

Validación de la uniformidad de contenido de las tabletas de Colchicina 0,5 mg

Validation of content uniformity of Colchicine 0,5 mg tablets

Danielis Farias-Bandera¹ <https://orcid.org/0009-0003-2544-5399>

Mirna Fernández-Cervera^{2*} <https://orcid.org/0000-0001-6537-3367>

¹Empresa Laboratorios Medsol, Unidad Empresarial de Base (UEB) Reinaldo Gutiérrez, La Habana, Cuba

²Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: mirnafc@ifal.uh.cu; mirnafc@gmail.com

RESUMEN

La formulación de las tabletas de Colchicina 0,5 mg, mantiene una tendencia negativa en la variabilidad de la uniformidad de contenido, requiriéndose cambios en su producción. El objetivo del trabajo fue validar la uniformidad de contenido de las tabletas de Colchicina 0,5 mg, elaboradas según el nuevo proceso productivo. Primeramente, se calificó la mezcladora granuladora de alta velocidad Lodige. Elaborados los granulados, y las tabletas, se realizaron los controles tecnológicos y químicos establecidos. A partir de lotes producidos entre 2023 y 2024 se obtuvieron los gráficos de control y se determinó la capacidad del proceso para la uniformidad de contenido. Se cumplió el 100 % de los criterios de aceptación establecidos para la calificación de la instalación, de operación y de desempeño de la mezcladora granuladora de alta velocidad Lodige, por lo que se encontraba calificada y apta para su uso. El cumplimiento de los parámetros establecidos para los granulados y el control de calidad de las tabletas, de cada lote, demostró la reproducibilidad del proceso productivo modificado. El nuevo proceso de elaboración de las tabletas de Colchicina 0,5 mg, vía mezcladora, se encuentra bajo control estadístico, cumpliendo con las especificaciones de calidad para la uniformidad de contenido, resultando un proceso estable y capaz.

Palabras clave: calificación de equipo; colchicina; control de proceso: validación; tabletas; uniformidad de contenido.

ABSTRACT

The formulation of Colchicine 0,5 mg tablets shows a negative trend in the variability of content uniformity, necessitating changes in its production. The objective of this work was to validate the content uniformity of Colchicine 0,5 mg tablets, produced according to the new manufacturing process. First, the high-speed granulator mixer Lodige was qualified. After preparing the granules and tablets, the established technological and chemical controls were conducted. From batches produced between 2023 and 2024, control charts were obtained, and the process capability for content uniformity was determined. 100 % of the acceptance criteria established for the qualification of the installation, operation, and performance of the high-speed granulator mixer Lodige were met, indicating that it was qualified and suitable for use. The compliance with the established parameters for the granules and the quality control of the tablets from each batch demonstrated the reproducibility of the modified manufacturing process. The new process for producing Colchicine 0,5 mg tablets via the mixer is under statistical control, meeting the quality specifications for content uniformity, resulting in a stable and capable process.

Keywords: equipment qualification; colchicine; process control; validation; tablets; content uniformity.

Recibido: 18/10/2025

Aceptado: 20/12/2025

Introducción

La Empresa Laboratorios MedSol desarrolla, produce y comercializa medicamentos, productos naturales y micronutrientes en forma de tabletas, cápsulas, polvos y aerosoles, además de envases plásticos; para satisfacer las necesidades del sistema nacional de salud, los compromisos de exportación y los requisitos de los clientes. Está constituida por tres Unidades Empresariales de Base (UEB): Novatec, Solmed y Reinaldo Gutiérrez; siendo esta última la más longeva.

Tiene como política de calidad garantizar que dichos productos tengan óptima calidad, sean elaborados cumpliendo las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos (BPF), respetando las regulaciones ambientales y certificando la seguridad, salud y desarrollo de sus trabajadores. Además, potencia una estrategia con enfoque por procesos y objetivos específicos que

responda a la mejora continua, el compromiso de cumplir los requisitos y elevar la eficacia del Sistema de Gestión de la Calidad (SGC).

La calidad de un medicamento se consigue en todos y cada uno de los pasos de su proceso de producción, desde su investigación hasta el último análisis del producto final. Cumpliendo con la política de la empresa y como parte de las normas de BPF, anualmente se realiza la Revisión de la Calidad del Producto (RCP). Esta herramienta permite demostrar la eficiencia de un SGC y se aplica con el objetivo de verificar la consistencia del proceso de producción, que las especificaciones vigentes de los materiales, materias primas y productos terminados sean adecuadas, para resaltar cualquier tendencia e identificar acciones de mejora, tanto para el producto como para los procesos. Tales revisiones se realizarán y documentarán al menos anualmente.⁽¹⁾

Entre la amplia cartera de productos de la UEB Reinaldo Gutiérrez se encuentra la Colchicina 0,5 mg, indicada para el tratamiento del ataque agudo de gota y de artritis gotosa, así como en la profilaxis, a corto plazo, durante la terapia inicial con Alopurinol y otros uricosúricos. Es un remedio conocido desde la antigüedad para el tratamiento del dolor articular. No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual es eficaz contra la gota, aunque se sabe que ocasiona disminución de la producción de ácido láctico por los leucocitos, lo que implica la reducción de la deposición de ácido úrico y de la fagocitosis, que, a su vez, supone menor respuesta inflamatoria.^(2,3)

En las RCP realizadas en los años del 2013 al 2023 a este producto,⁽⁴⁾ se identificó una tendencia negativa en la variabilidad de la uniformidad de contenido. Según análisis estadístico realizado para este parámetro crítico, se demostró que no estaba en control estadístico, ni con la capacidad suficiente para satisfacer las especificaciones a corto ni a largo plazo.

En base a esta problemática se realizó un análisis de riesgo al proceso de manufactura de las tabletas;⁽⁵⁾ donde se estudiaron las posibles causas de esta variabilidad. Como resultado, la causa, con mayor nivel de riesgo, fue la forma de incorporar el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) al resto de los componentes de la formulación, en la etapa de mezclado y humectación, planteándose cambios en esta fase del proceso productivo para erradicarla.⁽³⁾

Al incurrir en un cambio significativo del proceso productivo es necesario validarlo y/o calificarlo para cumplir las exigencias de la política de calidad de la

empresa y del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).⁽¹⁾

La validación de procesos es una recopilación y evaluación de datos, desde la etapa de diseño del proceso hasta la producción comercial, que establece evidencia científica documentada de que un proceso planificado es capaz de entregar un producto de calidad de manera consistente, con especificaciones y atributos de calidad especificados previamente.⁽⁶⁻⁸⁾

El análisis de la uniformidad de contenido en este sentido es un factor clave. La estadística proporciona diversas técnicas para su aplicación con esta finalidad. Uno de los principales indicadores para ello es el índice de capacidad de procesos, utilizado en procesos basados en datos normales, independientes y en control estadístico.^(7,9,10)

La determinación de la uniformidad de contenido es de suma importancia ya que se realiza con el fin de medir el grado de variabilidad del proceso de manufactura del medicamento. No es más que la valoración individual del contenido de un IFA en un número de unidades de dosificación, para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados.⁽¹¹⁾

Se utiliza principalmente en las formas farmacéuticas sólidas orales, con el fin de medir el grado de variabilidad en el proceso de manufactura del medicamento y, por lo general, se analiza en los que el contenido del IFA es inferior a 25 mg, o en aquellos casos en los que su cantidad representa menos del 25 % del total de la dosis, en cuanto a su peso.^(12,13)

Por todo lo anterior, el objetivo del trabajo fue validar la uniformidad de contenido de las tabletas de Colchicina 0,5 mg, elaboradas con el nuevo proceso productivo.

Materiales y métodos

Sustancia de referencia secundario de colchicina, valoración 93,88 %, (UEB Reinaldo Gutiérrez, Cuba), trazable al material de referencia primario internacional (USP) de colchicina 94,6 % (EE. UU.). Metanol (Merck, Alemania), ácido fosfórico (Haën, Alemania), fosfato de sodio monobásico (Merck, Alemania). Lactosa monohidratada (DFE Pharma, Alemania), almidón de maíz (Ingredion, Colombia), celulosa microcristalina pH 101 (JRS Pharma, India), polivinilpirrolidona (PVP) (BASF, Alemania), metilparabeno (Fagron

Iberica, España), propilparabeno (UENO FINE Chemicals Ind, Japón), talco (IMERYS, Italia), estearato de magnesio (Anhui Sunhere Pharmaceutical, China), alcohol etílico (UEB Derivados EA Sancti Spíritus, Cuba).

Calificación del equipo

Se ejecutó la calificación del equipo mezclador granulador Lodige (LODIGE Process Technology, Alemania), según el Protocolo de Calificación de la Instalación, Operación y Desempeño de la Mezcladora MTG-400T.⁽¹⁴⁾

Calificación de la instalación

Se verificó la instalación del equipo, la existencia o no de la documentación técnica y los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO), la calibración de los instrumentos de medición y control, así como también la capacitación del personal.⁽¹⁴⁾

Calificación de operación

Se comprobó la vigencia de la calibración de los instrumentos de medición empleados en la calificación, el correcto funcionamiento de teclas, botones, interruptores, alarmas y dispositivos de seguridad. Se culminó con el estudio del comportamiento de la velocidad del agitador y del tiempo de mezclado y humectación sin carga.⁽¹⁴⁾

Calificación de desempeño

Para finalizar la calificación del equipo, se demostró el funcionamiento correcto del agitador, en cuanto a velocidad y tiempo, con carga, elaborando 100 kg de un lote placebo.⁽¹⁴⁾

Elaboración de las tabletas de colchicina

A partir de la variabilidad en los resultados de la uniformidad de contenido, se consideró efectuar un cambio al proceso productivo. Para ello, en la planta de producción de la UEB Reinaldo Gutiérrez, se elaboraron tres lotes industriales de 100 kg, cada uno, de acuerdo al proceso que se describe a continuación.

Se disolvieron 0,417 kg de IFA en 5 L de alcohol, para después trasvasar esta disolución a la solución aglutinante hidroalcohólica de PVP, previamente preparada. Las operaciones previas (micropulverización, preparación de la solución aglutinante y humectación) y posteriores (secado, regranulación,

lubricación, compresión, envase primario y secundario) a la etapa de mezclado se ejecutaron según lo establecido en el expediente maestro del producto.⁽¹⁵⁾

Evaluación de los parámetros tecnológicos de los granulados

Las determinaciones se realizaron por triplicado a cada lote, incluyendo los siguientes parámetros: ⁽¹¹⁾ humedad residual, análisis granulométrico, velocidad de flujo y ángulo de reposo, densidades de vertido y asentamiento, índices de Carr y de Haussner.

Compresión del granulado

Comprobado que los granulados cumplían con las propiedades deseadas, se ejecutó el proceso de compresión empleando una máquina compresora rotativa de 48 estaciones (Ronchi, Italia), provista con un juego de troqueles planos biselados ranurados (PBR) y matrices de ¼" (6,3 mm) (Ronchi, Italia). Por cada lote de 100 kg se obtuvo un aproximado de 833 333 comprimidos.

Durante el proceso de compresión se monitoreó el aspecto, masa promedio, altura, dureza, desintegración y friabilidad de las tabletas.⁽¹⁵⁾

Las tabletas fueron envasadas en sobres termoconformados de policloruro de vinilo (PVC) de color ámbar y aluminio (Liveo Research, Italia), por 20 tabletas cada uno, almacenados a 30 °C y 75 % de humedad relativa.

Control de calidad de las tabletas

Los controles realizados fueron características organolépticas, masa promedio, disolución, valoración y uniformidad de dosis de las tabletas.⁽¹¹⁾

Análisis estadístico de la uniformidad de contenido de las tabletas

A partir de los datos primarios reflejados en los informes de análisis del producto terminado fueron seleccionados nueve lotes de tabletas recién elaborados, producidos en 2023, y otros once lotes de 2024, envasados en sobres termoconformados y estuches como envase secundario.

Los lotes de tabletas de Colchicina 0,5 mg debían ser producidos de forma consecutiva entre Enero de 2023 y Diciembre de 2024, y haber sido liberados según certificados de análisis emitidos por el Departamento de Aseguramiento de Calidad de la entidad.⁽³⁾

Prueba de distribución normal: se utilizó el programa Statgraphics Plus 5.1 (Statistical Graphics Corp., EE. UU.) con el objetivo de verificar si los datos analizados se ajustaban a la distribución normal.

Se valoró la normalidad a partir de las medidas descriptivas de las muestras: media, mediana, curtosis y asimetría y mediante el empleo de las pruebas de bondad de ajuste Kolmogorov-Smirnov. En estas pruebas de contrastes se consideró un nivel de significación (α) del 5 %.

Control estadístico: Los datos anteriores se procesaron con el programa MINITAB 15 (EE. UU.) para determinar los valores correspondientes a la línea central, los límites de control superior e inferior (LCS y LCI), respectivamente, así como el valor de σ (nivel de significación o probabilidad de error). En caso necesario se eliminaron los puntos fuera de los límites de control (LC), o las rachas, que describieran tendencias ascendentes o descendentes (causas asignables).

La carta o gráfico de control fue interpretada de acuerdo al comportamiento de los puntos.^(7,9,10)

Análisis de capacidad del proceso: Una vez obtenido el gráfico de la variable estudiada, en el paso anterior, se determinó la capacidad del proceso superior (Cpu), capacidad del proceso inferior (Cpl), capacidad potencial (Cp) y capacidad real (Cpk). También se consideraron los límites de especificación superior e inferior (LSE y LIE), y los valores de referencia para la toma de decisiones.⁽¹⁶⁾

Resultados y discusión

Este medicamento antigotoso en forma de tabletas, se elabora por la vía de granulación húmeda incluyendo las siguientes etapas: micropulverización, mezclado y humectación, secado, molinado, lubricación, compresión y, finalmente envase primario y secundario. Este producto es de baja dosificación y ha mantenido una tendencia negativa en la variabilidad de la uniformidad de contenido. La causa con mayor nivel de riesgo fue la forma de incorporar el IFA al resto de los componentes de la formulación, en la etapa de mezclado y humectación. Por lo tanto, los principales problemas que podrían originar las fallas serían un mezclado ineficiente o una humectación deficiente, realizando cambios en esta fase del proceso productivo para su erradicación.⁽³⁾

El equipo a calificar es el mismo que se emplea en el proceso actual de elaboración de las tabletas de colchicina. No obstante, la calificación se realizó con el objetivo de dar testimonio de la capacidad de la mezcladora granuladora de alta velocidad Lodige, de operar cumpliendo con los criterios bajo los cuales fue diseñada.

Con la calificación de la instalación se verifica que los componentes del equipo se encuentran correctamente instalados, y si se dispone de la documentación y planos necesarios que detallan su instalación y funcionamiento.

Se comprobó que el equipo estaba ubicado según lo especificado en el manual de instalación y que la documentación existente era la establecida, y cumplía con los requisitos establecidos. Se evidenció que los trabajadores que intervienen en el proceso productivo estuvieran actualizados en su ciclo de capacitación, lo que es imprescindible ya que es una de las formas de garantizar la repetitividad en cuanto a los resultados.

Se cumplió el 100 % de los parámetros verificables. Por lo tanto, se demuestra que la instalación y los sistemas de apoyo de la mezcladora, están contruidos e instalados en correspondencia con sus especificaciones de diseño.

Las teclas, botones, interruptores, alarmas y dispositivos de seguridad funcionaron de acuerdo a lo especificado por el fabricante. Los valores determinados con el tacómetro corresponden con lo fijado, el mezclador alcanza la velocidad fijada exactamente en el panel de control del equipo, mostrando una variación menor del 1 % especificado.

Los materiales en contacto con el producto se corresponden con los sugeridos por el fabricante (acero inoxidable AISI 316L, mecánicamente pulido, con 0,4 μm de rugosidad y con una densidad de 0,799 g/cm^3). Se demostró, mediante la adición de agua, que el equipo posee una capacidad de 200 kg, así mismo se comprobó que el lote placebo quedaba visualmente parejo.

El diseño de la cuba evita los puntos muertos, ya que posee una forma de taza, el mezclador tiene en el centro de su eje un cono pequeño, y las espas están levantadas en el extremo exterior.

Los elementos de control se accionan automáticamente mediante el panel de control, incluida la válvula de descarga. Posee inversores que permiten la modificación de los valores de velocidad de los motores, la alimentación de corriente del equipo responde a lo especificado (220 V, trifásica, 30 y 60 Hz

para primera y segunda velocidad, respectivamente). El mismo está provisto de juntas neumáticas que evitan que durante la limpieza del equipo el agua o el detergente empleado lleguen al motor.

Considerando que todas las materias primas son sometidas a una evaluación tecnológica anterior a su aprobación para producción, no fue necesario incluir este criterio como parte de la calificación del equipo.

En el proceso de calificación no se reportaron desviaciones, por lo tanto, de acuerdo al análisis de los resultados, se concluye que la mezcladora granuladora de alta velocidad Lodige se encontraba calificada y apta para su uso. Por último, se confeccionó y se plasmó la etiqueta que indicaba el estado calificado del equipo.

Una vez calificado el equipo se procedió a la ejecución del proceso productivo evaluándose los parámetros tecnológicos de los granulados.

La humedad residual de los granulados cumplió con el límite establecido (1,8 – 2,0 %). Los valores del diámetro medio fluctuaron entre 0,37 a 0,43 mm. En ningún caso sobrepasó los 0,50 mm, tamaño característico de los granulados que se elaboran para obtener tabletas pequeñas de ¼” de diámetro. En cuanto a la velocidad de flujo todos los valores están por encima de los 7 g/cm².s, lo que da la medida de la capacidad de los granulados de fluir verticalmente, aspecto importante en la compresión del mismo. El valor promedio del ángulo de reposo para todas las mediciones se encuentra entre 18,5 ° a 23,5 °, por lo que puede afirmarse que los granulados presentan propiedades de flujo aceptables.

Los índices de Carr y Haussner tuvieron comportamientos similares en cada uno de los lotes. Lo anterior indica que los granulados tienen una buena fluidez, lo que garantizaría un adecuado llenado de las matrices en el momento de la compresión, así como una uniformidad de contenido adecuado en las tabletas resultantes.

Al realizar las comparaciones interlotes (tabla 1), para cada uno de los parámetros evaluados, los valores de probabilidad (p-valor) fueron mayores que 0,05, por lo tanto, se acepta la hipótesis nula de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los granulados.

Tabla 1- Comparación interlotes de los parámetros tecnológicos de los granulados

Parámetro	Valor de probabilidad		
	3005/3006	3006/3007	3007/3005
Diámetro promedio	0,08	0,25	0,06
Velocidad de flujo	0,09	0,34	0,07
Ángulo de reposo	0,08	0,09	0,71
Índice de Haussner	0,56	0,17	0,54
Índice de Carr	0,30	0,17	0,16

Comprobada la calidad de los granulados se procedió a la compresión de los mismos. Todos los resultados se encuentran dentro de los límites establecidos (tabla 2). Con la evaluación organoléptica de las tabletas se comprobó que las mismas correspondieron acertadamente a su descripción.

Tabla 2- Control de calidad de los lotes de tabletas de colchicina

Parámetro	Límite	L-3005	L-3006	L-3007
Características organolépticas	Color blanco	Cumple	Cumple	Cumple
Masa promedio	108 – 132 mg	119,39	119,43	119,77
Altura	2,66 – 2,94 mm	2,76	2,78	2,76
Dureza	3 – 5 kgf	5	5	5
Desintegración	≤15 min en agua	3	4	2
Friabilidad	< 1 %	0,04	0,20	0,10
Rendimiento	833 333 tabletas/lote	817 823	821 904	830 591
Disolución	No menos del 75 % (Q) se disuelve en 30 min	90,0	101,7	106,0
Valoración	90 – 110 %	99,8	100,51	103,04
Uniformidad de contenido	Valor de Aceptación ≤ L1, L1 = 15,0	4,00	5,70	5,21

Existe alta reproducibilidad en los valores de masa promedio, altura y dureza de los comprimidos, destacándose la prácticamente ausencia de pérdida de masa por friabilidad.

En los tres lotes se alcanzó el valor mayor de dureza, sin afectar la desintegración, la cual se produce antes de los 5 min, muy inferior al requerimiento declarado. Igualmente, el número de tabletas obtenidas para cada lote fue adecuado. Los valores de rendimiento fueron menores al límite de merma de 3 %, establecido para esta etapa.⁽⁴⁾

En los tres lotes se cumplieron satisfactoriamente los límites de especificación correspondientes a la valoración, uniformidad de dosis y disolución. Estos resultados confirman que la resistencia mecánica de las tabletas no influyó

negativamente ni en la desintegración, ni en la disolución del IFA contenido en las tabletas.

A partir de las diez determinaciones realizadas en el ensayo de uniformidad de contenido (límite de 85 -115 % de IFA), se realizó una comparación interlotes de las medias de estos resultados. En todos los casos los valores de probabilidad fueron superiores a 0,05 (lotes 3005/3006 $p= 0,33$; lotes 3006/3007 $p= 0,09$ y lotes 3007/3005 $p=0,12$), por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los mismos.

Se puede afirmar que las tabletas de Colchicina 0,5 mg, por vía mezcladora, cumplen satisfactoriamente los requerimientos tecnológicos y químicos establecidos, envasadas en blíster termoconformados de aluminio.

Por último, se realizó el análisis estadístico de la uniformidad de contenido, luego de los cambios en el proceso de elaboración de las tabletas de colchicina, a nueve lotes producidos en 2023 y otros once en 2024, para un total de 20 lotes. A los 200 valores individuales de uniformidad de contenido, se les realizó el análisis para demostrar que provenían de una distribución normal, a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La media (100,92 %) y la mediana (101 %) son muy similares entre sí, lo que es indicador de que el conjunto de datos se encuentra centrado. El valor de la asimetría es próximo a cero (0,22), la curtosis es inferior a cero (-1,41), y el valor de probabilidad 0,09. Por todo lo anteriormente expresado, se puede afirmar que los valores de la muestra se encuentran distribuidos normalmente.

Igualmente se comprobó que los datos de la uniformidad de contenido se encontraban en control estadístico, a partir del análisis del gráfico de control.

Una vez comprobado que los valores procedían de una distribución normal y se encontraban en control estadístico, se analizó la capacidad de proceso a los datos de uniformidad de contenido (figura 1).

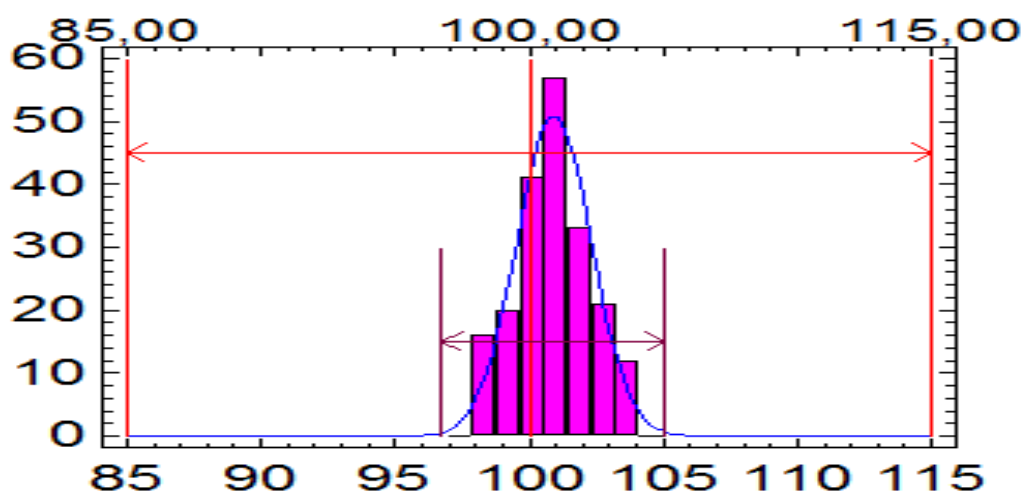


Fig.- 1 Histograma de capacidad para la uniformidad de contenido

En este caso, no se observa ningún valor fuera de los límites de especificación y todos se encuentran distribuidos en un rango de 98 a 104 % de contenido de IFA, con una media de 100,92 %.

Por último, fueron calculados los índices de capacidad para resumir la comparación de la distribución ajustada para las especificaciones (tabla 3).

Tabla 3- Capacidad de proceso para la uniformidad de contenido

Parámetro	Corto plazo	Largo plazo
Sigma	1,39	1,31
Cp/Pp	3,80	3,59
Cpk/PPk	3,57	3,37
DPMO	0,00	0,00

DPMO: defectos por millón de oportunidades

Los índices de Pp y Cp comparan la distancia entre los límites de las especificaciones al área cubierta por el 99,73 % de la distribución ajustada (6-sigma para una distribución normal). Los de Ppk y Cpk comparan la distancia entre el centro de la distribución y el límite de especificación más próximo (con 3-sigma o su equivalente en una distribución no normal).

El valor de Pp (3,59), mide la capacidad a largo plazo calculando sigma a partir de la desviación típica de los valores. El de Cp (3,80), mide la capacidad a corto plazo calculando sigma a partir de la media del rango o del gráfico S. En este caso, Ppk es igual a 3,37, mientras que Cpk es igual a 3,57.

No se reportan defectos por millón de oportunidades (DPMO), ni a corto ni a largo plazo, lo que da una medida de la eficiencia del proceso.

El análisis de capacidad de la uniformidad de contenido, arrojó que, tanto a corto, como a largo plazo, tiene aptitud para producir tabletas de acuerdo con las especificaciones de capacidad de proceso, siendo los índices superiores a 1,33.⁽¹⁶⁾ Por tanto, el nuevo proceso productivo asegura el cumplimiento de la uniformidad de contenido de las tabletas de Colchicina 0,5 mg.

Los resultados de la uniformidad de contenido empleados en el análisis y procesamiento estadístico de los parámetros del nuevo proceso de manufactura de las tabletas de Colchicina 0,5 mg, muestran que bajo las condiciones de trabajo establecidas, empleando la mezcladora granuladora de alta velocidad Lodige calificada, los instrumentos de medición calibrados, así como los operarios debidamente evaluados, es capaz de rendir reiterada y consistentemente tabletas con los parámetros de calidad establecidos.

Conclusiones

Se cumplió el 100 % de los criterios de aceptación establecidos para la calificación de la instalación, de operación y de desempeño de la mezcladora granuladora de alta velocidad Lodige, por lo que su calificación fue satisfactoria. El cumplimiento de los parámetros establecidos para los granulados y el control de calidad de las tabletas, de cada lote, demostró la reproducibilidad del proceso productivo. Los métodos estadísticos aplicados demuestran que se garantiza el cumplimiento de la uniformidad de contenido de las tabletas de Colchicina 0,5 mg, resultando un proceso capaz.

Referencias bibliográficas

1. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Regulación No. 16-2012: Directrices de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. Ministerio de Salud Pública: La Habana, Cuba. 2012, p. 108-138.
2. PRADEEP, K.M.; MURTHY, G.S.; POOJITHA, A.L.; SINDHURI, P.; SREEKANTH, A.; RAMESH, Y. Formulation and evaluation of colchicine sustained release tablet by using factorial designs. *Journal of Drug Delivery and*

- Therapeutics*. 2021, **11**(5-S), 100-107 DOI: <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v11i5-S.5028>
3. FARIAS BANDERA, D. *Tabletas de Colchicina 0,5 mg: mejoras en el proceso de mezcla*. Tesis presentada en opción al título de Máster en Tecnología y Control de Medicamentos. Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Cuba, 2025.
4. EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL. DEPARTAMENTO DE GESTIÓN DE LA CALIDAD. UEB REINALDO GUTIÉRREZ. PNO DC-007P: Revisión de la Calidad del Producto. 2017.
5. EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL. DEPARTAMENTO DE GESTIÓN DE LA CALIDAD. UEB REINALDO GUTIÉRREZ. PNO DC-006P-R1: Análisis de Riesgo. 2023.
6. PRASHANT, B.P.; VIVEKANAND, K.C.; MAHESH, P.M.; ZAMIR, G.K. Prospective Process Validation Study of Glibenclamide 2.5 mg Tablets. *Current Research in Pharmaceutical Sciences*. 2018; **08**(02), 224-233. DOI: 10.24092/CRPS.2018.080201
7. GARCÍA LARRETA, F.G.; GRIJALVA ENDARA, A.M.; VERA SANTOS, J.E.; MARISCAL SANTI, WE. Validación de tabletas de carbonato de calcio. *Dom. Cien*. 2019, **5**(2), pp. 564-580. ISSN: 2477-8818
8. GUNNAM, S.; FATHEMA, K.; NIJHAWAN, M.; ALETI, R.; CHANDRIKA, S. Pharmaceutical Validation: An Overview Of Concepts And Guidelines. *Lat. Am. J. Pharm*. 2024, **43**(1), 277-293. ISSN 0326-2383
9. SALAZAR, E.R. Un índice de capacidad de procesos para distribuciones multivariadas normales y no normales de variables correlacionadas y no correlacionadas. *Ingeniería Industrial*. 2020, **038**, 67-92. DOI: <https://doi.org/10.26439/ing.ind2020.n038.4765>
10. PORTUANDO, Y.; LAFARGUE, F.; PINO, J.C.; GONZÁLEZ, A.H. Implementación del análisis de capacidad de procesos en la fabricación de calibres. *Ingeniería Mecánica*. 2023, **26**(3): e685. ISSN 1815-5944
11. UNITED STATES PHARMACOPEIA 46 Ed. (USP 46). United States Pharmacopoeia. US Pharmacopoeia Convention, Inc. Washington DC. 2023, https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-CAC46937-645D-4ABC-BEA1-CE8560F20BF4_4_en-US DOI: https://doi.org/10.31003/USPNF_M2630_04_01
-

12. RAZUC M.; NATALINI, P.; CHANAMPA, L.; GONZALEZ, A.; CALCAGNO, A.; GALLO, L. Tecnología Farmacéutica. Diseño y Preparación de Formulaciones. [et al.]. – 1ra ed.- Bahía Blanca: Editorial de la Universidad Nacional del Sur. Ediuns, Argentina. 2019. Pp 55-60. ISBN 978-987-655-224-0
13. LOU, H.; HAGEMAN, M.J. Particle size limits to pass the acceptance value (AV)-Based USP content uniformity test for tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021, **110**, 3527–3534. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.07.005>
14. DEPARTAMENTO DE TECNOLOGÍA, UEB LABORATORIO REINALDO GUTIÉRREZ. Protocolo Calificación de la instalación, operación y desempeño de la Mezcladora MTG-400T. TC3-389V. 2020.
15. DEPARTAMENTO DE TECNOLOGÍA, UEB LABORATORIO REINALDO GUTIÉRREZ, 2023. Expediente Maestro. Colchicina 0,5 mg tabletas. C-14-EM. 2023.
16. RODRÍGUEZ ZÚÑIGA, W.; MOSQUERA SIERRA, JJ. Demostración de la consistencia del proceso de fabricación de OLEOZON® oral mediante la revisión de la calidad del producto. *Revista CNIC Ciencias Químicas*. 2022, **53**(2), 260-269. e-ISSN: 2221-2442.

Conflictos de Interés:

Los autores expresan que no hay conflictos de intereses en el manuscrito presentado.

Contribución de los autores

Danielis Farias Bandera: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, administración de proyecto, investigación, metodología, recursos, software, validación.

Mirna Fernández Cervera: conceptualización, administración de proyecto, metodología, supervisión, curación de datos, validación.