC) se alza como garantía técnica de la conformidad normativa y científica de los medicamentos[1]. El desempeño profesional en el análisis de materias primas (MP) constituye la primera línea de defensa para asegurar que los insumos cumplan con las especificaciones farmacopeicas antes de ingresar a la cadena de producción[2].

La elaboración de formas farmacéuticas sólidas, como tabletas y cápsulas, es un proceso altamente sensible a las características intrínsecas de los polvos. El QF debe aplicar su conocimiento y juicio profesional para interpretar como la variación química y física de los principios activos (PA) y excipientes pueden alterar el proceso de manufactura[3]. La vigilancia analítica es crucial, debido a que el 80% de las fallas en la etapa de compresión o encapsulado suelen tener su raíz en una caracterización ineficiente de la materia prima[4].

El rol del QF dentro de un laboratorio de control de calidad va más allá de solo ejecutar protocolos; implica una gestión integral del conocimiento adquirido y que se basa en las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). La experticia profesional permite al analista identificar desviaciones sutiles que los sistemas automatizados podrían obviar, como cambios en la coloración o de la textura que podrían indicar una degradación prematura[5]. Esta pericia es fundamental para mantener la integridad de la información, asegurando que cada resultado que se obtenga sea atribuible, legible, contemporáneo, original y preciso[6].

Así también, el QF actúa como el lazo entre los resultados analíticos y las decisiones regulatorias. Su capacidad para realizar investigaciones de resultados fuera de especificación (OOS) que son fundamentadas en evidencia científica previene la liberación de productos defectuosos y reduce el riesgo de retiros de mercado que resultan ser mucho más costosos[7]. La experiencia en el manejo de instrumentación de alta complejidad, como la cromatografía liquida de alta resolución (HPLC), la espectroscopia infrarroja (IR), Karl Fisher (KF), etc.

es lo que facilita garantizar la pureza, identidad, determinación de agua y demás pruebas en los insumos sólidos[8].

Para las formas farmacéuticas sólidas, el análisis fisicoquímico de principio activo y excipientes es indispensable para el éxito de producto terminado (PT). El tamaño de partícula y la granulometría son parámetros críticos que afectan directamente la fluidez de la mezcla y la uniformidad de contenido[9]. Un QF con experticia tiene conocimiento de que una distribución de tamaño de partícula inadecuada puede desembocar en una segregación durante la producción resultando en tabletas con variaciones inaceptables en su contenido de PA[10].

Otro parámetro de gran importancia a considerar es el polimorfismo, donde la capacidad de un PA para cristalizar en diferentes formas puede alterar drásticamente su solubilidad y estabilidad termodinamica[11]. El profesional QF debe de aplicar técnicas como la calorimetría diferencial de barrido (DSC) para asegurar que se está empleando la forma cristalina adecuada, evitando así errores en la biodisponibilidad del medicamento una vez que este se administra al paciente[12]. De igual manera, el control de la humedad residual o determinación de agua (Karl Fischer) es crucial, debido a que el agua libre puede catalizar reacciones de hidrolisis en la MP o de igual manera afectar la dureza de los comprimidos[13].

El impacto del análisis de MP se visualiza en la eficacia terapéutica del producto farmacéutico. Si no se detecta alguna impureza orgánica o algún residuo de solvente en el PA, el PT podría presentar perfiles de toxicidad no deseados o una degradación acelerada durante su vida util[14]. La correlación entre la calidad de la MP y el desempeño del producto se observa en el perfil de disolución, el cual es un indicador in vitro del comportamiento in vivo del farmaco[15].

En última instancia, el cumplimiento de los estándares de las farmacopeas internacionales como la United States Pharmacopeia (USP), British Pharmacopeia (BP) y la International Pharmacopeia (IP), condice a una responsabilidad legal y ética que recae sobre el profesional QF. Un análisis fisicoquímico deficiente no solo compromete la estabilidad física del solido (capping o desprendimiento de láminas en el caso de tabletas) sino que genera

desconfianza en el sistema sanitario[16]. Es por ello que la excelencia en el rol del profesional QF en el área de control de calidad, es el pilar sobre el cual se edificara la seguridad del paciente y de igual manera la sostenibilidad de la industria farmacéutica[17].

El presente trabajo tiene como objetivo analizar el rol indispensable que ejerce el profesional QF en el laboratorio de CC, específicamente en la evaluación técnica de los parámetros fisicoquímicos críticos de materias primas en formas farmacéuticas solidas. Para ello se busca estandarizar como la experiencia profesional y la aplicación rigurosa de las metodologías analíticas influyen en la detección oportuna de variabilidades en los insumos, disminuyendo así el riesgo de errores en la uniformidad de contenido, estabilidad, disolución y otros atributos de calidad del producto terminado. A través de esta investigación se busca fundamentar que la experiencia del profesional QF es un factor clave para transformar los requisitos normativos en una garantía científica de calidad, asegurando que la manufactura de sólidos se sustente en una evaluación fisicoquímica completa y en la integridad inequívoca de los datos generados.

2. INFORMACIÓN DEL LUGAR DONDE SE DESARROLLO LA ACTIVIDAD

- Institución donde se desarrolló la actividad:
  - Nombre completo: CORPORACIÓN MEDIFARMA S.A
- Periodo de duración de la actividad:
  - Fecha: Enero 2024 – Octubre 2024 / Agosto 2025 – Noviembre 2025 (Ver ANEXO 1 y 2)
- Finalidad y objetivos de la entidad:
  - Misión:
    - ✓ Ser expertos en construir marcas y desarrollar personas, líderes en la industria farmacéutica, basados en principios éticos.
  - Visión:
    - ✓ MEDIFARMA S.A. será reconocida como una empresa internacional de referencia en la industria farmacéutica, capaz de atender los requerimientos terapéuticos de los sectores más

amplios de la población. Los principios de respeto por las personas, trabajadores y accionistas nos permitirán maximizar nuestra retribución no sólo hacia ellos sino también al país y al medio ambiente.

- Principales objetivos:
  - ✓ Cumplir con buenas prácticas de manufactura y los estándares internacionales necesarios para el desarrollo de medicamentos y productos innovadores.
  - ✓ Mantener la mejora continua en la calidad de sus productos y continuar implementando nuevas tecnologías para la optimización de los procesos de producción.
- Razón social:
  - ✓ Medifarma S.A
- Dirección postal:
  - ✓ Jr. Ecuador 787 Lima - Perú
- Correo electrónico del profesional a cargo:
  - ✓ Responsable: Amy Beteta, Jefe de Control de Calidad.
  - ✓ Correo electrónico: abetetta@hersil.com.pe

3. DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

3.1. Organización de la actividad

El área donde se desarrolló la actividad es liderada por la jefa de Control de Calidad, la cual supervisa a los jefes de cada área en específico: materia prima, producto terminado, estabilidades y validaciones. A la vez cada jefe de área supervisa a los analistas. (Ver Figura N° 1)

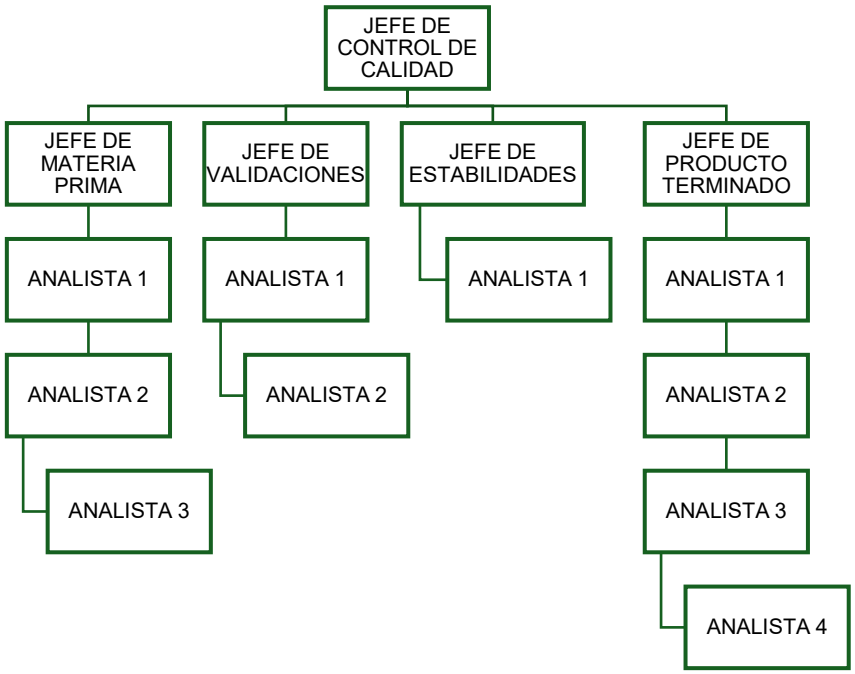

FIGURA N°1. Diagrama de la organización del área de control de calidad del laboratorio.

Fuente: Elaboración propia.

3.2. Descripción de la actividad

Como analista fisicoquímico me desarrollé en el área específica de materia prima y en el flujo que se maneja para su análisis (Ver Figura N° 2). Así mismo, cumplí con otras funciones asignadas, tales como:

- Análisis de materias primas, productos en proceso y/o producto terminado siguiendo las técnicas vigentes, de acuerdo con el programa establecido.
- Uso y manejo de equipos de laboratorio, tales como Espectrofotómetro UV-VIS, IR, Cromatógrafo de gases, Polarímetro, Refractómetro, etc.
- Participación en el programa de calibraciones y calificaciones y/o mantenimiento de los equipos y materiales de laboratorio.
- Elaboración y actualización de los documentos de calidad del área correspondiente.

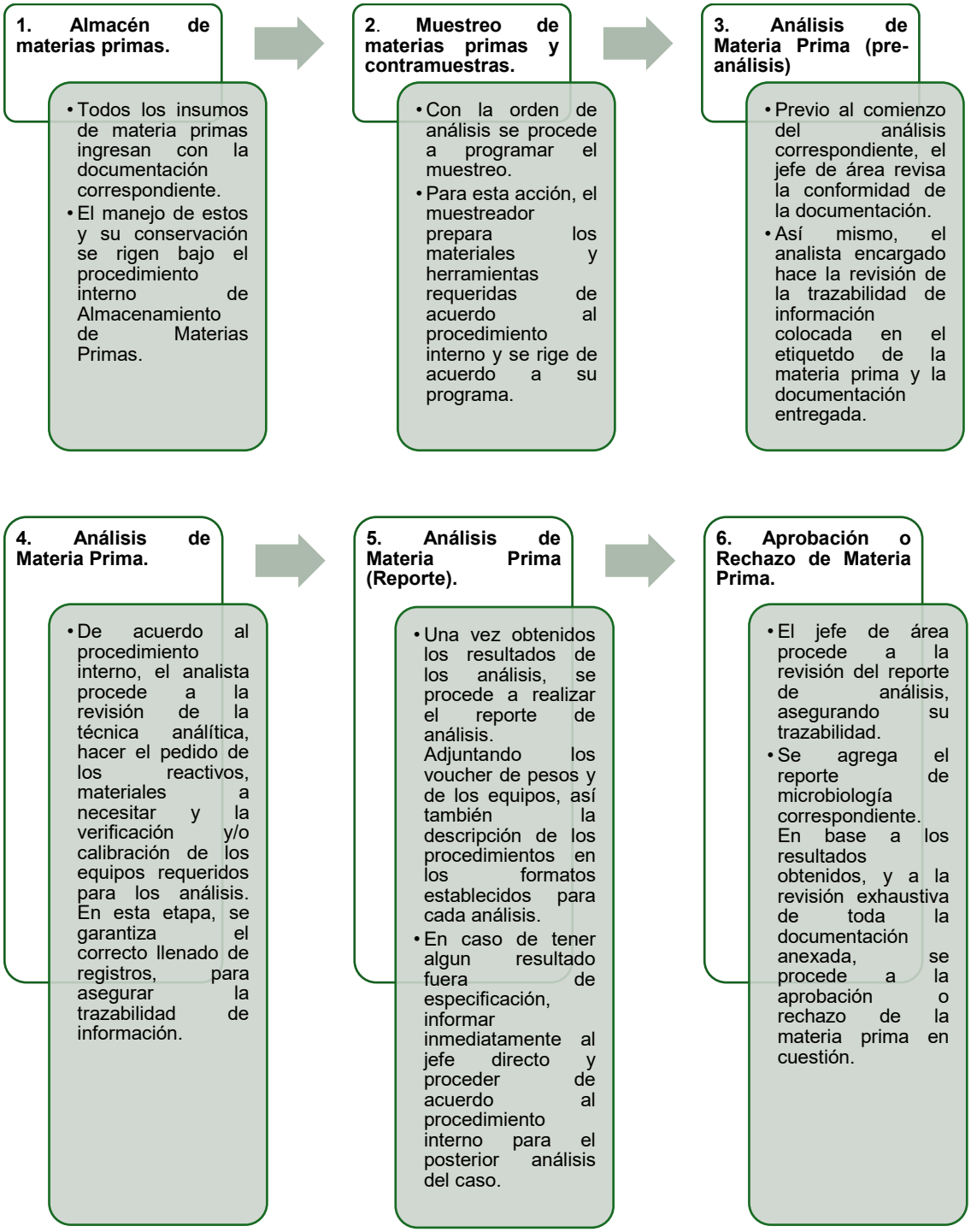

FIGURA N°2. Diagrama de flujo de análisis de materias primas en el laboratorio.

Fuente: Elaboración Propia.

3.3. Problemática

Durante la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, las materias primas no son componentes estáticos. Cada lote de principio activo y excipientes posee una firma fisicoquímica única. Una variación en los parámetros fisicoquímicos críticos es una de las fuentes principales de fallos en los atributos críticos de calidad del producto terminado[18].

El problema central radica en que muchos procesos de fabricación son validados con lotes de materias primas que cumplen las especificaciones farmacopeicas básicas, pero que no consideran parámetros funcionales avanzados. Por ejemplo, 2 lores de celulosa microcristalina pueden cumplir con la descripción de la USP, pero presentar diferentes distribuciones de tamaño de partícula o grados de porosidad, afectando directamente la compresibilidad y el tiempo desintegración[19].

Investigaciones recientes demostraron que la variabilidad de la morfología del cristal y el área superficial del principio activo impacta drásticamente en la cinética de disolución, lo que podría comprometer la biodisponibilidad del farmaco[20]. Dentro de la experiencia profesional, esto se traduce en desviaciones de procesos, reprocesos o, en el peor de los casos, el rechazo de lotes completos.

Una falta de correlación establecida entre los parámetros fisicoquímicos críticos (como la densidad aparente, contenido de humedad o flujo) y el rendimiento en la tableteadora genera una brecha en el control de calidad preventivo. Según los lineamientos de la guía ICH Q8, es imperativo identificar como los parámetros de proceso debes ajustarse para compensar la variabilidad inherente de los insumos[21, 22].

Históricamente, el control de calidad de las materias primas en la industria farmacéutica se ha basado en el cumplimiento de monografías farmacopeicas (USP, IP, BP). Sin embargo, existe una problemática critica; los estándares farmacopeicas suelen centrarse en la identidad, pureza y valoración, pero frecuentemente se obvian propiedades funcionales mecánicas[23]. Esta limitación podría generar que lotes de materia prima que “aprueban” todas las pruebas de laboratorio fallen catastróficamente durante la compresión directa o la granulación húmeda.

Los excipientes representan a menudo más del 90% del volumen de una forma sólida. La variabilidad en los parámetros fisicoquímicos críticos de la materia prima, como la morfología de la partícula, el área superficial especifica y la porosidad, dicta el comportamiento reológico del lecho de polvo[24]. Durante la fabricación de tabletas, una variación mínima en la distribución de tamaño de partícula del diluente puede alterar la uniformidad de contenido y la dureza de la tableta, derivando en problemas de laminación o desprendimiento[25].

Investigaciones recientes mediante el uso de tecnología analítica de procesos han demostrado que incluso el contenido de humedad residual en excipientes como la lactosa monohidratada o el almidón actúa como un plastificante, si este no es controlado de manera rigurosa, el impacto en la estabilidad química del principio activo y en la velocidad de disolución puede ser irreversible[26].

La problemática podría agravarse al considerar la interacción principio activo – excipiente. La energía superficial y la carga electrostática de las partículas influyen en la segregación durante el mezclado. Si el principio activo presenta una tendencia a la aglomeración debido a una cristalinidad variable, la forma solida final podría presentar una disolución errática, afectando directamente en el perfil farmacocinético del paciente[27, 28].

Desde el punto de vista de la experiencia profesional, la falta de modelos predictivos que vinculen estos parámetros fisicoquímicos con los parámetros de operación de la maquinaria (fuerza de precompresión, velocidad de torreta) obliga a las plantas de producción a operar bajo un esquema de ensayo y error, lo que incremente los costos de baja calidad y pone en riesgo la trazabilidad del proceso[29, 30, 31].

Entonces, ¿Cuáles son los parámetros fisicoquímicos críticos de las materias primas utilizadas en la producción de formas farmacéuticas sólidas orales que impactan directa o indirectamente en la calidad del producto final?

3.4. Objetivos de la actividad

Objetivo principal

Evaluar los parámetros fisicoquímicos de las materias primas empleadas en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, con el fin de determinar su influencia en la calidad y conformidad del

producto terminado dentro del contexto de la experiencia profesional.

Objetivos secundarios

a. Describir las principales materias primas utilizadas en las formas farmacéuticas solidas orales.
b. Identificar los parámetros fisicoquímicos críticos de mayor incidencia en la variabilidad de los resultados obtenidos.
c. Analizar el impacto de la variabilidad de dichos parámetros en los atributos de calidad críticos del producto terminado.

3.5. Marco Teórico

Control de Calidad de Materias Primas

La normativa define al Control de Calidad, según la ICH (Conferencia Internacional de investigación) como el fin de comprobar o probar que se cumplen las especificaciones[21]. Así mismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo describe como una serie de medidas tomadas, que incluyen el establecimiento de especificaciones, muestreo, análisis e informe de análisis, de manera que se asegure que las materias primas, productos intermedios, materiales de envase y productos farmacéuticos terminados cumplan con las especificaciones establecidas para identidad, contenido, pureza y otras características.[1]

Formas Farmacéuticas Sólidas Orales (FFSO)

Son preparaciones en donde tanto los principios activos (PA) y los excipientes se encuentran en estado sólido, los cuales son diseñados para facilitar la dosificación y entrega del medicamento al paciente. Este tipo de forma farmacéutica posee mayor estabilidad química y física, si lo comparamos, por ejemplo, con las formas farmacéuticas líquidas[32]

Tenemos que las formas farmacéuticas sólidas más comunes son:

- **Tabletas:** Formas sólidas preparadas por compresión que contienen sustancias medicinales con o sin diluyentes.

- **Cápsulas:** Unidades sólidas en las que el principio activo y los excipientes están encerrados en un contenedor o cubierta (dura o blanda), generalmente de gelatina.
- **Polvos y gránulos:** Mezclas de partículas sólidas finamente divididas o agregados de partículas más pequeñas destinados al uso interno o externo.

Materias Primas en FFSO

La formulación de una forma farmacéutica solida es un proceso de optimización donde el principio activo se combina con una lista de excipientes para garantizas no solo la entrega del fármaco, sino también su procesabilidad industrial[42].

Se deben de tomar en consideración algunas características a tomar en cuenta para la elección de las materias primas:

- Fácil de fabricar a diferentes escalas de producción.
- Estable física y químicamente, aún en condiciones de almacenamiento adversas.
- Aceptable globalmente para los pacientes y los proveedores de servicios de salud.
- Suministra el principio activo al sitio de acción a una velocidad óptima.
- Se fábrica de manera económica y reproducible, utilizando equipo de manufactura común.
- Contiene pocos excipientes y estos están registrados en las farmacopeas y los venden diferentes proveedores.
- Los excipientes sólo se incluyen para un propósito específico.

Así mismo, es de vital importancia el conocimiento de propiedades físicas y químicas tanto del principio activo como de los excipientes que se usarán.[33]

- **Principio activo:** Es el componente terapéuticamente activo. Su desempeño en formas solidas depende críticamente de su polimorfismo, cristalinidad y tamaño de partícula. Estos parámetros

determinan la velocidad de disolución y la estabilidad química bajo condiciones de compresion[11].

- **Diluentes:** La función principal es incrementar el volumen de la unidad de dosificación para permitir una manipulación precisa, especialmente cuando la dosis de principio activo es muy baja[34].
- **Aglutinantes:** Son sustancias que promueven la cohesión de las partículas de polvo permitiendo la formación de gránulos y asegurando que la tableta mantenga su integridad estructural luego de la compresión[35].
- **Desintegrantes:** Aseguran que, el producto terminado, al entrar en contacto con los fluidos gastrointestinales, la forma solida se rompa en fragmentos más pequeños facilitando la liberación y posterior disolución del principio activo[36].
- **Lubricantes:** Reducen la fricción entre la tableta y las paredes de la matriz durante la eyección. Un exceso puede impermeabilizar la tableta y retrasar la disolucion[37].
- **Glidantes:** Mejora la fluides del polvo reduciendo la fricción interparticular[37].
- **Antiadherentes:** Previenen que el polvo se pegue a las caras de los punzones durante la compresión[38].
- **OTROS (recubrimientos y estabilizantes):** Es formas solidas más avanzadas, se utilizan polímeros de recubiertos para modificar la liberación o proteger al principio activo de la degradación por la luz o humedad[39].

Estabilidad de Materias primas

Se debe asegurar que la MP conserve sus características de acuerdo a sus especificaciones farmacopeicas desde que es recibida hasta que se utiliza en producción.

- **Directrices ICH Q1A:** Se establecen protocolos para estudios de estabilidad a largo plazo y acelerada. Durante estos ensayos se evalúan factores ambientales (temperatura, humedad) que podrían

degradar al fármaco, lo que permitiría establecer periodos de reanálisis y condiciones de almacenamiento especifica.[40,41]

- **Productos de degradación:** El análisis de estabilidad permite identificar impurezas que pueden generarse a lo largo del tiempo, las cuales podrían generar toxicidad o ineficacia del producto final.[41]

Parámetros Fisicoquímicos Críticos

Para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, los parámetros críticos fisicoquímicos se definen como aquellas propiedades físicas o químicas de las MP (PA y excipientes) que deben encontrarse dentro un rango o limite apropiado para asegurar que el PT posea la calidad, seguridad y eficacia pretendida. Estos parámetros están intrínsecamente unidos a los atributos críticos de calidad del producto final[21].

En el caso específico de excipientes de alta funcionalidad como la celulosa microcristalina (Avicel PH-200), una variación en sus propiedades fisicoquímicas puede alterar en gran medida el desempeño del proceso de manufactura, específicamente en técnicas de compresión directa. Parámetros como el tamaño de partícula (granulometría), la densidad y el contenido de humedad no son simples pruebas de control si no variables que impactan directamente en la uniformidad de masa, dureza y el tiempo de desintegración de la tableta[42].

Desde el punto de vista del análisis de riesgos, un parámetro se considera crítico cuando su desviación fuera del límite especificado incrementa la probabilidad de obtener un lote fuera de especificación, afectando la biodisponibilidad del fármaco o la estabilidad física de la forma sólida[43].

Mas allá de la granulometría convencional, la morfología de la partícula y el área superficial especifica surgen como parámetros

críticos que podrían resultar ser determinantes en la cinética de la disolución y la capacidad de mezcla. Una variación en la cristalinidad del principio activo podría alterar la energía superficial, modificando las fuerzas de cohesión y adhesión entre el fármaco y los excipientes. Este fenómeno es particularmente relevante para limitar la superficie de contacto con el medio acuoso, comprometiendo la tasa de disolución in vitro y, por ende, la eficacia terapéutica del producto terminado[44,45].

De igual manera, el comportamiento reológico del lecho de polvo, el cual es evaluado a través de parámetros como la densidad aparente, densidad compactada e índices de flujo (índice de Carr y relación de Hausner), define la procesabilidad en la tableteadora de alta velocidad. Una baja fluidez de la mezcla, producto de una distribución de tamaño de partícula heterogénea o de una carga electrostática excesiva, provoca un llenado irregular de las matrices. Esto se podría traducir en problemas de variabilidad de peso y fluctuaciones en el contenido de uniformidad, lo que obligaría a realizar paradas de línea y ajustes constantes a la fuerza de compresión incrementando los riesgos de inestabilidad física del comprimido durante su vida útil[46,47].

De igual manera a través de las guías ICH Q3D e ICH M7 se nos introduce un enfoque del riesgo de evaluar impurezas elementales (As, Cd, Hg, Pb). Se deben de utilizar técnicas de alta sensibilidad como el Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente (ICP-MS) para asegurar que estos elementos no superen la Exposición Diaria Permitida (PDE), lo que evita el riesgo carcinogénico en los pacientes[48,49].

Atributos Críticos de Calidad

Estas son las propiedades o características fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas que deben situarse dentro de un límite, rango o distribución adecuada para asegurar la calidad deseada del PT. Mientras que los parámetros se refieren al proceso o a los insumos,

los atributos críticos de calidad se centran en el producto final y su impacto en la seguridad y eficacia para el paciente[21].

En la manufactura de formas farmacéuticas sólidas, los atributos críticos de calidad suelen incluir la uniformidad de contenido, velocidad de disolución, tiempo de desintegración y la dureza[50]. Estos atributos son el resultado directo de la interacción entre las variables de proceso y los parámatelos fisicoquímicos de las MP. Por ejemplo, una variación en el parámetro de perdida por secado del Avicel PH-200 puede comprometer la dureza o generar defectos críticos como el laminado (capping), afectando la integridad física del medicamento[51].

La correcta identificación de los atributos críticos de calidad es el primer paso durante el desarrollo de un producto bajo el esquema de la guía ICH Q8, ya que permite establecer la estrategia de control necesaria para mitigar los riesgos identificados a lo largo del análisis de la experiencia profesional en planta[21].

3.6. Metodología

Esta metodología sigue un enfoque cualitativo y descriptivo, basándose en la experiencia profesional adquirida en el análisis de materias primas y productos terminados. (Ver Figura N°3). Este diseño nos permitirá transformar datos empíricos acumulados durante el ejercicio profesional en un modelo de evaluación de riesgos analíticos que se deben tomar en cuenta a lo largo del proceso de producción. Se utiliza para identificar patrones de comportamiento de los materiales, por ejemplo, como una tendencia al límite superior en el contenido de humedad de un excipiente, aunque este dentro de la especificación, correlaciona con fallos históricos de estabilidad, estableciendo así, una base de lecciones aprendidas que fortalecen el control preventivo bajo el marco de la mejora continua.

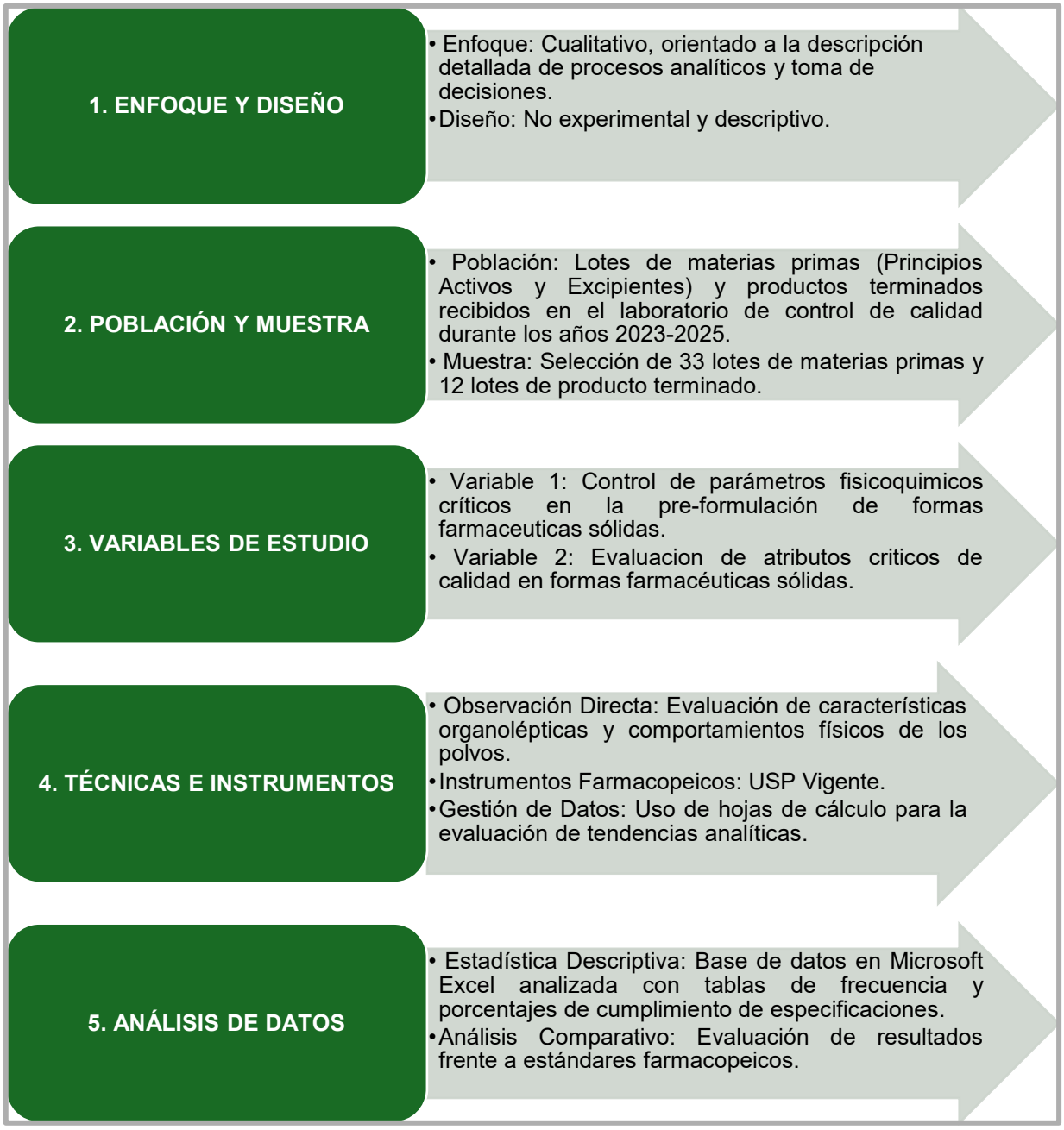

FIGURA N°3. Diagrama de la metodología empleada en el estudio.

Fuente: Elaboración propia

Procedimiento metodológico

Recolección y clasificación de información

Durante esta etapa, se seleccionará la información histórica del periodo de experiencia profesional (2023-2025),

1. Auditoria de registros: Se revisaron los registros de ingreso de materias primas y los certificados de análisis que son emitidos por los proveedores. De ello, se hizo la selección de 33 lotes de materias primas.

   Así mismo, se hizo la revisión de protocolos de análisis y se escogieron 12 lotes de productos terminados elaborados con los lotes de materias primas clasificadas para el presente trabajo.
2. Criterio de inclusión para la Muestra: La selección de materias primas se hizo basándonos en 3 criterios:
   a. Impacto Terapéutico: Materias primas y productos terminados que reviertan importancia en su función terapéutica.
   b. Norma Técnica: Materias primas y productos terminados seleccionados que basen sus análisis fisicoquímicos en la farmacopea americana vigente (USP)
   c. Desviación de calidad: Lotes de materias primas y productos terminados que presenten variabilidad o se observe una tendencia inusual en sus resultados.

Análisis técnico

1. Verificación de datos: Para cada lote seleccionado, se utilizó el protocolo de análisis de cada uno de ellos y se contrastó con la edición actual de la USP en la que está basada. (Ver ANEXO 3 y 4)
2. Revisión de reportes de análisis: Inspección de la correcta realización de pruebas de análisis correspondientes a la farmacopea correspondiente y del cumplimiento de sus especificaciones.
3. Revisión de registro y documentación de calidad de los equipos utilizados en el análisis: Se hizo la trazabilidad de los registros y que los equipos utilizados hayan contado con las calibraciones, verificaciones y calificaciones vigentes al momento de haber realizado los análisis de los lotes elegidos en la recopilación de datos.

4. Se identificaron los parámetros fisicoquímicos críticos correspondientes a cada materia prima que afectan directamente en el producto terminado.
5. Se identificaron los atributos críticos de calidad a tomar en cuenta para cada producto terminado y que estrechamente relacionada con la materia prima utilizada en su elaboración.

Procesamiento y Análisis de datos

1. Tabulación: Toda la información obtenida se trasladará a una base de datos en Microsoft Excel.
2. Análisis estadístico: Elaboración de gráficos de datos, cálculos de porcentajes de incidencia y observación de tendencias de datos.
3. Normatividad aplicada: Se compararon los resultados obtenidos frente a los rangos establecidos en las especificaciones de la farmacopea americana (USP) para validar la calidad de cada materia prima y los productos terminados. Así mismo, se hizo el contraste de los resultados de las pruebas analíticas de los lotes de productos terminados directamente relacionados con las materias implicadas en su elaboración.

3.7. RESULTADOS

Los resultados podrían demostrar que, a pesar de emplear materias primas de un mismo fabricante, persistió una variabilidad intrínseca lote a lote en parámetros como densidad y humedad.

Evaluación de parámetros fisicoquímicos críticos en materias primas.

- **IBUPROFENO**

FABRICANTE		
LOTES 2023	LOTES 2024	LOTES 2025
IOL CHEMICAL AND PHARMACEUTICALS	IOL CHEMICAL AND PHARMACEUTICALS	IOL CHEMICAL AND PHARMACEUTICALS

Tabla N°1. Fabricante de lotes de Ibuprofeno.

Fuente: Elaboración propia.

- **Valoración:** En esta prueba se determina el porcentaje del fármaco real en la MP, se observa una valoración del 100% lo que asegura que, al pesar la mezcla, la dosis final de la tableta sea exacta.



FIGURA N°4. Valoración de Ibuprofeno.

Fuente: Elaboración propia

- **Pureza cromatográfica:** Evalúa las sustancias relacionadas o degradantes: los niveles bajos (dentro de los rangos establecidos) garantizan la estabilidad química y seguridad del paciente.

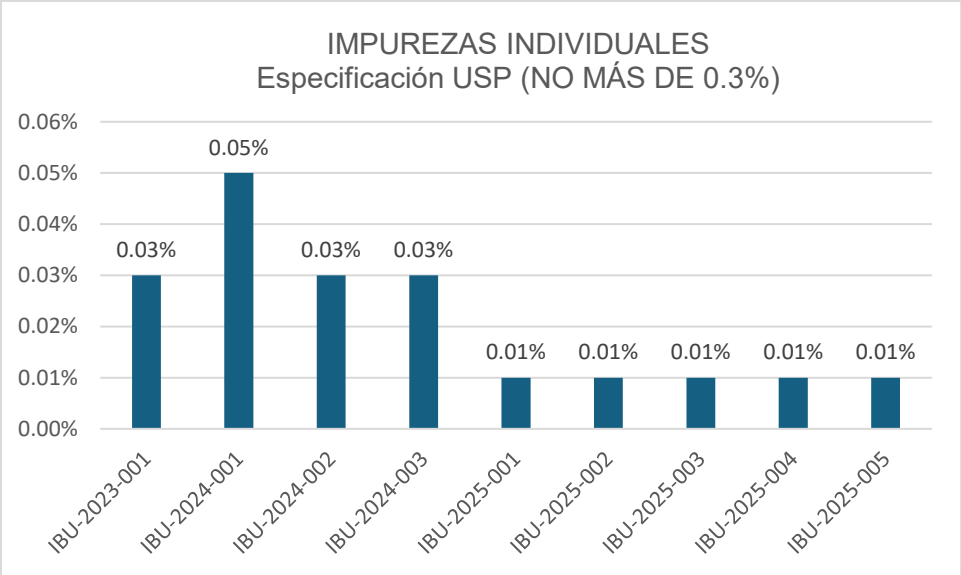

FIGURA N°5. Impurezas individuales de Ibuprofeno.

Fuente: Elaboración propia.

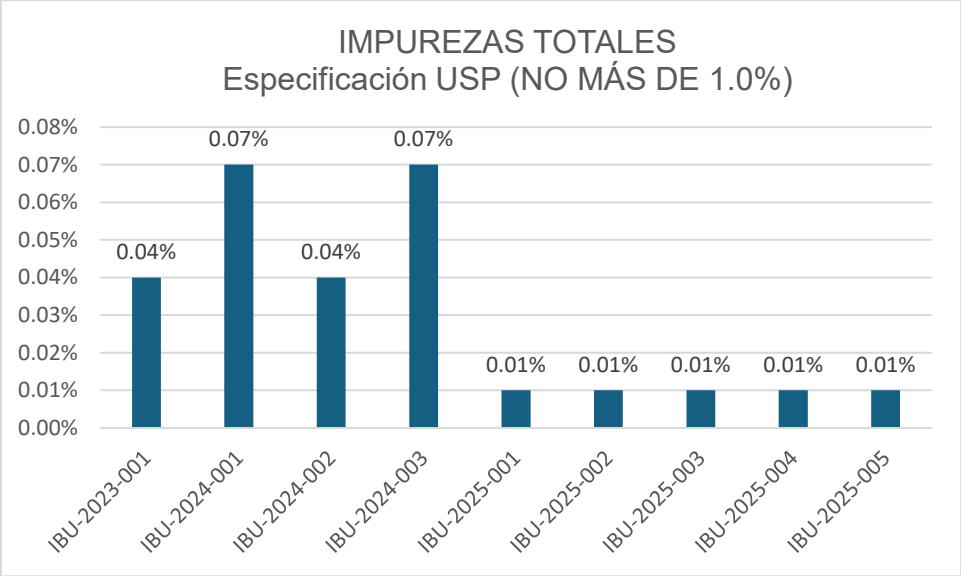

FIGURA N°6. Impurezas totales de Ibuprofeno.

Fuente: Elaboración propia.

- **Determinación de agua:** Los valores obtenidos se encuentran dentro los límites, lo que reduce la posibilidad de catalizar reacciones de degradación.

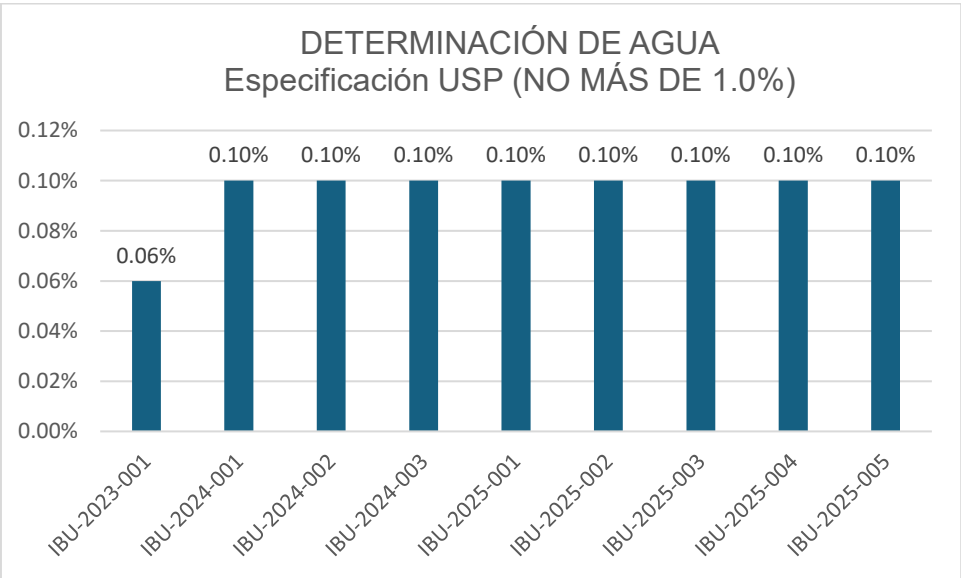

FIGURA N°7. Determinación de agua de Ibuprofeno.

Fuente: Elaboración propia.

- **Residuo de incineración:** Los datos observados nos aseguran que dichos residuos se encuentran dentro de los límites, lo que asegura una correcta medición de contaminantes inorgánicos.

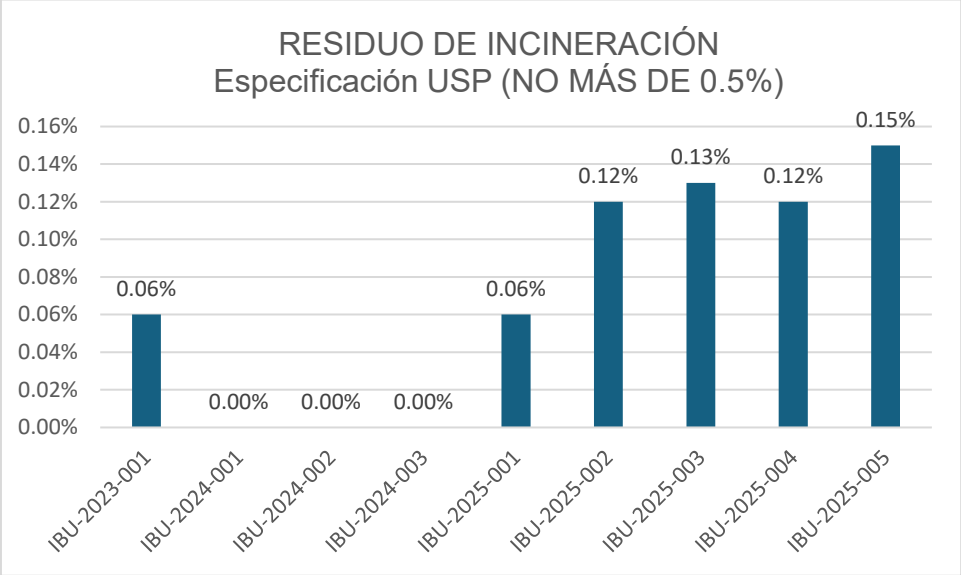

FIGURA N°8. Residuo de Incineración de Ibuprofeno.

Fuente: Elaboración propia.

- **Límite de compuesto relacionado C de ibuprofeno:** Esta es la impureza más vigilada del ibuprofeno. En todos los lotes este parámetro se observó excepcionalmente bajo (0.01%-0.05%) cumpliendo satisfactoriamente los límites de la USP.

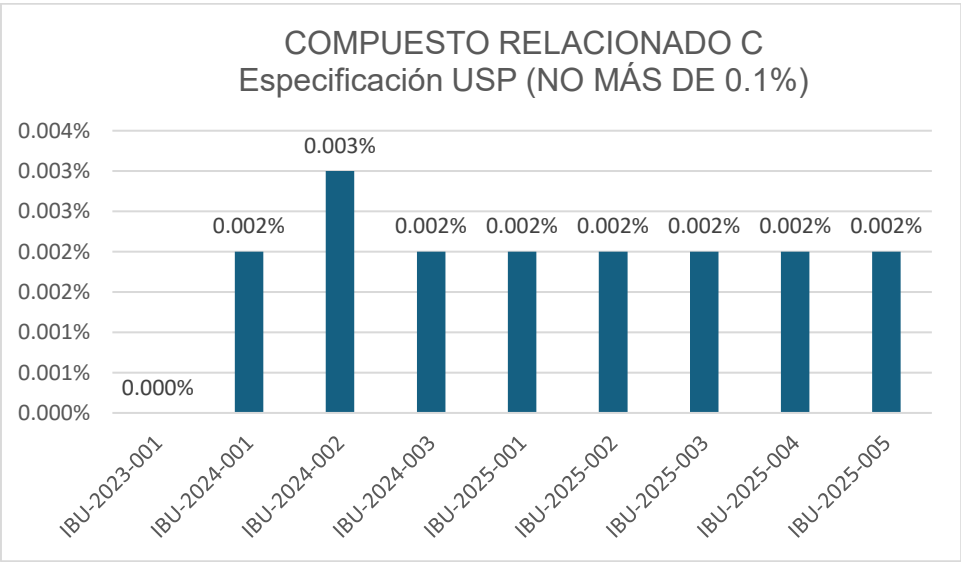

FIGURA N°9. Compuesto Relacionado C de Ibuprofeno.

Fuente: Elaboración propia.

- **CELULOSA MICROCRISTALINA (Avicel PH200 y PH102)**

FABRICANTE	
2024	2025
JRS PHARMA	JRS PHARMA

Tabla N°2. Fabricante de lotes de celulosa microcristalina (Avicel PH200 y PH102).

Fuente: Elaboración propia.

- **Tamaño de partícula:** El Avicel 200 tiene partículas más grandes lo que facilita el flujo por gravedad en la tolva. Especificación USP: Malla #38 (retiene máx. 5%); Malla #60 (retiene min. 10%); Malla #100 (retiene máx. 50%).

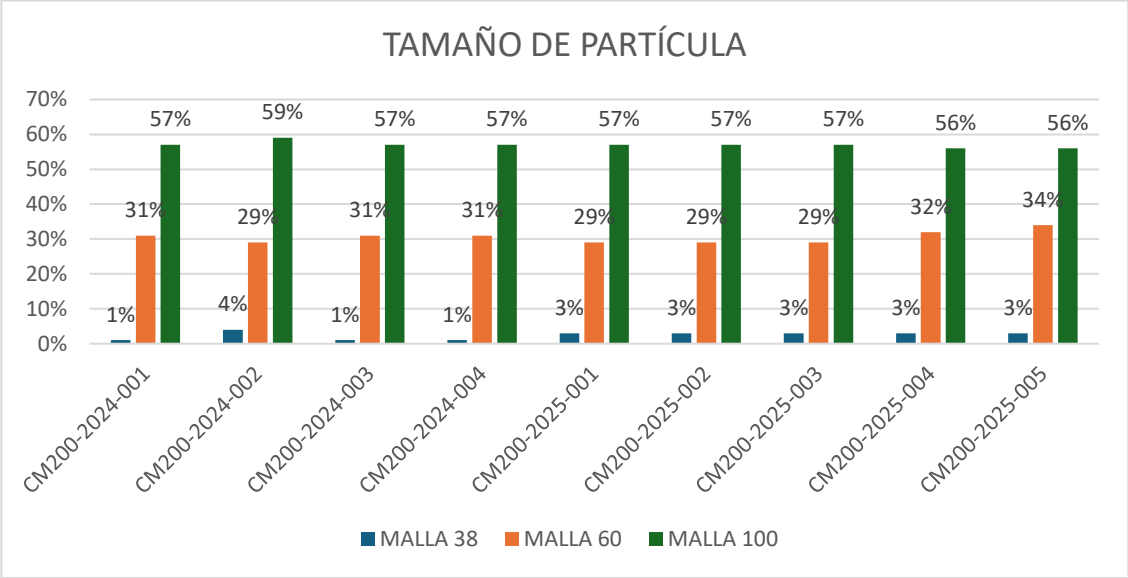

FIGURA N°10. Tamaño de Partícula de AVICEL 200.

Fuente: Elaboración propia.

- El Avicel 102 presenta partículas más finas lo que aumenta la superficie de contacto para poder crear puente de hidrogeno durante la compresión, mejorando la dureza. Especificación USP: Malla #60 (retiene máx. 8%); Malla #200 (retiene min. 45%); Malla #450 (retiene máx. 70%).

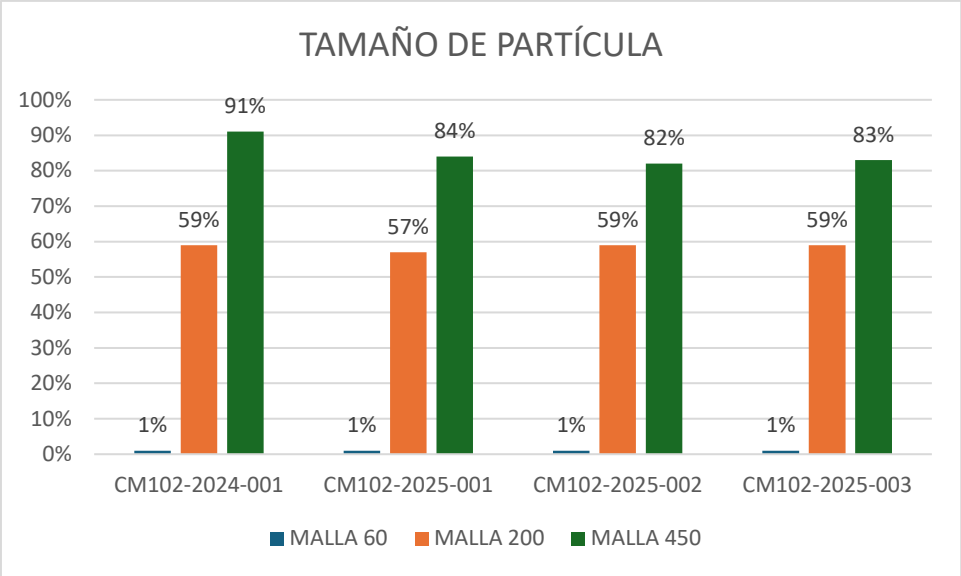

FIGURA N°11. Tamaño de Partícula de AVICEL 102.

Fuente: Elaboración propia.

- **Densidad aparente:** Esto influye en el llenado de la matriz de la tableta. Los valores constantes y dentro de los rangos denotados asegura que no haya variaciones bruscas de peso.
- **Conductividad:** Mide la presencia de iones solubles, los valores bajos obtenidos indican alta pureza del proceso de fabricación del excipiente.

- **ESTEARATO DE MAGNESIO**

FABRICANTE	
2024	2025
FACI ASIA PACIFIC PTE LTD	FACI ASIA PACIFIC PTE LTD

Tabla N°3. Fabricante de lotes de Estearato de Magnesio.

Fuente: Elaboración propia

- **Contenido de ácidos grasos:** El equilibrio entre ácido esteárico y el contenido total define la hidrofobicidad del lubricante. Una alta variación podría afectar la disolución del fármaco.

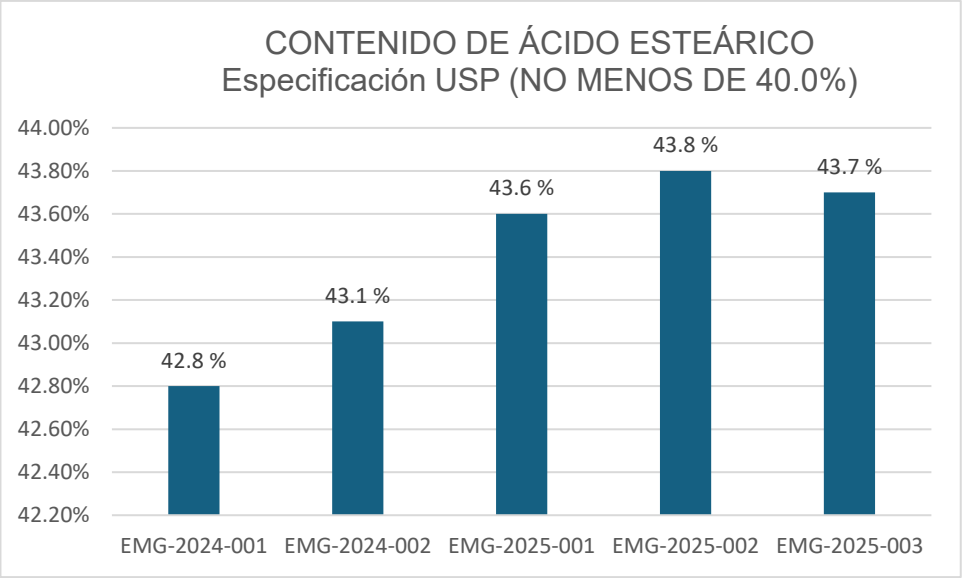

FIGURA N°12. Contenido de Ácido esteárico de Estearato de Magnesio.

Fuente: Elaboración propia.

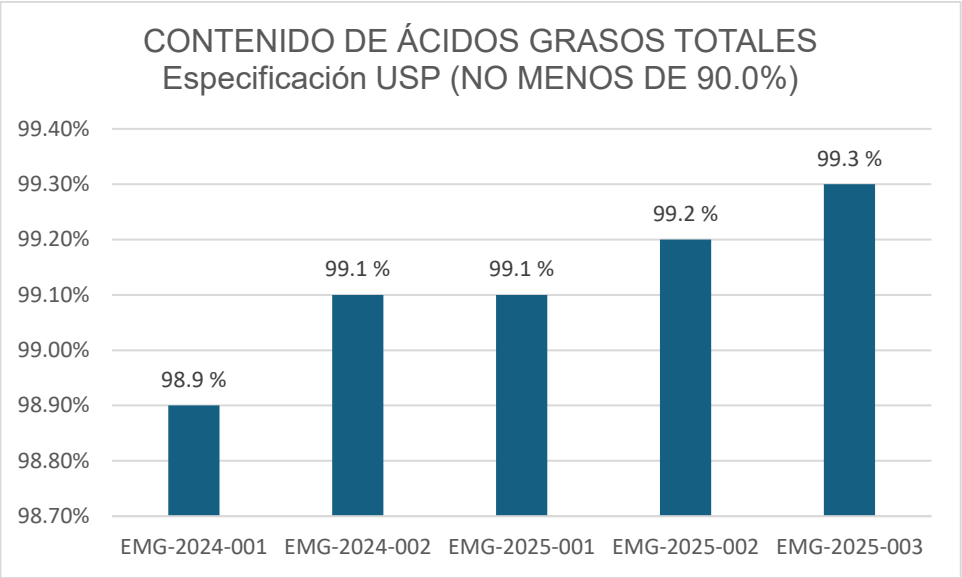

FIGURA N°13. Contenido de ácidos grasos totales de Estearato de Magnesio. (Ácido esteárico y ácido palmítico).

Fuente: Elaboración propia.

- **Pérdida por secado:** El agua que se presenta suele ser de agua de hidratación. Un exceso de esta podría generar

aglomeraciones del lubricante, provocando una mezcla no homogénea.

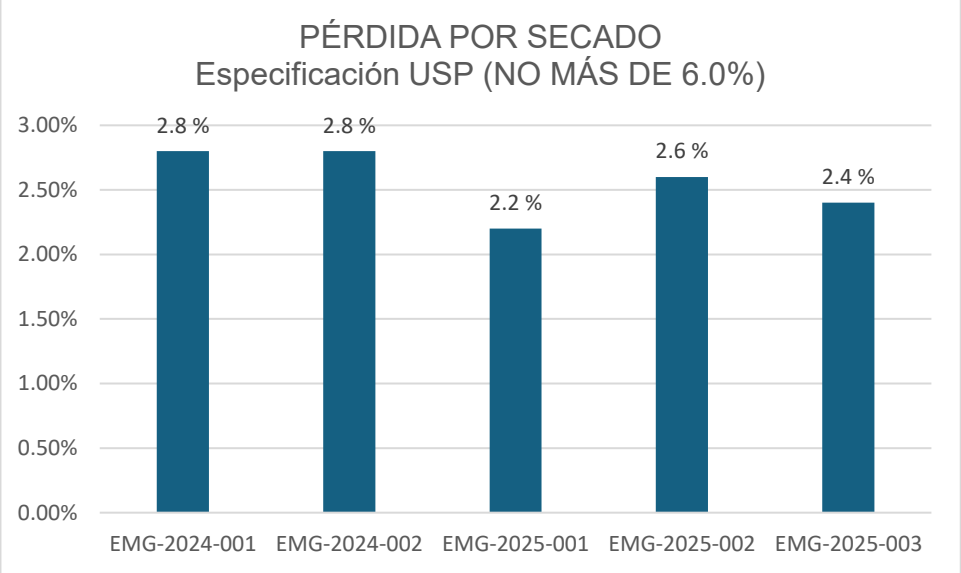

FIGURA N°14. Pérdida por secado de Estearato de magnesio. Fuente: Elaboración propia.

- **Acidez o alcalinidad:** Garantiza la estabilidad química de la mezcla, ya que un valor fuera de rango podría reaccionar con el API.

- **DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL**

FABRICANTE	
2024	2025
EVONIK INDUSTRIES	EVONIK INDUSTRIES

Tabla N° 4. Fabricante de lotes de Dióxido de Silicio Coloidal. Fuente: Elaboración propia.

- **pH:** El rango obtenido es característico de este compuesto y ayuda a verificar su identidad química.

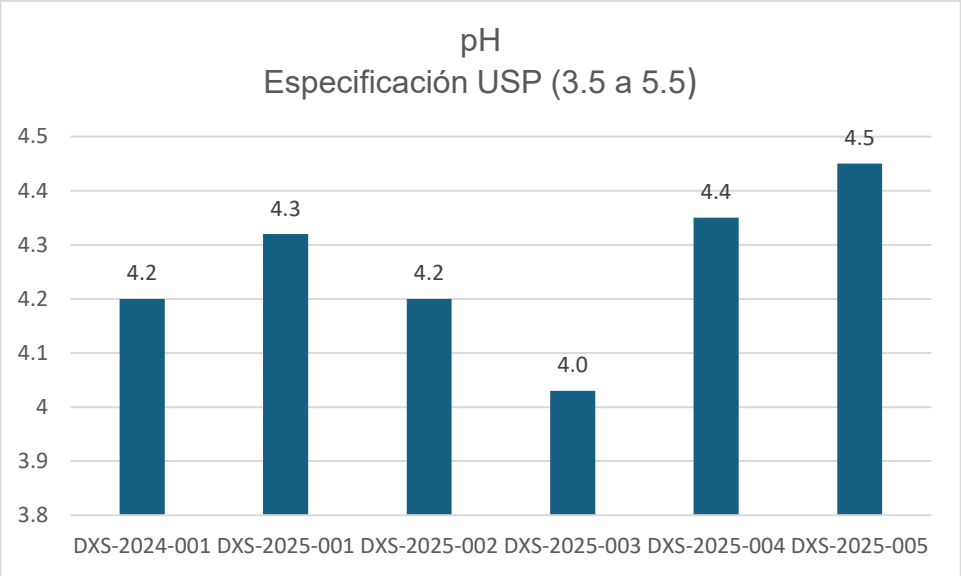

FIGURA N°15. pH de Dióxido de Silicio Coloidal.

Fuente: Elaboración propia.

- **Pérdida por secado:** Al ser un compuesto altamente higroscópico con partículas de ~15 nm controlar que la humedad sea baja es vital para que mantenga su capacidad de fluidez.

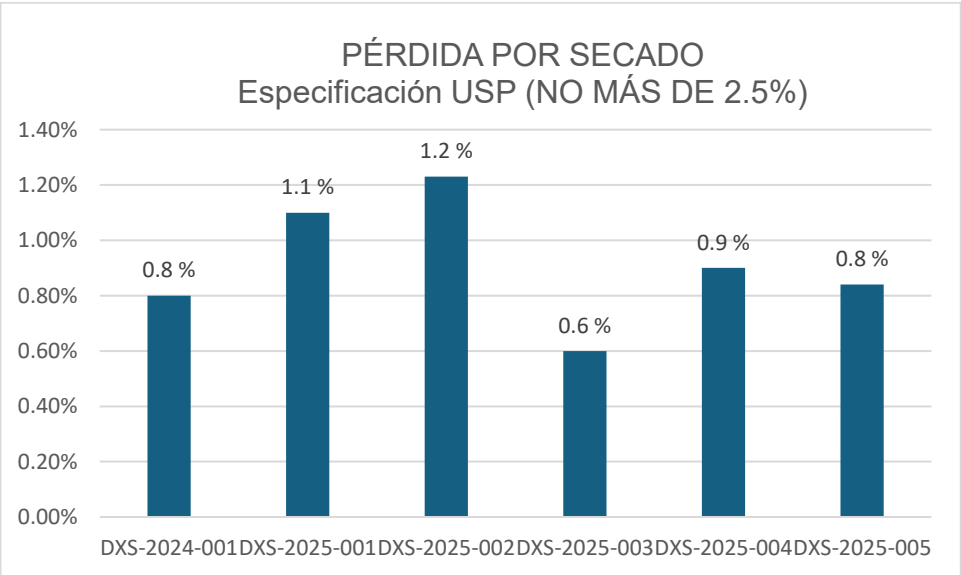

FIGURA N°16. Pérdida por secado de Dióxido de Silicio Coloidal.

Fuente: Elaboración propia.

- **Pérdida por incineración:** Mide la pureza del silicio, asegurando que no existan compuestos orgánicos volátiles residuales tras el proceso de síntesis.

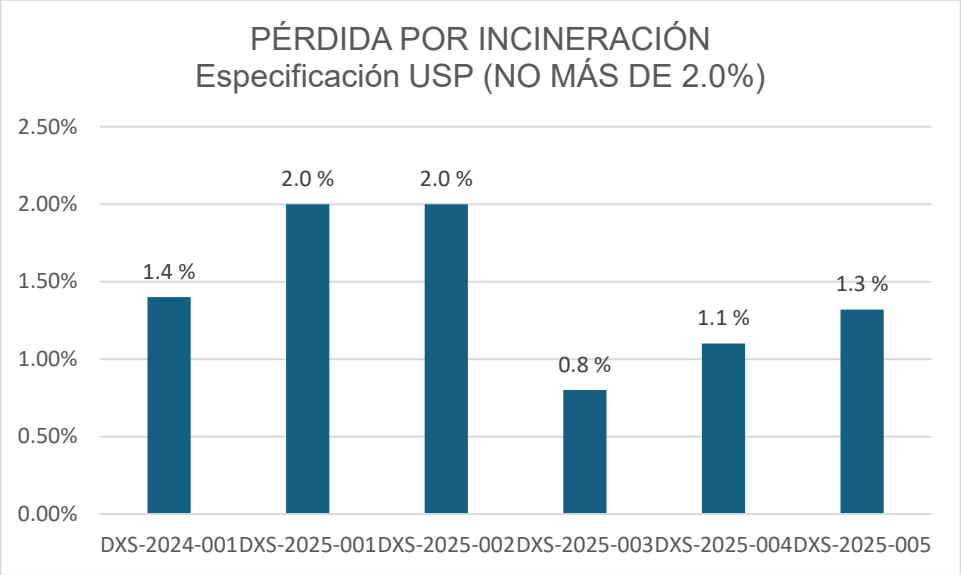

FIGURA N°17. Pérdida por Incineración de Dióxido de Silicio Coloidal.

Fuente: Elaboración propia.

Evaluación de atributos críticos de calidad en productos terminados

- **TABLETAS DE IBUPROFENO 200 MG**

  - **Valoración:** El resultado obtenido fue del 98% (196 mg/tab) en promedio. A pesar que en materia prima se reportó al 100% en el producto terminado este se redujo, pero aún se mantiene dentro del rango de la USP (95% - 105%). Gracias a esto confirmamos que la estabilidad química se ha mantenido.

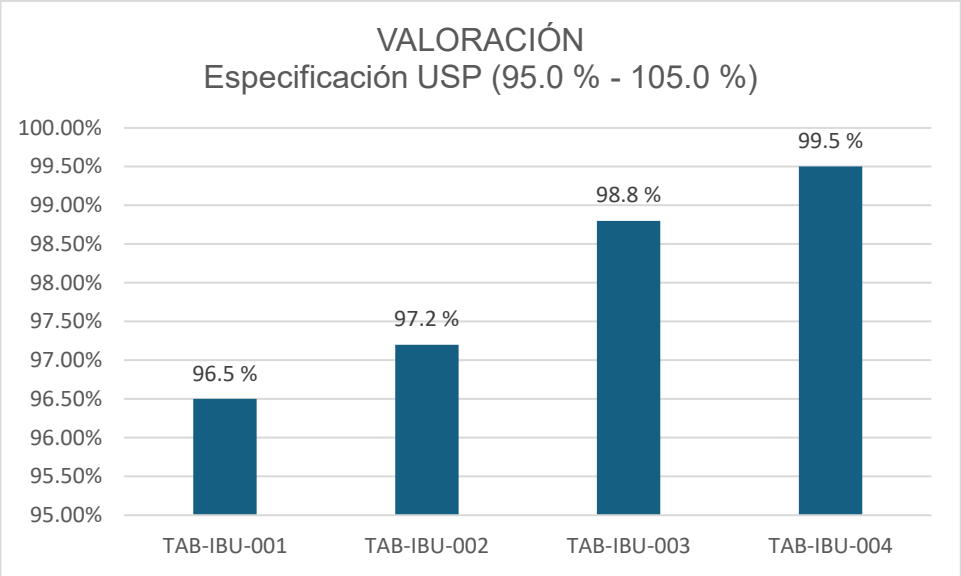

FIGURA N°18. Valoración de Tabletas de Ibuprofeno 200 mg.

Fuente: Elaboración propia.

- **Límite de Compuesto Relacionado C:** Se observó que las impurezas se encuentran en niveles de 0.0% a 0.026%. Esto responde al control estricto del compuesto relacionado C obtenido anteriormente. Niveles tan bajos aseguran que no hubo degradación significativa por factores como humedad, la cual pudo haber sido controlada por la determinación de agua en la materia prima.

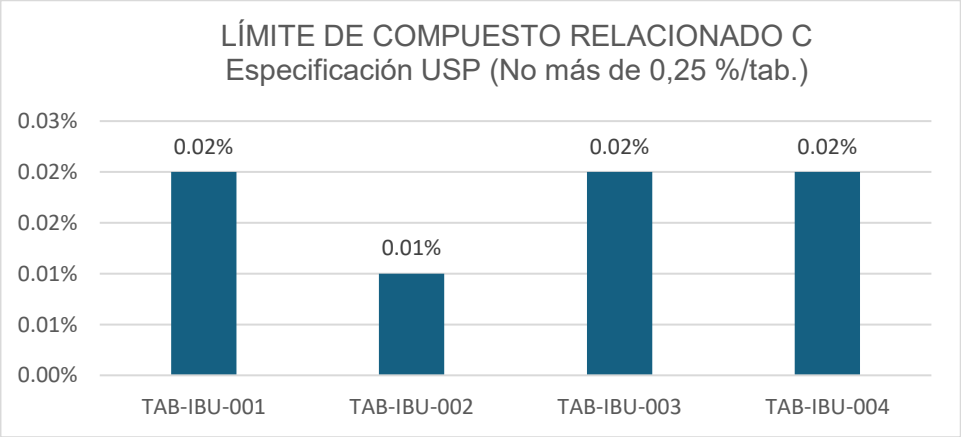

FIGURA N°18. Límite de Compuesto Relacionado C en Tabletas de Ibuprofeno 200 mg.

Fuente: Elaboración propia.

- **Disolución:** Se obtuvo un resultado de 86.7%. Este es un atributo de calidad crítico. El uso de estearato de magnesio con un contenido de ácidos grasos equilibrado y la celulosa microcristalina permitieron que, a pesar de la naturaleza hidrofóbica del ibuprofeno, la tableta se disgregue y el fármaco se liebre adecuadamente.

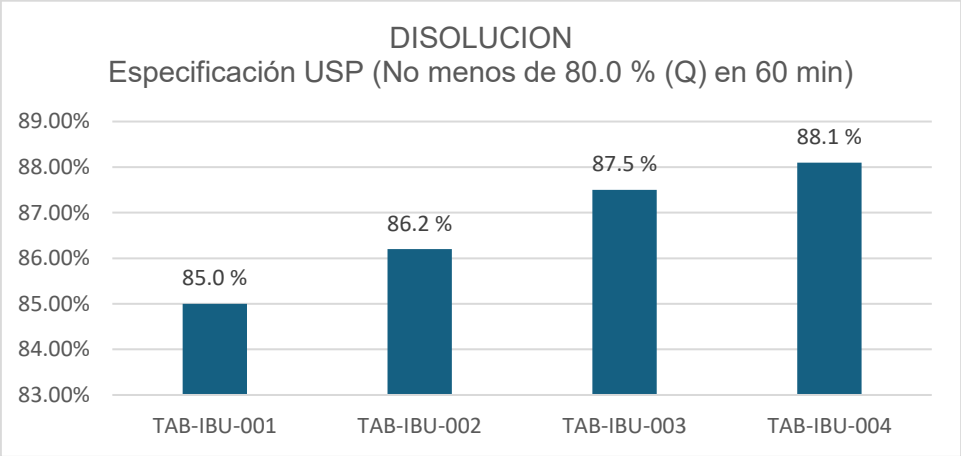

FIGURA N°19. Disolución de Tabletas de Ibuprofeno 200 mg.
Fuente: Elaboración propia.

- **TABLETAS DE LEVOCETIRIZINA 5 MG**
  - **Uniformidad de unidades de dosificación:** El valor de aceptación obtenido fue de 4.3% (límite ≤ 15.0%). Este éxito podría responder directamente a la distribución del tamaño de partícula del Avicel y a la densidad aparente. Si el flujo en la tolva es constante, el llenado de la matriz es uniforme, resultado en el valor tan bajo y seguro.

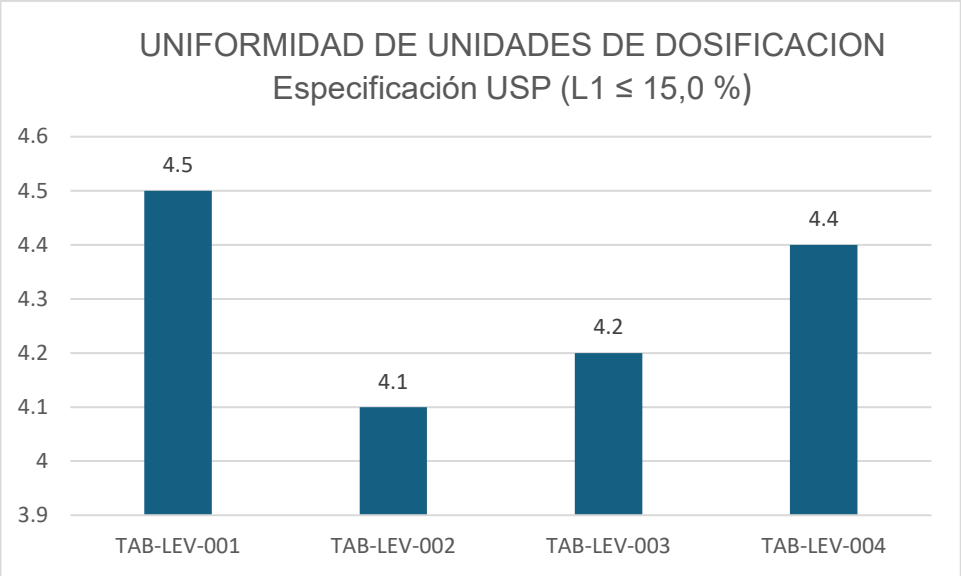

FIGURA N°20. Uniformidad de Unidades de Dosificación de Tabletas de Levocetirizina 5 mg.

Fuente: Elaboración propia.

- **Valoración:** El valor obtenido (4.97 mg) refleja una mezcla altamente homogénea, esto podría deberse a que el dióxido de silicio coloidal, al mantener baja su perdida por secado, permite que el polvo fluya sin aglomerarse, asegurando que cada tableta reciba la dosis exacta de 5 mg.

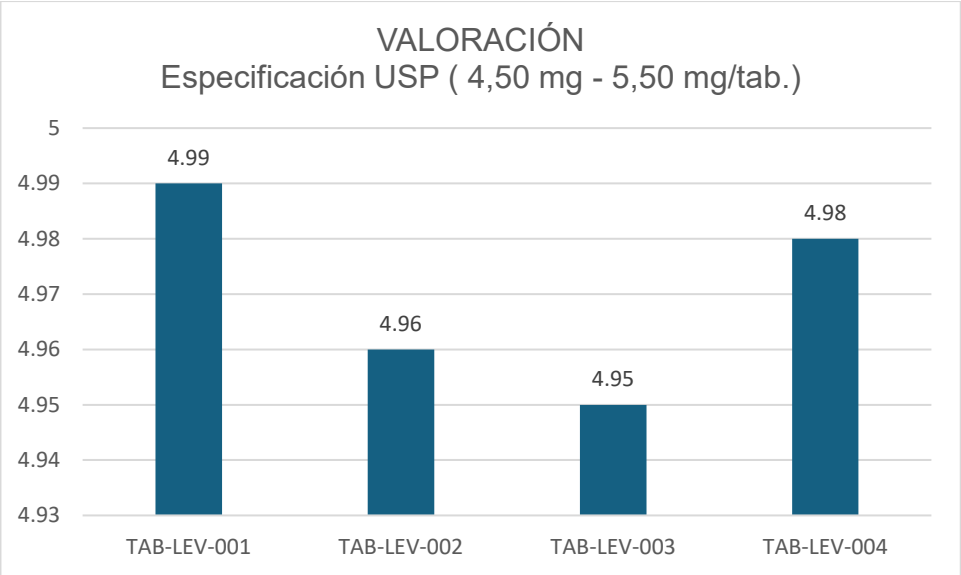

FIGURA N°21. Valoración de Tabletas de Levocetirizina 5 mg.

Fuente: Elaboración propia.

- **Impurezas Orgánicas Totales:** Se obtuvo que las impurezas totales fueron de 0.52% (límite ≤ 1.0%), esta estabilidad frente a la degradación se vio favorecida probablemente por el control de acidez/alcalinidad del estearato de magnesio, evitando reacciones con el principio activo.

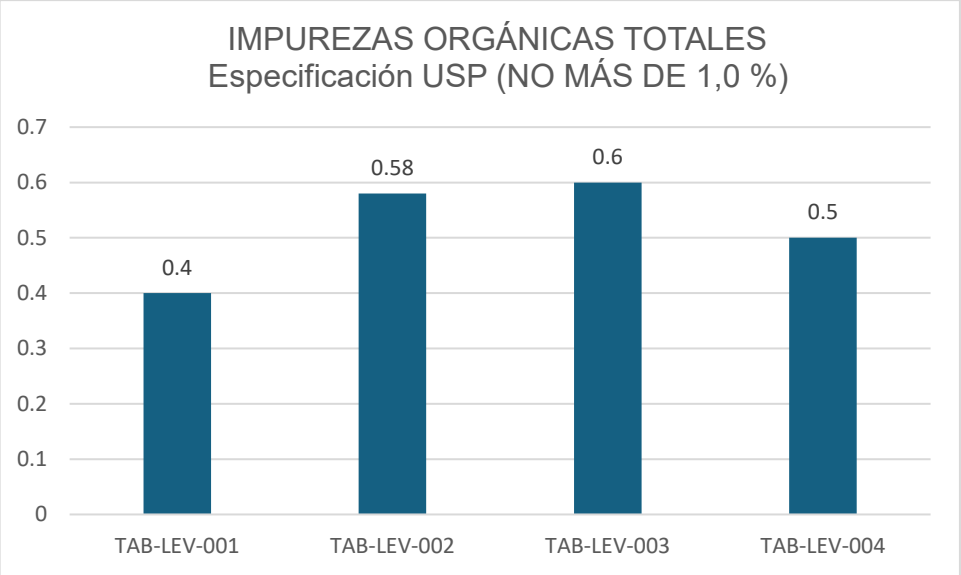

FIGURA N°22. Impurezas Orgánicas Totales de Tabletas de Levocetirizina 5 mg.
Fuente: Elaboración propia.

- **TABLETAS DE PARACETAMOL 500 MG**

  - **Peso promedio:** Se observó un valor de 573.4 mg (99.7% teórico), al igual que en la Levocetirizina, este atributo de calidad está ligado a las propiedades de flujo de los excipientes (Avicel y dióxido de silicio). El hecho de obtener un peso constante representaría la primera línea de defensa para la obtención de una dosis exacta.

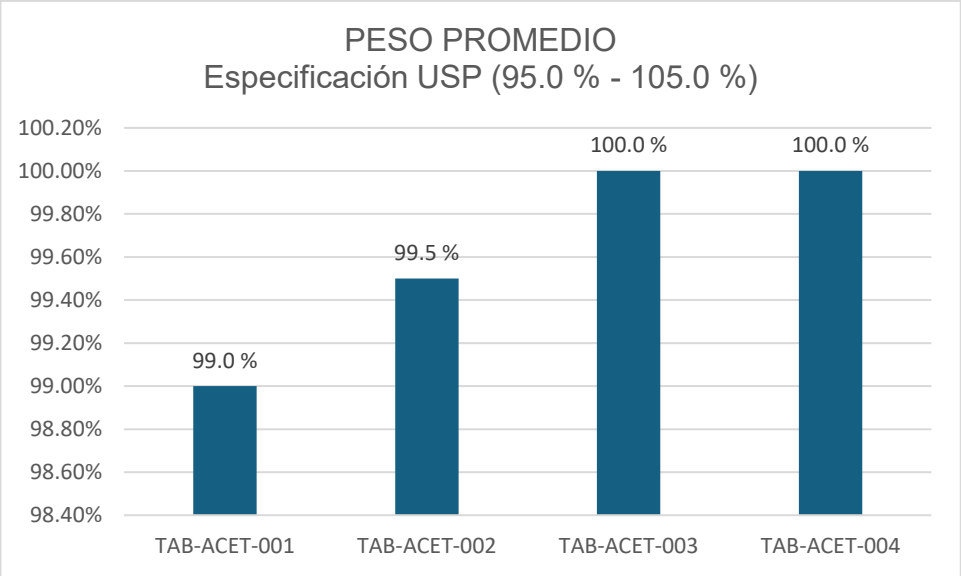

FIGURA N°23. Peso Promedio de Tabletas de Paracetamol 500 mg.

Fuente: Elaboración propia.

- **Disolución:** Se registro un valor de 99.8% en 30 minutos. Este resultado es casi ideal. Aquí, el Avicel 102 (partículas finas) juega un rol clave creando puentes de hidrogeno que, aunque aportan dureza, permiten una rápida liberación al contacto con el medio acuoso.

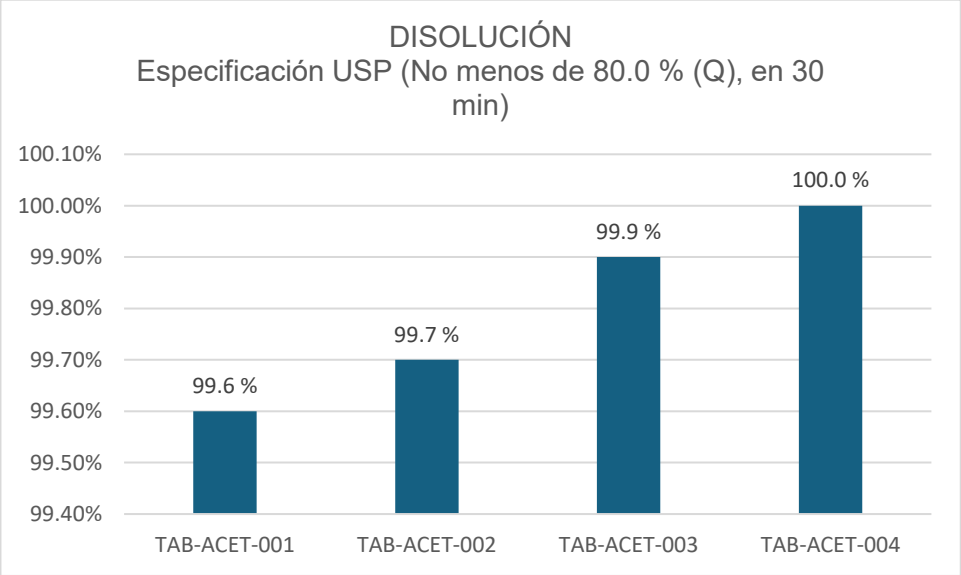

FIGURA N°24. Disolución de Tabletas de Paracetamol 500 mg.

Fuente: Elaboración propia.

- **Impurezas Orgánicas (4-aminofenol):** Se obtuvo un 0.0%. El 4-aminofenol es el principal producto de degradación e impureza del paracetamol. El control de los residuos de incineración y la pureza de las materias primas podría asegurar que no haya catalizadores inorgánicos que activen esta degradación.

3.8. MARCO DE REFERENCIA

3.8.1. Marco conceptual

Materia prima farmacéutica

Se define como toda sustancia, activa o inactiva, empleada en la fabricación de un producto farmacéutico, permanezca sin alteraciones o se modifique. Según la normativa nacional, estas deben cumplir con las especificaciones de las farmacopeas referenciales (USP, BP, EP) aceptadas en el Perú[52].

Atributos críticos de calidad

Son propiedades o características físicas, químicas o microbiológicas que deben de encontrarse dentro de un límite, rango o distribución apropiados para poder asegurar la calidad deseada del producto. En formas sólidas, parámetros como la granulometría y la humedad son criticos[21].

Buenas prácticas de manufactura

Constituyen el conjunto de normas mínimas establecidas para la ejecución de los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme de los productos. En el Perú, estas se rigen por el Manual de BPM aprobado por el MINSA, el cual exige el control de calidad estricto de cada lote de insumo recibido[53].

Formas farmacéuticas solidas: Tabletas

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparadas por compresión mecánica de granulados o mezclas de polvos. Su calidad depende de la interacción entre el Principio Activo y los Excipientes (diluyentes, aglutinantes, lubricantes y deslizantes)[54,55].

Certificado de análisis

Documento técnico emitido por el fabricante o un laboratorio de control de calidad, que certifica que el lote de materia prima ha sido evaluado bajo métodos analíticos validados y cumple con las especificaciones técnicas[54, 56].

3.8.2. Tema central que permitió el desarrollo de la competencia.

El eje central del presente trabajo se basa en la gestión técnica del aseguramiento de la calidad mediante la caracterización fisicoquímica de insumos. No se trata solo de realizar ensayos de laboratorio, sino de la capacidad de predecir el comportamiento de una forma farmacéutica solida antes de que entre a la línea de producción[43,53].

Calidad desde el diseño

También se aborda del tema de la interdependencia entre los parámetros fisicoquímicos críticos de las materias primas y los parámetros críticos del proceso. A través de la experiencia profesional, se halló que la variabilidad en los lotes de excipientes es la causa raíz de la mayoría de reprocesos en la industria farmacéutica. Llevar un control preventivo permitiría[43,58]:

- Minimizar el riesgo de desviaciones de peso y dureza[54].
- Asegurar la estabilidad química frente a impurezas como el compuesto C[1,54].
- Garantizar la reproducibilidad entre lotes bajo estándares internaciones[60].

Desarrollo de competencias profesionales

Este trabajo permitió consolidar 3 competencias fundamentales del químico farmacéutico:

- Criterio analítico-normativo: Capacidad para interpretar las monografías de la USP como una herramienta de diagnóstico para la formulación[54].
- Gestión de riesgos de calidad: Habilidad para identificar que parámetros son críticos para el éxito del proceso productivo, según la guía ICH Q9[43].
- Liderazgo en cumplimiento: Fortalecimiento de la disciplina en el registro de datos y trazabilidad, fundamentales para superar inspecciones de la DIGEMID[53,59].

Implicancia en el ejercicio de la profesión.

De igual manera, a través de este trabajo se busca transformar el rol del químico farmacéutico hacia un gestor preventivo de la calidad[57].

- Impacto en la eficiencia industrial: En el ejercicio profesional peruano, una correcta caracterización de materias primas disminuye los costos de no calidad. Esto posiciona al profesional químico farmacéutico como el pilar estratégico para la rentabilidad de la planta al evitar mermas y productos no conformes[1,53].

- Garantía de seguridad del paciente: La implicancia ética más elevada es asegurar que el paciente reciba un medicamento seguro. Controlar parámetros como el compuesto relacionado C o solventes residuales es la barrera final que garantiza que el fármaco no sea toxico[54,58].

- Alineación con la regulación sanitaria nacional: Se demuestra que el cumplimiento de la RM 040-2022/MINSA no es solo

una carga administrativa, sino una metodología científica que eleva el estándar de los productos manufacturados en el país[53,59].

3.9. Discusión

Variabilidad intrínseca de materias primas pertenecientes al mismo fabricante.

Uno de los hallazgos más resaltantes en esta investigación fue la persistencia de la variabilidad de lote a lote en la densidad aparente y humedad de los excipientes, a pesar de provenir de un mismo fabricante. Este hallazgo se condice con lo expuesto por Villafuerte, quien sostiene que el proceso de síntesis y secado de excipientes como la celulosa microcristalina este sujeto a micro variaciones ambientales y de proceso que las monografías de la USP muchas veces no logran capturar en su totalidad, debido a que popularmente se interpola que al ser fabricados por la misma institución y bajo los mismos estándares los valores obtenidos tendrían que ser lo más similares posibles[61].

Esta variabilidad tiene un impacto directo en el índice de Carr y la relación de Hausner, parámetros que determinan la facilidad de flujo en la tolva. En los resultados de la Tableta de Paracetamol 500 mg, se observó un peso promedio de 573.4 mg con una desviación mínima. Esto sugiere que, aunque existió variabilidad en la densidad de la materia prima, la selección de Avicel PH200 actuó como un mecanismo de compensación robusto, mitigando el riesgo de segregación que suele reportarse en mezclas con alta carga de fármaco[54]

Correlación entre Atributos de Excipientes y Uniformidad de Dosis

La Levocetirizina 5 mg representa un reto debido a su baja concentración. El valor de aceptación obtenido de 4.3% es notablemente inferior al límite de la USP (≤15%). Según los estudios de Schiermeier et al, en dosis bajas, el control del tamaño de partícula

del diluyente es el factor determinante para evitar la "segregación por tamizado"[62].

La utilización de Avicel PH102 en este caso fue estratégica. Los resultados demuestran que la mayor superficie de contacto del PH102 facilitó la formación de "mezclas ordenadas", donde las partículas del principio activo se adhieren a la superficie de las partículas del excipiente. Además, el control de la Pérdida por Secado (LOD) en el Dióxido de Silicio Coloidal resultó vital; una humedad controlada evitó la formación de puentes de hidrógeno prematuros entre partículas de glidantes, manteniendo su capacidad de reducir la fricción interparticular y asegurando un llenado de matriz uniforme[63].

Influencia de los lubricantes

Uno de los puntos más debatidos en la tecnología farmacéutica es el impacto de la lubricación en la disolución. En el Ibuprofeno 200 mg, se obtuvo una disolución del 86.7%. Aunque satisfactorio, este valor refleja la naturaleza hidrofóbica intrínseca del fármaco y el efecto de recubrimiento del Estearato de Magnesio.

Como señalan Mitra et al.[64], el equilibrio entre el ácido esteárico y palmítico en el lubricante define su capacidad de lubricación. En nuestra investigación, la acidez/alcalinidad y el contenido de ácidos grasos de la materia prima se mantuvieron constantes, lo que evitó la formación de una película excesivamente hidrofóbica que hubiera colapsado el perfil de disolución. La sinergia con la celulosa microcristalina fue clave: mientras el estearato busca retardar la entrada de agua, los puentes de hidrógeno de la celulosa facilitan la capilaridad y la disgregación rápida[65].

Estabilidad Química e Impurezas: El éxito del control preventivo

El control del Compuesto Relacionado C en el Ibuprofeno (0.01%-0.05% en MP y hasta 0.026% en PT) valida la eficacia de los controles fisicoquímicos iniciales. La literatura indica que la degradación del

ibuprofeno hacia el compuesto C es catalizada por la presencia de iones metálicos y humedad residual[66].

Al haber garantizado un residuo de incineración bajo en todas las materias primas, se minimizó la presencia de catalizadores inorgánicos. Esto se replica en el caso del paracetamol, donde el 4-aminofenol fue inexistente (0.0%). Este resultado es superior a lo reportado en estudios de estabilidad acelerada en mercados emergentes, donde la falta de control en el pH y la humedad del estearato de magnesio suele disparar la hidrólisis del paracetamol[67].

Reología de polvos y dinámica de llenado en tabletas de alta carga

En el caso del Paracetamol 500 mg, la relación entre el tamaño de partícula del Avicel PH200 y el peso promedio (573.4 mg) es fundamental. El paracetamol es conocido por su baja compresibilidad y tendencia al "capping". Sin embargo, el uso de una celulosa con un diámetro de partícula promedio mayor, compensa la morfología acicular del fármaco.

Según estudios de Sun et al.[68], la porosidad intraparticular de la celulosa microcristalina permite que actúe como un "cojín" durante la deformación plástica. La obtención de un peso promedio tan cercano al teórico (99.7%) sugiere que el flujo fue laminar y constante, evitando zonas de estancamiento en la tolva que podrían causar variaciones de densidad. Esto confirma que el control de la densidad aparente de la materia prima es un indicador predictivo más fiable para el proceso de compresión que la simple valoración del fármaco[69].

Química de superficies

La interacción entre el dióxido de silicio coloidal y el estearato de magnesio es una de las sinergias más críticas en la manufactura de sólidos. En la Levocetirizina 5 mg, el éxito de la uniformidad de dosis radica en que el dióxido de silicio actúa reduciendo las fuerzas de Van der Waals entre las partículas del principio activo y los excipientes[70].

Un punto técnico que debes resaltar es la Pérdida por Secado del dióxido de silicio. Si este valor excede el 2.5%, su capacidad glidante disminuye drásticamente debido a la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos silanol superficiales y el agua. En los resultados, al mantener la humedad baja, se aseguró que el área superficial específica del silicio permaneciera disponible para recubrir las partículas del fármaco, permitiendo una mezcla altamente homogénea que se reflejó en el AV de 4.3%[71].

Por otro lado, la disolución del Ibuprofeno (86.7%) debe analizarse bajo la teoría de Swaminathan et al. sobre la lubricación. El estearato de magnesio, al ser una sal metálica anfífilica, tiende a formar una monocapa alrededor de los gránulos. El hecho de que la disolución fuera exitosa a pesar de la hidrofobicidad del ibuprofeno sugiere que la mezcla de lubricación no alcanzó el punto de "sobre lubricación", validando que los tiempos de mezclado fueron los óptimos para la formulación[72].

Estabilidad oxidativa y catalizadores inorgánicos

Un aspecto innovador del presente trabajo es la relación entre el residuo de incineración y la estabilidad del producto. En el paracetamol, la ausencia total de 4-aminofenol es un indicador de la alta pureza de los excipientes.

La literatura científica advierte que trazas de metales de transición (como hierro o cobre, detectables en el residuo de incineración) pueden actuar como catalizadores en la hidrólisis del enlace amida del paracetamol[73,74]. Al asegurar que estos residuos se mantuvieran dentro de los límites de la USP, se neutralizó el riesgo de degradación oxidativa. De igual forma, el control de acidez/alcalinidad en el estearato de magnesio evitó que un pH extremo en el microambiente de la tableta favoreciera la formación de impurezas en la levocetirizina[75].

4. CONCLUSIONES

- Se evaluaron los parámetros fisicoquímicos de las materias primas empleadas en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas y se determinó su influencia en la calidad y conformidad del producto terminado, en base a la experiencia profesional.
- Se describieron las principales materias primas utilizadas en las formas farmacéuticas solidas orales.
- Se identificaron los parámetros fisicoquímicos críticos de mayor incidencia en la variabilidad de los resultados obtenidos.
- Se analizó el impacto de la variación de dichos parámetros en los atributos de calidad críticos del producto terminado.

5. RECOMENDACIONES

- Implementar un programa de monitoreo estadístico para la granulometría de la celulosa microcristalina, asegurando la reproducibilidad de la dureza y el flujo en lotes de alta velocidad.
- Fortalecer las auditorías técnicas a proveedores para garantizar que las impurezas se mantenga en los niveles mínimos detectados, previniendo riesgos de degradación.
- Implementar la calorimetría diferencial de barrido para caracterizar la pureza y posibles cambios polimórficos, garantizando que el perfil térmico de la materia prima sea consistente antes de su ingreso a producción.
- Utilizar estudios de calorimetría diferencial de barrido para evaluar la compatibilidad fármaco-excipiente en mezclas binarias, detectando interacciones químicas o físicas prematuras entre el principio activo y excipientes.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products. Geneva: WHO; 2014.
2. Pasham V. Quality Control in Pharmaceutical Industry. Int J Pharm Sci Rev Res. 2020;61(1):54-61.
3. Juran JM. Juran's Quality Handbook. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
4. Woodcock J. Pharmaceutical Quality in the 21st Century. AAPS J. 2004;6(4):e30.
5. Baird A. The role of the analytical scientist in the pharmaceutical industry. Anal Methods. 2012;4(10):3063-71.
6. FDA. Data Integrity and Compliance with Drug CGMP. Silver Spring: FDA; 2018.
7. International Council for Harmonisation. ICH Q9(R1): Quality Risk Management. Geneva: ICH; 2023.
8. USP. USP 43-NF 38. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2020.
9. Rawle A. Basic principles of particle size analysis. Malvern Instruments; 2007.
10. Gibson M. Pharmaceutical Preformulation and Formulation. 2nd ed. New York: Informa; 2009.
11. Brittain HG. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. 2nd ed. New York: Informa; 2009.
12. Giron D. Thermal analysis in pharmaceutical development. J Pharm Biomed Anal. 2002;30(6):1545-57.
13. Waterman KC. Role of water in the degradation of solid dosage forms. Int J Pharm. 2005;293(1-2):101-25.
14. ICH. ICH Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances. Geneva: ICH; 2006.
15. Yu LX. Pharmaceutical Quality by Design. Pharm Res. 2008;25(4):781-91.

16. Loftus BT. Pharmaceutical Process Validation. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 2003.
17. Niazi SK. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations. 3rd ed. CRC Press; 2020.
18. Jameel F, Hershenson S, Khan MA, Martin-Moe S. Quality by Design for Biopharmaceutical Drug Product Development. New York: Springer; 2015.
19. Pavia DL, Lampman GM, Kriz GS, Vyvyan JR. Introduction to Spectroscopy. 5th ed. Cengage Learning; 2014.
20. Zheng J. Formulation and Analytical Development for Low-Dose Oral Drug Products. John Wiley & Sons; 2009.
21. International Council for Harmonisation (ICH). Pharmaceutical Development Q8 (R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline; 2009.
22. Yu LX, Kopcha M. The future of pharmaceutical quality and the role of ICH Q12. J Pharm Sci. 2017;106(1):131-9.
23. Dave VS, Saoji SD, Raut NA, Haware RV. Excipient variability and its impact on dosage form functionality. En: Adeyeye MC, editor. Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations. Elsevier; 2017. p. 1-32.
24. Kushner IV J, Moore F, Zhang F, Carlson N, Dogra G, Nigadchar VK, et al. A quality-by-design study on the impact of excipient variability on the pharmaceutical tablet manufacturing process. J Pharm Sci. 2011;100(6):2221-39.
25. Sinka IC, Motazedian F, Cocks ACF, Pitt KG. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. Powder Technol. 2009;189(2):276-84.
26. He X, Secreast PJ, Amidon GE. Mechanistic study of the effect of humidity on the stability of solid dosage forms. Int J Pharm. 2007;339(1-2):83-90.
27. Sun CC. Mechanism-based assessment of severity of tablet capping. J Pharm Sci. 2017;106(5):1251-5.
28. Paul S, Chang SY, Dun J, Sun CC. Comparative analyses of compaction properties of various microcrystalline cellulose grades. Int J Pharm. 2018;539(1-2):222-31.

29. Schmid W, Picker-Freyer K. Comparison of the excipient properties of various microcrystalline cellulose grades in a direct compression formulation. Drug Dev Ind Pharm. 2011;37(12):1420-9.
30. Abe H, Oshane K, Itai S. Practical application of Quality by Design (QbD) to pharmaceutical formulations. Chem Pharm Bull. 2012;60(3):273-82.
31. Gamble JF, Chiu WS, Gray V, Hoffman H, Marsh A, Mullarney MP, et al. Investigation into the impact of excipient variability on the physical properties of pharmaceutical formulations. Pharm Dev Technol. 2012;17(4):420-7.
32. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Manual de formas farmacéuticas [Internet]. Lima: La Dirección; 2024 [citado 18 Ene 2026]. 105 p. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/PortalWeb/Informativo/Catalogacion/Formas%20farmacEuticas_2024.pdf
33. Netpharmalab. Estudios de estabilidad ICH de productos farmacéuticos [Internet]. Madrid: Netpharmalab; 2023 [citado 2025 Dic 30]. Disponible en: https://netpharmalab.es/estudios-estabilidad/estudios-estabilidad-ich/
34. Bolhuis GK, Chowhan ZT. Materials for direct compression. En: Alderborn G, Nyström C, editores. Pharmaceutical Powder Compaction Technology. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 419-500.
35. Thapa P, Diepeldau J, Jeong SH, Choi HG. Effects of binders on pharmaceutical formulations and manufacturing. Pharmaceutics. 2019;11(1):25-42.
36. Desai PM, Liew CV, Heng PW. Review of disintegrants and the disintegration phenomena. J Pharm Sci. 2016;105(9):2545-55.
37. Li J, Wu Y. Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms. Lubricants. 2014;2(1):21-43.
38. Qu L, Zhou QT, Gengenbach T, Denman AL, Stewart PJ, Hapgood KP, et al. Influence of magnesium stearate on the surface energetics of pharmaceutical powders. J Pharm Sci. 2015;104(11):3812-21.
39. Cole ET, Hogan JE, Aulton ME. Pharmaceutical Coating Technology. London: Taylor & Francis; 1995.

40. Biotech Spain. Guía ICH: aspectos esenciales de los estudios de estabilidad de fármacos [Internet]. Madrid: Biotech Spain; 2025 [citado 2025 Dic 30]. Disponible en: https://biotech-spain.com/es/articles/gu-a-ich-aspectos-esenciales-de-los-estudios-de-estabilidad-de-f-rmacos/
41. International Council for Harmonisation. ICH Guideline Q2(R2) on Validation of Analytical Procedures [Internet]. Ginebra: ICH; 2023 [citado 2025 Dic 30]. Disponible en: https://www.ich.org
42. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editores. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ta ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2009.
43. International Council for Harmonisation. Quality Risk Management Q9 (R1) [Internet]. Ginebra: ICH; 2023 [citado 13 ene 2026]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126.pdf
44. Khadka P, Ro J, Kim H, Kim I, Kim JT, Kim H, et al. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. Asian J Pharm Sci. 2014;9(6):304-16.
45. Sun CC. Materials science tetrahedron—A useful tool for pharmaceutical development and manufacturing. J Pharm Sci. 2009;98(5):1671-87.
46. Sandler N, Lammens RF. Critical material attributes (CMAs) and their impact on tablet properties. En: Narang AS, Badawy SI, editores. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Sterile Products. 3rd ed. CRC Press; 2019. p. 145-68.
47. Shah RB, Tawakkul MA, Khan MA. Comparative evaluation of flow and compression properties of direct compression adjuvants. Drug Dev Ind Pharm. 2008;34(2):164-72.
48. International Council for Harmonisation. ICH Guideline Q3D(R2) on Elemental Impurities [Internet]. Ginebra: ICH; 2022 [citado 2025 Dic 30]. Disponible en: https://www.ich.org
49. Merieux NutriSciences. Determinación de Impurezas Elementales en productos farmacéuticos [Internet]. Madrid: Merieux NutriSciences; 2024 [citado 2025 Dic 30]. Disponible en: https://www.merieuxnutrisciences.com/es/servicios-farmaceuticos/impurezas-elementales/

50. Lionberger RA, Lee SL, Lee L, Raw A, Yu LX. Quality by design: Concepts for ANDAs. AAPS J. 2008;10(2):268-76.
51. Qiu Y, Chen Y, Zhang GG, Liu L, Porter WR, editores. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice. 2da ed. San Diego: Academic Press; 2017
52. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Decreto Supremo N° 016-2011-SA: Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Lima: MINSA; 2011.
53. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 040-2022/MINSA: Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Lima: MINSA; 2022.
54. United States Pharmacopeial Convention. USP 44 - NF 39: Farmacopea de los Estados Unidos de América. Rockville: USP; 2021.
55. Allen LV, Ansel HC. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
56. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 55th Report. Geneva: WHO; 2021.
57. International Council for Harmonisation (ICH). Pharmaceutical Quality System Q10. Geneva: ICH; 2008.
58. Aulton ME, Taylor K. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 6th ed. Edinburgh: Elsevier; 2022.
59. Digemid - Ministerio de Salud del Perú. Ley N° 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Lima: Congreso de la República; 2009.
60. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Q8(R2) Pharmaceutical Development. Silver Spring: FDA; 2009.
61. Villafuerte L. El control de la variación de los excipientes en la formulación de formas sólidas. Rev Mex Cienc Farm. 2021;52(1):45-58.
62. Schiermeier S, Schmidt PC. Fast dispersible ibuprofen tablets. Eur J Pharm Sci. 2002;15(3):295-305.
63. Almaya A, Aburub A. Characterization of the critical material attributes (CMAs) of microcrystalline cellulose and their impact on the critical quality

attributes (CQAs) of the finished product. J Pharm Sci. 2018;107(1):114-122.

64. Mitra B, Chang J, Wu SJ. Understanding the impact of magnesium stearate variability on tabletability and dissolution. Pharm Dev Technol. 2020;25(5):567-579.
65. Jivraj M, Martini LG, Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Pharm Sci Technol Today. 2000;3(2):58-63.
66. Boccardi G. Ibuprofen. En: Florey K, editor. Analytical Profiles of Drug Substances. Vol 19. Academic Press; 1990. p. 171-211.
67. Tita B, Fulias A, Szabadai Z. Compatibility study between paracetamol and excipients. J Pharm Biomed Anal. 2011;56(2):221-227.
68. Sun C. Mechanism of moisture-induced variations in the tableting properties of microcrystalline cellulose. J Pharm Sci. 2016;105(3):1150-5.
69. Kushner IV J, Moore F. Scale-up of a high-shear wet granulation process. En: Pharmaceutical Process Scale-Up. 3ra ed. New York: CRC Press; 2011. p. 245-280.
70. Pingali K, Hammond S, Muzzio FJ. Use of a continuous powder mixing process for the manufacture of low-dose tablets. Drug Dev Ind Pharm. 2011;37(7):852-62.
71. Zuurman K, van der Voort Maarschalk K, Bolhuis GK. Effect of magnesium stearate on self-disintegrating properties of microcrystalline cellulose. Int J Pharm. 1999;193(1):3-15.
72. Swaminathan V, Kildsig DO. Polishing of magnesium stearate: effects on its physical and functional properties. Pharm Dev Technol. 2002;7(1):1-16.
73. Barrett J. The effect of trace metal ions on the stability of paracetamol in aqueous solution. J Pharm Pharmacol. 2018;70(4):512-520.
74. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the limits of genotoxic impurities. London: EMA; 2020.
75. Naini V, Hsia C, Gill M. Magnesium stearate: a review of its applications and properties. Pharm Tech. 2019;43(11):34-42.

7. ANEXOS

ANEXO 1. CERTIFICADO DE TRABAJO N°1



Hersil

CERTIFICADO DE TRABAJO

El que suscribe hace constancia que :

El Sr (a). **VILLAR MELENDEZ HEIDY CRISTINA** identificado (a) con DNI 72868932 brindó servicios en el Area de **ANALISIS DE MAT PRIMA** cumpliendo funciones de **ANALISTA EN PROCESO DE FORMACION DE MATERIA PRIMA** desde el 23 de ENERO del 2024 Hasta el 31 de OCTUBRE del 2024.

Se expide el presente para los fines que la parte interesada estime pertinente.

Lima, 31 de Octubre del 2024

Atentamente.

EMPRESA

TRABAJADOR

ANEXO 2. CERTIFICADO DE TRABAJO N°2



Medifarma

CONSTANCIA DE TRABAJO

Por medio del presente **MEDIFARMA SA**, con R.U.C. No. **20100018625** damos constancia que la Srta. **VILLAR MELENDEZ HEIDY CRISTINA**, identificada con **Doc. Nacional de Identidad** Nro. **72868932**, se encuentra trabajando en nuestra empresa desempeñando el cargo de **ANALISTA DE CONTROL FISICOQUIMICO** en el área CC - CONTROL FISICO QUIMICO HSL desde el **25 de Agosto de 2025** a la fecha.

Se expide el presente documento para los fines que estime conveniente.

LIMA, 26 de Diciembre de 2025

MEDIFARMA S.A.
Eddy Ludwin Rivera Nuñez
Apoderado

RIVERA NUÑEZ EDDY LUDWIN
DOC. IDENTIDAD: DNI 10296601
ASESOR LEGAL

MEDIFARMA S.A.
RUC. 20100018625 www.medifarma.com.pe

Jr. Ecuador 787 - Lima I - Perú. Telf.: (51l) 332-6200
Av. Santa Rosa 390 Urb. Aurora Ate Lima 3 - Perú. Telf.: (51l) 332-6200
Oficinas Administrativas:
República de Colombia 791, Edificio Plaza República, Piso 10 - San Isidro, Lima 27 - Perú. Telf.: (51l) 207-0000

ANEXO 3. MODELO DE PROTOCOLO DE ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA.

Control de Calidad	**PROTOCOLO DE MATERIA PRIMA N° 0001**	**Línea:**	
		Nº Lote	
Materia Prima		**Nº Análisis Interno:**	
		Norma Técnica:	

Insumo:		**Código:**	
		Lote:	
Fecha de Ingreso (Almacén):		**Procedencia:**	
Fecha de Muestreo (por C.C):		**Tipo de envase:**	
Fecha de Inicio de Análisis:		**Cantidad:**	
Fecha Termino de Análisis:		**Fecha de Fabricación:**	
Fecha de Reanálisis:		**Fecha de Expira:**	

PRUEBAS	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
1. PRUEBA 1	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
2. PRUEBA 2	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
3. PRUEBA 3	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
4. PRUEBA 4	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
5. PRUEBA 5	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
6. PRUEBA 6	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
7. PRUEBA 7	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
8. PRUEBA 8	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido

OBSERVACIONES: _____

_____

_____

_____

_____

_____

APROBADO ☐ RECHAZADO ☐

Fuente: Elaboración propia.

ANEXO 4. MODELO DE PROTOCOLO DE ANÁLISIS DEL PRODUCTO TERMINADO.

Control de Calidad	**PROTOCOLO DE MATERIA PRIMA N° 0001**	**Línea:**	
		Nº Lote	
Materia Prima		**Nº Análisis Interno:**	
		Norma Técnica:	

Insumo:		**Código:**	
		Lote:	
Fecha de Ingreso (Almacén):		**Procedencia:**	
Fecha de Muestreo (por C.C):		**Tipo de envase:**	
Fecha de Inicio de Análisis:		**Cantidad:**	
Fecha Termino de Análisis:		**Fecha de Fabricación:**	
Fecha de Reanálisis:		**Fecha de Expira:**	

PRUEBAS	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
1. PRUEBA 1	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
2. PRUEBA 2	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
3. PRUEBA 3	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
4. PRUEBA 4	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
5. PRUEBA 5	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
6. PRUEBA 6	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
7. PRUEBA 7	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido
8. PRUEBA 8	Según NORMA TÉCNICA VIGENTE	Resultado obtenido

OBSERVACIONES: _____
_____
_____
_____
_____
_____

APROBADO ☐ RECHAZADO ☐

Fuente: Elaboración propia.