



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**REFORMULACIÓN DE UNA FORMA SÓLIDA BASADA EN
ELEMENTOS DE CALIDAD POR DISEÑO
(QUALITY BY DESIGN)**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A:**

JESÚS ERNESTO JIMÉNEZ QUEVEDO

**ASESOR: DAR. JUAN JOSÉ DÍAZ ESQUIVEL
DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO**

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

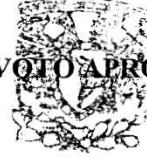
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

Reformulación de una forma sólida basada en elementos de Calidad por Diseño (Quality by Design).

Que presenta el pasante: **Jesús Ernesto Jiménez Quevedo**

Con número de cuenta: **078354234** para obtener el Título de la carrera: **Química Farmacéutico Biológica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 22 de Agosto de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
SECRETARIO	Q.B.P. Martha Elena García Corrales	
1er. SUPLENTE	M.A.E. Francisco Javier Flores Rivera	
2do. SUPLENTE	M. en C. Gabriela Rodríguez Patiño	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/cga

Agradecimientos:

A Dios por fortalecer mi corazón y colocar en mi camino a las personas que han sido el soporte para todos los logros que he tenido en mi vida.

Agradezco a los Profesores Raquel López Arellano y Juan José Díaz Esquivel, el apoyo pleno y desinteresado que me otorgaron para la realización de este trabajo.

También agradezco a los Profesores Martha García, Gabriela Rodríguez, Francisco Flores y Rodolfo Cruz por sus atinados comentarios que sin duda enriquecieron la calidad de esta tesis.

Dedicatorias

A mis Padres Erasto (†) y Luz María (†), quienes con su inagotable amor y ejemplo, me enseñaron que el trabajo fuerte y honesto siempre da resultado. Sé que su alma siempre está conmigo y nunca dejaré de quererlos, admirarlos y agradecerles lo que hicieron por mí.

A mis hermanos Ana Luz, María del Rocío y José David porque aunque nos separe la distancia, en este esfuerzo siempre me sentí acompañado por ustedes.

A mi esposa Blanca por ser mi compañera para toda la vida y mi alma gemela, cuyo infinito amor y apoyo incondicional, me demuestra diariamente que todas las cosas se logran solo con puro amor. Realmente te amo.

A mis hijos Jesús Arturo y Caro por sus risas, sus ocurrencias, su cariño y todo lo que ustedes hacen para que seamos esta familia maravillosa que somos y que finalmente me motivó para terminar este trabajo.

A Jorge Aguilar, porque me siento muy afortunado de ser tu amigo desde la infancia y desde entonces compartir los buenos y malos momentos. Gracias por todo Master !.

A Jesús Baca, Marina Morales y Víctor Zendejas, primero compañeros en la carrera y después amigos para toda la vida.

Índice

1	Índice de figuras y tablas	3
2	Abreviaturas.....	5
3	Introducción.....	6
4	Objetivos.....	9
4.1	Objetivo general.....	9
4.2	Objetivos particulares	9
5	Generalidades	10
5.1	Conceptos de Diseño de Producto	10
5.2	Guías ICH Q8, Q9 y Q10	11
5.2.1	Pharmaceutical Development Q8 (R2).....	11
5.2.2	Quality Risk management Q9.....	12
5.2.3	Pharmaceutical Quality System Q10.....	13
5.3	Metodología Six Sigma y herramientas útiles para la reformulación.....	17
5.3.1	La metodología Six Sigma.....	17
5.3.2	Definir (definición de los requisitos del cliente)	21
5.3.3	Medir (establecer las variables que afectan al proceso)	23
5.3.4	Analizar (definición de variables específicas del proceso /producto).....	25
5.3.5	Mejorar (diseñar proceso /producto robusto)	25
5.3.6	Controlar (mantener bajo control el proceso/producto mejorado)	27
6	Fase Experimental	28
6.1	Definición del problema	28
6.2	Definición de los Atributos Críticos de Calidad para la reformulación de la tableta	29
6.2.1	Formulación.....	29
6.2.2	Proceso actual	30
6.2.3	Especificaciones actuales del producto	32
6.2.4	Discusión sobre los Atributos Críticos de Calidad	34
6.3	Reformulación	34
6.3.1	Evaluación de la fórmula y proceso de fabricación.....	34

6.3.2	Análisis de Riesgos.....	37
6.3.3	Propuesta de formulación y proceso nuevo	44
6.4	Diseño de experimentos (DOE).....	47
6.4.1	Factores relevantes del DOE	47
6.4.2	Definición del DOE	49
6.4.3	Análisis de las muestras.....	54
6.5	Confirmación de fórmula y proceso	55
7	Resultados y Análisis de Datos.....	55
8	Conclusiones.....	76
9	Referencias Bibliográficas.....	77

1 Índice de figuras y tablas

Figura 1	Guía Q8 (R2) – Enfoque de Calidad por Diseño (QbD) (ref. 8)	12
Figura 2	Guía Q9 – Proceso de administración de riesgos de calidad (ref. 8)....	13
Figura 3	Guía Q10 – Sistema de Calidad Farmacéutico (ref. 8).....	14
Tabla 1	Relación de las guías Q8, Q9 y Q10 en las actividades de desarrollo del producto (ref. 8).....	15
Tabla 2	Relación de las guías Q8, Q9 y Q10 en el desarrollo de procesos (ref. 8).....	16
Tabla 3	Comparación entre procesos de mejora y rediseño (ref. 11)	19
Tabla 4	Herramientas comúnmente usadas en cada fase de la metodología Six Sigma (ref. 12).....	20
Figura 4	Modelo de análisis de Kano (ref. 11).....	23
Figura 5	Palanca de la Calidad (Ealey 1998) (ref. 10)	27
Tabla 5	Formulación actual de las tabletas	29
Figura 6	Diagrama de fabricación actual de las tabletas por vía húmeda	32
Tabla 6	Especificaciones actuales del producto	33
Figura 7	Diagrama espina de pescado para causas potenciales de tabletas rotas.....	35
Tabla 7	Matriz Causa-Efecto- Etapas de fabricación sobre Atributos Críticos de Calidad	37
Tabla 8	Análisis de riesgo para las etapas críticas de fabricación	38
Tabla 9	Propuesta de formulación nueva de tabletas.....	46
Tabla 10	Factores relevantes para el DOE.....	47
Tabla 11	Descripción de factores, respuestas y condiciones para el DOE	50
Tabla 12	Diseño de experimentos Taguchi L8	52
Tabla 13	Formulaciones del Diseño de experimentos Taguchi L8	53
Tabla 14	Esquema de análisis de muestras	54
Tabla 15	Resultados de respuestas evaluadas en la etapa de granulación	56
Tabla 16	Resultados de respuestas evaluadas en la etapa de mezclado final	57
Tabla 17	Resultados de características de tabletas comprimidas con punzón de 1 surco	58
Tabla 18	Resultados de características de tabletas comprimidas con punzón de 3 surcos	58

Figura 8	Comparación entre valores individuales de dureza para tabletas con 1 y 3 surcos	59
Figura 9	Comparación entre valores individuales de friabilidad para tabletas con 1 y 3 surcos	60
Tabla 19	Análisis del DOE para tabletas comprimidas con punzón de 1 surco.....	62
Tabla 20	Correlaciones significativas entre factores y respuestas del DOE.....	63
Tabla 21	Selección de valores para cada factor resultante del DOE	64
Tabla 22	Predicción de respuestas usando combinación de valores resultantes	64
Tabla 23	Formulación propuesta con los valores óptimos del DOE	65
Figura 10	Propuesta de proceso y parámetros con los valores óptimos del DOE	67
Tabla 24	Resultados de tabletas comprimidas a 3 distintos valores de dureza..	68
Tabla 25	Comparación entre promedios reales y valores pronosticados para Atributos Críticos de Calidad de tabletas comprimidas a 20 ± 2 kp ...	69
Figura 11	Comportamiento esperado de la Desintegración en función de la Friabilidad y la Dureza	70
Figura 12	Comportamiento esperado del Factor de Similitud (f2) función de la Friabilidad y la Dureza	70
Tabla 26	Resumen de los cambios finales de la formulación.....	72
Tabla 27	Resumen de los cambios finales del proceso.....	73
Tabla 28	Resumen de los cambios finales de las especificaciones.....	74

2 Abreviaturas

ICH	<i>"The International Council for Harmonisation" (Concilio Internacional para la armonización) anteriormente "International Conference on Harmonisation"</i>
ICH Q8 / Q8	Guía ICH "Pharmaceutical Development Q8 (R2)" (Desarrollo Farmacéutico)
ICH Q9 / Q9	Guía ICH "Quality Risk management Q9" (Administración de riesgos de calidad)
ICH Q10 / Q10	Guía ICH "Pharmaceutical Quality System Q10" (Sistema de Calidad farmacéutico)
QbD	"Quality by Design" (Calidad por Diseño)
QTPP	"Quality Target Product Profile" (Perfil de calidad del producto)
DMAMC	"Definir, Medir, Analizar, Mantener, Controlar" (fases de la metodología Seis Sigma)
DOE	"Design of Experiments" (Diseño de Experimentos)
CQA's	"Critical Quality Attributes" (Atributos Críticos de Calidad según ICH Q8)
CTQ's	"Critical to Quality " (Atributos Críticos para la Calidad según metodología Six Sigma)
AMEF	Análisis del Modo de Efecto de Falla
PNR	Número de Probabilidad de Riesgo
ANOVA	Análisis de Varianza
f2	factor de similitud según NOM-177-SSA1-2013
USP/NF	"United States Pharmacopoeia /National Formulary " (Farmacopea de los Estados Unidos de América/ Formulario Nacional)
g / mg /Kg	gramo / miligramo /kilogramo
kp	Kilopond
UFC	Unidades Formadoras de Colonias
°C	Grado centigrado
%	Porcentaje
ASTM	American Association for Testing of Materials (Asociación americana para pruebas de materiales)

3 Introducción

Desde el año 2000, los organismos de normalización sanitaria adheridos a la ICH (The International Council for Harmonisation, anteriormente International Conference on Harmonisation por sus siglas en Inglés) han emitido una serie de guías para la industria con el fin de tratar de conformar un conjunto de reglas comunes para el desarrollo de medicamentos. El propósito esencial de las guías está orientado al cumplimiento consistente de la calidad basado en el análisis de riesgo, la innovación y el estado más reciente de los avances científicos (state of the art). Más precisamente a partir del establecimiento en 2003 de un nuevo paradigma de la calidad “Develop a harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to quality risk management and science” (“Desarrollar un sistema de calidad farmacéutico armonizado , aplicable a través de todo el ciclo de vida del producto haciendo hincapié en un enfoque integrado de la gestión de riesgos de calidad y la ciencia”), se emitieron las normas que servirían para lograr la reducción de las diferencias entre países y regiones de los requisitos técnicos que impactan la disponibilidad, la seguridad, eficacia y el costo de los medicamentos, (1).

Dentro de esas guías, las normas ICH Q8, Q9 y Q10 (2),(3),(4) han sido la base de ese esfuerzo. Sin embargo, a pesar de las estrategias de desarrollo sugeridas, es evidente que el seguimiento estricto de las guías no asegura que al final, el producto desarrollado, cumpla con todos los aspectos requeridos, después de que las normas se llevan a la práctica. Esto no representa ninguna falencia puesto que el objetivo de las guías siempre será sugerir algunas herramientas, más no indicar con carácter obligatorio los pasos a seguir para completar el desarrollo de algún medicamento.

De acuerdo con las normas, el concepto más importante que debe guiar el desarrollo farmacéutico es el análisis de riesgo, que acompañado con las especificaciones a cumplir constituirían el conjunto de retos y metas para el desarrollador. El resultado al final del desarrollo deberá ser el conocimiento pleno de los posibles efectos que tienen los componentes de la formulación, el proceso de manufactura, los métodos de análisis , así como el material de empaque y sus posibles variaciones, todo ello llamado el Espacio de Diseño que no es otra cosa que el conocimiento científico de las interacciones de los elementos mencionados anteriormente

sobre la calidad del producto ó en otras palabras, sobre las especificaciones con las cuales fue creado (Atributos Críticos de Calidad).

En la parte práctica de este trabajo existe la necesidad de reformular una tableta que actualmente ya se fabrica de manera rutinaria a nivel industrial, con lo cual se puede decir que se conocen de manera precisa los Atributos Críticos de Calidad actuales, como lo son sus características físicas y químicas. Sin embargo la necesidad de mejorar tanto los aspectos mecánicos de la tableta como disminuir los tiempos de manufactura, sin menoscabar aspectos básicos del desempeño del producto, como lo es el perfil de disolución, obliga el planteamiento y el cumplimiento de nuevos Atributos Críticos de Calidad.

Detallando lo anterior, se puede decir que en la actualidad existe dentro de la gama de productos de una compañía X una tableta conteniendo el Ingrediente Activo Y, cuyo principal uso en humanos es como un antiparasitario. Este producto ha demostrado desde la década de los años 60 ser seguro cuando es administrado por vía oral; además de ser bien tolerado cuando se sigue la posología específica para su uso.

Esta tableta tiene varios retos a superar para la reformulación que se propone. En primer lugar la resistencia mecánica de la tableta es muy baja, por lo que se han reportado como defectos, un gran número de tabletas rotas dentro de los envases. Por otra parte, este producto se fabrica en un volumen considerablemente alto dentro de la producción regular, por lo que un aumento en la velocidad de fabricación traería grandes beneficios a los costos del producto. Finalmente, entre las múltiples propiedades que presenta el principio activo es que pertenece a la clasificación Biofarmacéutica II, es decir que presenta alta permeabilidad y baja solubilidad (5). Dadas éstas características fisicoquímicas, el principal reto a vencer durante la reformulación será encontrar tanto los excipientes como el proceso adecuados, para que a pesar de los cambios, siga siendo un producto completamente equivalente, cuando sea comparado su perfil de disolución contra el del producto de referencia que en este caso es la misma tableta que se produce actualmente.

Como se puede observar los cambios que se propusieron durante la reformulación pueden ser, en alguna medida, opuestos a lo que se establece como objetivo de la reformulación. Por ejemplo, es bien sabido que una forma de aumentar la resistencia mecánica en las tabletas se consigue cuando se aumenta la dureza de las mismas. Para este caso, el efecto de aumentar la dureza de las

tabletas pudiera resultar en un aumento en el tiempo de desintegración y con alta probabilidad, en un cambio en los perfiles de disolución, lo cual no es admisible para nuestro propósito.

Además de los retos técnicos que se especificaron antes, existen los requisitos regulatorios que rigurosamente deben ser cubiertos con la finalidad de cumplir con todos los aspectos de calidad del producto y así evitar un retraso en el registro del producto ante las autoridades sanitarias. Esto quiere decir que el apego a lo establecido en la normatividad debe ser considerado dentro del plan de reformulación. Pero más allá de estas exigencias, el diseño del producto reformulado debe ser llevado a cabo para que al final del mismo, aumente el conocimiento general del producto y asegure la calidad del producto consistentemente una vez que sea transferido a la línea de producción.

Basada tanto en el reto técnico (obtener una fórmula y un proceso con los beneficios esperados) como en el reto regulatorio (cumplimiento de requisitos de diseño para asegurar la calidad en cualquier parte del ciclo de vida del producto), es donde se encuentra la necesidad de aplicar una metodología que soporte de manera simultánea el logro de ambos retos.

De experiencias anteriores provenientes de la mejora de procesos utilizando elementos de la metodología Six Sigma (6), es posible proponer y utilizar algunos elementos de esa metodología para ejecutar la reformulación encomendada. Esto quiere decir que al ser una metodología basada en la evaluación del riesgo, la selección y la evaluación de los efectos de las variables conforme a criterios estadísticos y en el diseño de experimentos, nos proporciona suficiente bases científicas para cumplir con lo requerido en la normatividad; además de ofrecer la posibilidad de conocer los elementos críticos y las interacciones, tanto de la fórmula como del proceso para asegurar la calidad del producto desde que fue creado.

4 Objetivos

4.1 Objetivo general

- Reformular una tableta con base en las normas de Calidad por Diseño (Quality by Design) para cumplir con los Atributos Críticos de Calidad siguientes: aumento de la resistencia mecánica de la tableta y obtención de un perfil de disolución similar al del producto conocido.

4.2 Objetivos particulares

- Definir los elementos de la Calidad por Diseño (*Quality by Design –QbD-*) que se usarán para la reformulación de una tableta.
- Utilizar elementos de la metodología Six Sigma que soporten científicamente la Calidad por Diseño con la que se reformulará el producto.

5 Generalidades

5.1 Conceptos de Diseño de Producto

El éxito económico de casi todas las empresas depende de su capacidad para identificar las necesidades de sus clientes, crear productos que satisfagan esos requerimientos y se puedan producir a bajo costo. Alcanzar esta meta no es solo labor de mercadotecnia, de manufactura ó de distribución, sino que el objetivo es una meta de diseño que debe ser atendida por un equipo multidisciplinario que al desarrollar el producto, considere todos los aspectos. El desarrollo de un producto es un conjunto de actividades que inicia con la percepción de las oportunidades del mercado y termina con la producción, venta y entrega del producto. De manera general, existen cinco dimensiones con las cuales se puede evaluar el rendimiento del desarrollo de un producto (7):

- Calidad del producto, ¿Satisface las necesidades del cliente?, ¿Es robusto y confiable?. La calidad del producto realmente corresponde a la oportunidad del mercado y precio que los clientes están dispuestos a pagar.
- Costo del producto. ¿Cuál es el costo de manufactura del producto? .Importante pues el costo determina el margen de utilidad para la empresa.
- Tiempo del desarrollo. ¿Con que rapidez completó el equipo de desarrollo el diseño del producto?. El tiempo de desarrollo determina el tiempo de respuesta de la compañía hacia la competencia; así como la rapidez con la que la empresa recibe los beneficios económicos del desarrollo.
- Costo del desarrollo. El costo de desarrollo es una parte importante de la inversión necesaria para alcanzar las utilidades.
- Capacidad del desarrollo. Es una ventaja competitiva que puede emplear la empresa para desarrollar productos con mayor eficiencia y mejor economía en el futuro.

Un alto rendimiento de estas cinco dimensiones, regularmente conduce al éxito económico de la compañía. Sin embargo deberán considerarse otros criterios igual de importantes que provienen de otros involucrados, como pueden ser los aspectos ambientales, de seguridad ó cualquier otro derivado de personas ligadas al producto, que en el caso de los productos farmacéuticos pudiera ser la opinión de los representantes médicos y de los responsables de la función de calidad. Considerando como el aspecto principal la calidad ó en otras palabras, la conformidad que debe

tener nuestro producto con respecto los requisitos de nuestros clientes, debemos considerar a la misma como la razón principal para el Diseño del producto en cuestión. En el caso de un producto farmacéutico, los esfuerzos del Diseño están reglamentados principalmente por las guías ICH Q8, Q9 y Q10, por lo que a continuación se menciona la importancia de estas normas sobre el presente proyecto.

5.2 Guías ICH Q8, Q9 y Q10

Las 3 guías están diseñadas para trabajar juntas con el propósito de mejorar de manera sistemática la calidad de los productos farmacéuticos. A continuación se explicaran brevemente cada una de las guías por separado.

5.2.1 Pharmaceutical Development Q8 (R2)

La guía *Pharmaceutical Development* Q8 (R2) (2) describe cómo debe llevarse a cabo el desarrollo del producto farmacéutico y su proceso de manufactura basados en la ciencia, el análisis de riesgo, introduce los conceptos de Calidad por Diseño (*Quality by Design*), Espacio de Diseño y la flexibilidad regulatoria que se puede alcanzar una vez que el Espacio de Diseño se ha fijado. A continuación se describe un diagrama de los elementos y conceptos que provee esta guía (8).

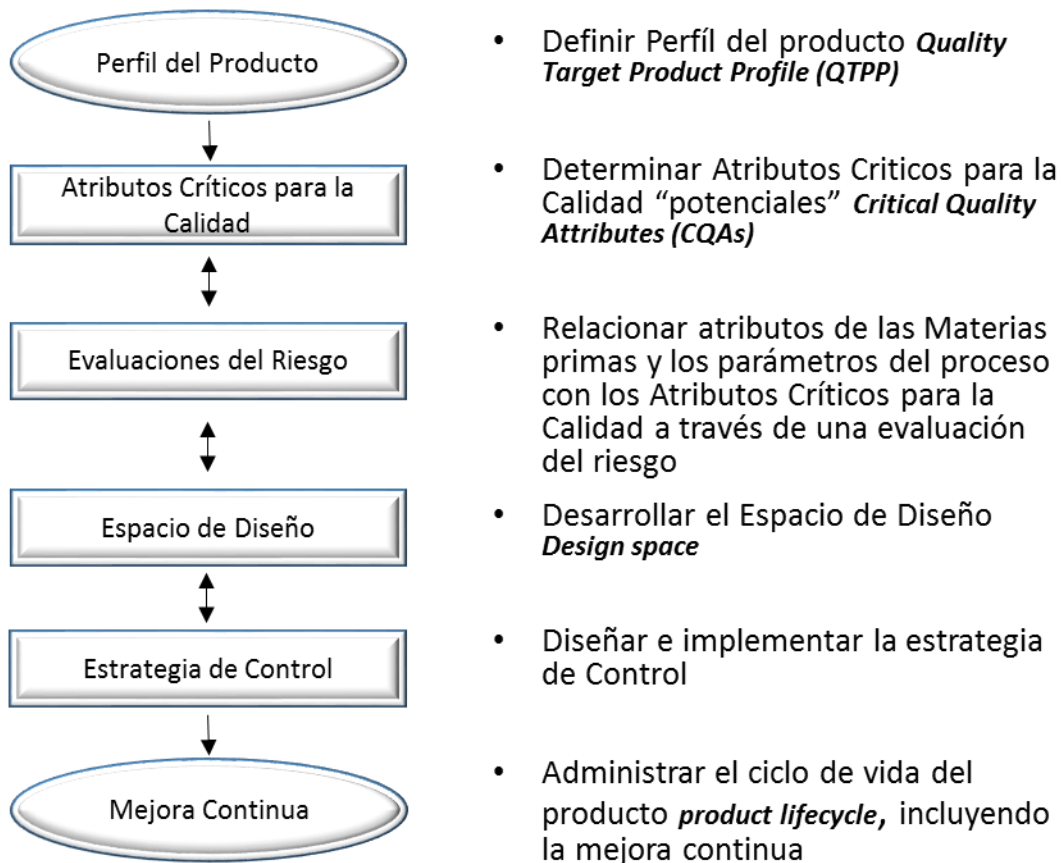


Figura 1 Guía Q8 (R2) – Enfoque de Calidad por Diseño (QbD) (ref. 8)

5.2.2 Quality Risk management Q9

El propósito principal de esta guía (3) es describir los procesos sistemáticos para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos de calidad. Esta guía es aplicable a todo el ciclo de vida del producto, es decir desde su desarrollo y manufactura hasta su distribución. Incluye principios, metodologías y ejemplos de herramientas para el manejo de los riesgos de calidad. A continuación se ilustra el proceso de manejo de riesgos descritos en la guía Q9. (8)

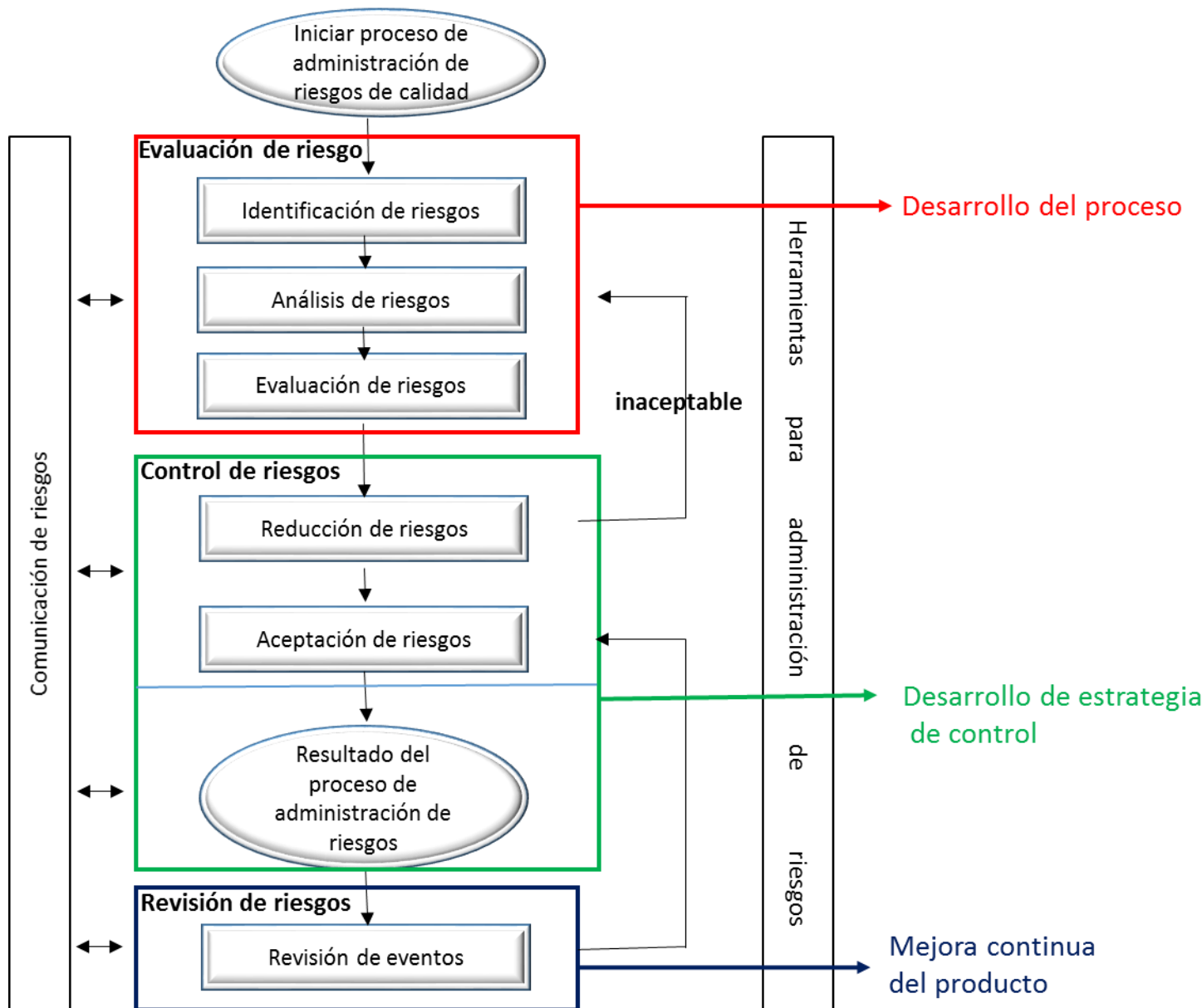


Figura 2 Guía Q9 – Proceso de administración de riesgos de calidad (ref. 8)

5.2.3 Pharmaceutical Quality System Q10

En esta guía (4) se describen los sistemas clave que facilitan el establecimiento y mantenimiento del estado de control tanto para el desempeño de los procesos como para la calidad del producto, además de facilitar la mejora continua. El siguiente diagrama muestra los elementos y las fases del ciclo de vida del producto, descritos en la guía Q10.

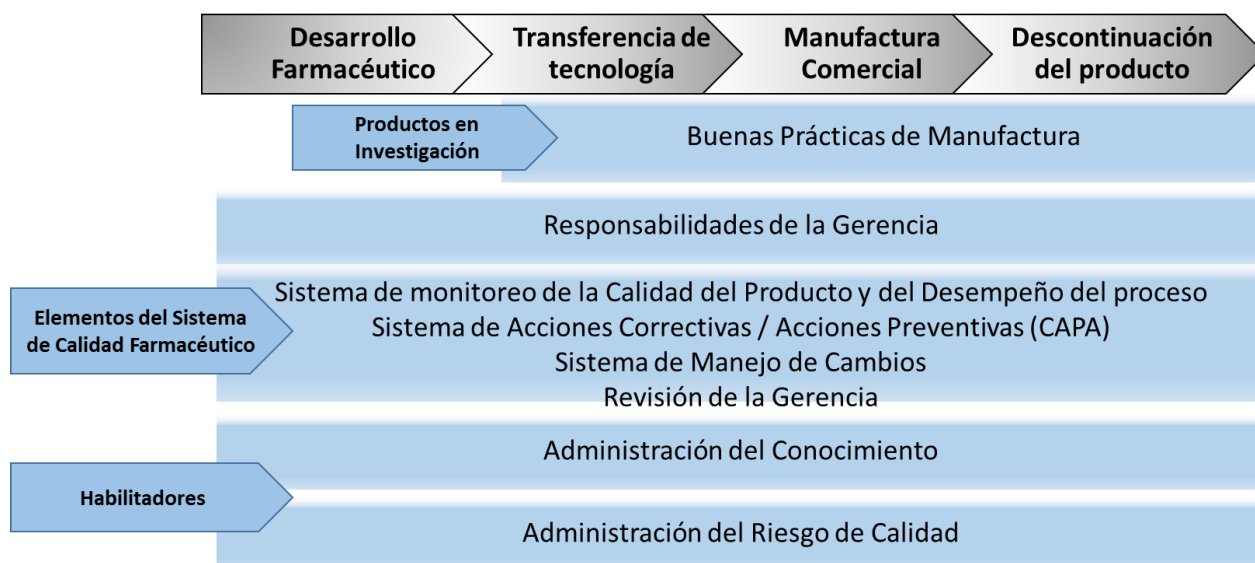


Figura 3 Guía Q10 – Sistema de Calidad Farmacéutico (ref. 8)

En las siguientes tablas se muestran cómo es que las 3 guías trabajan juntas en etapas de Desarrollo del producto y Desarrollo del proceso, dado que son las 2 etapas relevantes para este proyecto (8).

Tabla 1 Relación de las guías Q8, Q9 y Q10 en las actividades de desarrollo del producto
(ref. 8)

	ICH Q8(R2) Actividades Relacionadas	ICH Q9 Actividades Relacionadas	ICH Q10 Actividades Relacionadas
Definir Perfil de Calidad del Producto (QTPP)	Estudios Clínicos y no Clínicos del Ingrediente Activo : Biodisponibilidad, Farmacocinética, seguridad	Evaluación de riesgo formal y/o informal para valorar las necesidades del paciente y los riesgos potenciales del medicamento	Administración del conocimiento (información relevante para fundamentar el entendimiento, análisis de riesgo y alcance de DOE), Documentación del laboratorio, Reporte del desarrollo, etc.
Estudios de Pre-Formulación	Caracterización del Ingrediente Activo: propiedades físicas, estabilidad química, degradación e interacciones potenciales de la formulación, desarrollo de pruebas analíticas	Determinar modos de falla y factores de riesgo para la estabilidad física y química del Ingrediente Activo	
Estudios de Factibilidad de la Formulación	Compatibilidad de excipientes ,desarrollo del método de disolución, Diseño de experimentos iniciales	Determinar modos de falla y factores de riesgo para las interacciones de excipientes	
Formulación, Optimización y Selección	Caracterización de Ingrediente Activo, excipientes y materiales, Diseño de Experimentos, estabilidad del producto y condiciones de almacenaje, Desarrollo de relaciones In vivo-In vitro	Análisis de riesgo formal	

Tabla 2 Relación de las guías Q8, Q9 y Q10 en el desarrollo de procesos (ref. 8)

	ICH Q8(R2) Actividades Relacionadas	ICH Q9 Actividades Relacionadas	ICH Q10 Actividades Relacionadas
Factibilidad del proceso	Exploración de las operaciones unitarias, caracterización de intermediarios del proceso	Determinar modo de falla y factores de riesgo para operaciones unitarias, clasificación de riesgos	Registro de lotes y procedimientos de operación para la manufactura, reporte de transferencia de tecnología, identificación y selección de proveedores que cumplan con las especificaciones de las materias primas
Desarrollo del proceso y optimización (escala laboratorio)	DOE's para parámetros del proceso e interacciones con los materiales, desarrollo del Espacio de Diseño, rangos operacionales de parámetros independientes, conocimiento de las operaciones críticas del proceso	Evaluación de riesgos para determinar parámetros que potencialmente impacten la calidad (por ejemplo diagrama de Ishikawa), determinar pasos del proceso críticos y atributos de los materiales (por ejemplo AMEF), problemas potenciales del escalamiento	
Desarrollo del proceso y optimización (escala piloto)	Piloto para verificar conocimiento del escalamiento, DOE y modelaje del efecto del escalamiento, desarrollo del Espacio de Diseño, Desarrollo de tecnologías de medición en línea	Desarrollo de la estrategia de control de riesgos incluidos en el escalamiento	

En resumen, las 3 guías deben aplicarse a todo el ciclo de vida del producto y aunque están basadas en el manejo del riesgo y la ciencia, son normas de alto nivel que no describen a detalle las operaciones necesarias para conseguir que el diseño de un producto farmacéutico satisfaga las expectativas regulatorias mencionadas en las mismas guías.

Bajo esta consideración es que a continuación se propone, el uso de herramientas Six Sigma para conseguir el cumplimiento formal y sistemático de los requisitos regulatorios bajo los cuales debe realizarse la reformulación del producto.

5.3 Metodología Six Sigma y herramientas útiles para la reformulación

5.3.1 La metodología Six Sigma

Dicha metodología fue desarrollada en los años ochenta por Motorola como un intento de mejorar sus procesos y por ende mejorar la calidad de sus productos. De acuerdo con la notación usada en estadística, la letra griega “ σ ” (sigma) es utilizada para medir la variabilidad de cualquier proceso. Una compañía puede medir su desempeño a través del nivel sigma de sus procesos de negocio. Tradicionalmente las compañías aceptan y/o se encuentran sin ser conscientes, en un nivel de variación entre 3 y 4 σ . El hecho es que con estos niveles de variación estas empresas estarán generando entre 6200 y 67 000 productos con algún defecto por cada millón de piezas producidas. El estándar *Six Sigma* de 3.4 piezas defectuosas por cada millón de piezas producidas, es la respuesta a la expectativa creciente de los clientes y la disminución de costos, a pesar de la complejidad de los productos y procesos.

En la actualidad el concepto *Six Sigma* ha evolucionado de tal forma que se ha adoptado por parte de las empresas como una metodología para asegurar un desempeño prácticamente libre de errores, partiendo desde el diseño del producto hasta la fabricación del mismo en la línea de producción (9).

En esencia, esta metodología es un proceso estructurado de resolución de problemas basado en el ciclo Shewhart-Deming modificado en 1982 (Planear-Hacer-Verificar- Actuar), compuesto por cinco fases: **Definir, Medir, Analizar, Mejorar y Controlar** o por su acrónimo en español como **DMAMC**. (Nota: en Inglés, su lengua original, se conoce como *DMAIC* que tiene el mismo significado que en Español).

A continuación se describen las fases y principales actividades que se desarrollan en cada una de las mismas: (10)

Definir. Definir el problema ó seleccionar el proyecto; lo que quiere decir que en esta fase se describe el efecto provocado por una situación adversa ó se plantea el proyecto de mejora. Al final de esta etapa se tiene un objetivo claramente definido y un equipo preferentemente multidisciplinario para resolver el proyecto.

Medir. En esta fase se define y describe el proceso a través de sus etapas, entradas, salidas y características. Además se evalúan la estabilidad y capacidad de los sistemas de medición por medio de estudios de repetibilidad y reproducibilidad, exactitud, precisión, linealidad.

Analizar. Aquí se definen las variables significativas del proceso que se obtuvieron durante la fase Medir. En otras palabras se confirma por medio de la estadística (análisis de varianzas, pruebas de hipótesis, intervalos de confianza) las contribuciones que tienen los factores en la variación del proceso. También se evalúa la estabilidad y capacidad del proceso sin mejora.

Mejorar. Al final de esta etapa se pretende obtener un proceso óptimo y robusto. Tradicionalmente se ejecuta a través del Diseño de experimentos, análisis de regresión y estudios de superficies de respuesta. En esta etapa también se valida la mejora recalculando la capacidad del proceso.

Controlar. Consiste en el monitoreo continuo del proceso mejorado con el propósito de mantener el proceso bajo control. Una vez que el proceso es capaz y está bajo control, se deben buscar las mejores condiciones, materiales ó procedimientos que conduzcan a un desempeño superior del proceso (mejora continua).

Las actividades descritas anteriormente, son aplicables a un sinnúmero de situaciones empresariales desde la mejora de procesos actuales hasta el rediseño de procesos pre-existentes. En este caso las etapas DMAMC suelen adaptarse para reforzar la identificación de formas innovadoras y eficaces para realizar el trabajo. Como ilustración a lo dicho podemos proponer la siguiente adaptación.

Definir, los requisitos del cliente y los objetivos del producto /proceso/ servicio.

Medir, el rendimiento de acuerdo a los requisitos del cliente.

Analizar, y evaluar el diseño del producto/proceso/ servicio.

Diseñar e implementar, el nuevo producto/proceso/ servicio.

Verificar, los resultados y mantener el rendimiento esperado.

Tabla 3 Comparación entre procesos de mejora y rediseño (ref. 11)

Fase	Mejora de Procesos/Productos	Rediseño de Procesos/Productos
Definir	<ul style="list-style-type: none">• Identificar el problema• Definir los requisitos• Establecer el objetivo	<ul style="list-style-type: none">• Identificar problemas genéricos ó específicos• Definir el objetivo/cambiar de visión• Clarificar el alcance y los requisitos del cliente
Medir	<ul style="list-style-type: none">• Validar el problema• Redefinir el problema• Medir las entradas clave	<ul style="list-style-type: none">• Medir el rendimiento con respecto a los requisitos• Obtener datos de la eficiencia del proceso
Analizar	<ul style="list-style-type: none">• Desarrollar hipótesis sobre las causas• Identificar las causas raíz• Validar las hipótesis	<ul style="list-style-type: none">• Identificar las mejores prácticas• Evaluar el diseño del proceso sin y con valor añadido, cuellos de botella, caminos alternativos• Depurar los requisitos
Mejorar	<ul style="list-style-type: none">• Desarrollar ideas para eliminar las causas raíz• Probar las soluciones• Estandarizar las soluciones y medir los resultados	<ul style="list-style-type: none">• Diseñar el nuevo proceso• Implantar los nuevos proceso y estructuras
Controlar	<ul style="list-style-type: none">• Establecer medidas de control para mantener el rendimiento• Corregir nuevas desviaciones según sea necesario	<ul style="list-style-type: none">• Establecer medidas y revisiones para mantener el rendimiento• Corregir los problemas según sea necesario

Aunque los objetivos y resultados del rediseño de procesos son muy diferentes a los de la mejora, la secuencia de las fases, la lógica detrás de ella y algunas herramientas utilizadas durante el proyecto son muy similares (11).

A continuación se presenta un resumen con las herramientas más comúnmente utilizadas en cada una de las fases DMAMC (12):

Tabla 4 Herramientas comúnmente usadas en cada fase de la metodología Six Sigma (ref. 12)

Fase	Objetivo particular	Herramientas más usadas
Definir	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar el problema • Seleccionar el proyecto • Seleccionar el equipo de trabajo • Documentar el proyecto 	<ul style="list-style-type: none"> • Reportes sobre quejas, devoluciones, costos de fallas • Encuestas cuestionarios sobre voz del cliente y voz del negocio, Análisis de Kano. • Definición equipo multidisciplinario • Project Charter (Project Management Institute)
Medir	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizar el proceso • Establecer variables que afectan al proceso • Validar sistema de medición 	<ul style="list-style-type: none"> • Mapas de proceso (SIPOC y diagrama de flujo), cálculo de medidas centrales ,medidas de dispersión, cp, cpk, pp, ppK • Matriz causa efecto, Análisis de Modo y Efecto de falla (AMEF),diagrama de Pareto, Diagrama de Ishikawa, • Estudio Gage R& R, cálculo linealidad, exactitud, precisión
Analizar	<ul style="list-style-type: none"> • Proponer hipótesis sobre posibles fuentes de variación de las relaciones causa efecto • Confirmar variables determinantes para el desempeño de proceso 	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de hipótesis para variables continuas (análisis de regresión, regresión logística) y para variables discretas (ANOVA, Pruebas T, Chi cuadrada, pruebas de proporciones) • Calculo de intervalos de confianza
Mejorar	<ul style="list-style-type: none"> • Inducir cambios en las variables determinantes para optimizar las salidas del proceso • Recalcular cp,cpk 	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño de experimentos (factoriales completos y fraccionados, Plackett Burmann, Taguchi)
Controlar	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener bajo control los rangos de operación del proceso • Mejorar continuamente el proceso 	<ul style="list-style-type: none"> • Documentar el nuevo proceso • Diseño de controles (control estadístico de procesos) y medidas a prueba de fallas (poka yoke) • Calcular continuamente cp y cpk • Kaizen y metodología 5's (Seiri,Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke)

Para efectos de este trabajo consideraremos solo aquellas herramientas que se utilizan regularmente para la mejora de procesos, considerando que el producto ya existe y el propósito final es su mejora.

5.3.2 Definir (definición de los requisitos del cliente)

En general, la metodología *Six Sigma* empieza y termina con el cliente. Esto quiere decir que todo esfuerzo de mejora ó rediseño que hace la compañía debe estar guiado por la búsqueda de la satisfacción de las necesidades del cliente.

En nuestro caso el cliente no se limita a quien ha encargado el proyecto de mejora, sino también se extiende hacia las entidades regulatorias que establecen los estándares a cumplir; así como de todos los involucrados en la producción, análisis y distribución que aseguran la calidad del producto a lo largo de toda la cadena de suministro.

A todas las expectativas que el cliente espera se cumplan una vez terminado el proyecto de mejora se llama “Voz del Cliente”. Para el caso específico de las expectativas de costos, calidad y riesgo en donde participan con su opinión los empleados de la compañía, se le llama “Voz del Negocio ó Voz del Proceso”. La suma de ambas expectativas sin supremacía de una sobre de otra, serán consideradas como parte de la definición de las necesidades finales a cumplir.

La definición de los requisitos del cliente regularmente gira alrededor de 2 categorías críticas:

- Los requisitos del resultado, que son las características del producto que se entregarán al cliente al completar el proceso de diseño.
- Los requisitos del servicio, que son la expresión de cómo espera el cliente ser tratado. Para efectos de nuestro trabajo, solo consideraremos los requisitos del resultado ó producto.

Una declaración de requisitos es breve pero minuciosa y consiste básicamente en la traducción de la “Voz del Cliente” ó de la “Voz del Negocio” en información relevante que se pueda medir como especificaciones.

En este trabajo las especificaciones pueden partir de los distintos aspectos regulatorios obligatorios (normatividad a cumplir), además de los requerimientos de calidad (especificaciones) y parámetros del proceso (que surgen del diagrama de flujo de las operaciones) indispensables para el funcionamiento adecuado del producto durante su procesamiento.

Las directrices para fijar los requisitos de manera adecuada serían:

- Los requisitos deben estar relacionados con un resultado específico
- Describen un solo factor o criterio del rendimiento
- Establecen un nivel de rendimiento aceptable o no aceptable
- Se expresan utilizando factores que se puedan medir y/o observar
- Coincide con la voz del Cliente ó del Negocio y son validados por ellos

No todos los requisitos del cliente se crean de la misma forma, ni tampoco se consideran los defectos de igual importancia, por ello es que se debe categorizar y priorizar los estándares del rendimiento considerando el efecto sobre la satisfacción del cliente.

Una aproximación a ésta priorización es el llamado análisis de Kano, basado en el trabajo de Noriaki Kano. En esta categorización se dividen los requisitos del cliente en 3 categorías:

- Insatisfactores ó requisitos básicos: que son los requisitos que “deben estar” para cumplir con las expectativas mínimas de los clientes. Es probable que el cliente no se dé cuenta si estas características se cumplen, pero es seguro que notará si faltan.
- Satisfactores ó requisitos variables: Cuanto mejor ó peor sea el comportamiento de estos requisitos, más alta ó baja será su valoración para el cliente .En términos del modelo de Kano esta es la categoría donde “más es mejor”. En otras palabras, mientras más obtenga el cliente de esta categoría más satisfecho estará.
- Encantadores ó requisitos latentes: Son características, factores ó capacidades que van más allá de lo que los clientes esperan ó que apuntan hacia necesidades que los clientes no pueden expresar por sí mismos. Suelen ser características inesperadas que van más allá de lo normal.

Los requisitos del cliente y sus expectativas cambian rápidamente, por lo que aunque se haya realizado un análisis ahora, es posible que los requisitos que al principio se hayan considerado como superiores, después de poco tiempo sean considerados como básicos. Este ciclo interminable aunque frustrante en el presente, es para el futuro el principio fundamental de la mejora continua. (11).

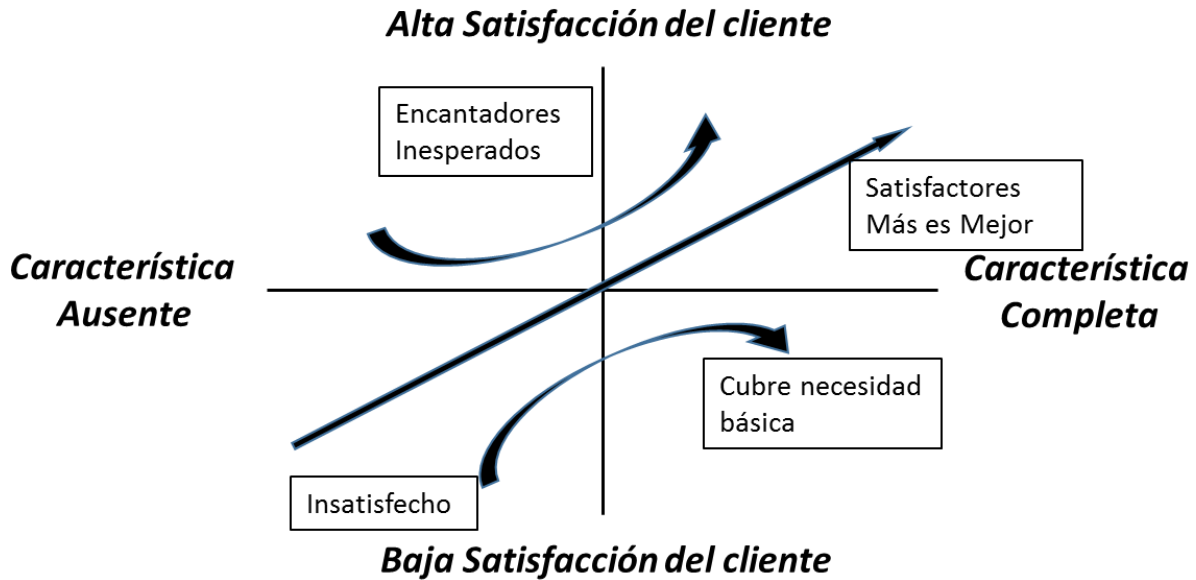


Figura 4 Modelo de análisis de Kano (ref. 11)

La definición de criticidad puede considerar la suposición de si estas características estuvieran ausentes del producto ó proceso se convertirían en un factor de alto riesgo para determinar un desempeño ineficaz del producto cuando se encuentre en el mercado; así como también si la ausencia está en contra de lo que solicita la autoridad regulatoria ó si esta misma falencia durante la manufactura del producto determinaría la generación de productos con un número de fallas fuera de la expectativa.

Una vez descrita la metodología con la que se describen los requisitos del cliente, se procederá a formular durante la fase experimental los Atributos Críticos para la Calidad (ó *CQA*’s por sus siglas en Inglés). Los *CTQ*’s (*Critical to Quality*) mencionados en la metodología *Six Sigma* es el concepto equivalente a los *CQA*’s descritos en la guía *ICH Q8 (2)*, que reiteramos serán las características que satisfacen los requerimientos clave del cliente.

5.3.3 Medir (establecer las variables que afectan al proceso)

El resultado final de esta etapa representa la base del esfuerzo de mejora. En esta fase se utilizan herramientas que permiten diferenciar entre el posible efecto de las variables y el efecto más probable sobre el objetivo de mejora a lograr.

A pesar de un gran número de herramientas que tenemos a la mano, se emplearán aquellas que además de arrojar un resultado más rápido, consideran la opinión de los expertos en las distintas áreas por donde pasa el proceso.

La primera incógnita a resolver es, ¿Cuáles son, de todas las posibles entradas del proceso (manufactura, materiales, mano de obra, análisis, etc), aquellas variables que realmente afectan los requisitos de cliente (Atributos Críticos de Calidad)?. Para nuestro caso se utiliza una herramienta llamada Matriz de Causa-Efecto.

Similar al Diagrama de Ishikawa, con la particularidad que permite ver el efecto de distintas variables sobre los Atributos Críticos de Calidad que hemos catalogado de acuerdo con las prioridades que nos ha fijado el cliente.

Se crea escribiendo en el renglón superior de la matriz los requerimientos clave del cliente que no deben ser más de cinco. Posteriormente se les asigna una calificación de acuerdo con la importancia que tiene para el cliente. Usualmente se determinan con una escala de 1 al 10 siendo 10 el más importante. En las columnas se escribirán todos los pasos del proceso y/o entradas que surgen del diagrama de proceso. En tercer lugar se califica la relación que existe entre cada paso del proceso y el requerimiento del cliente, de la siguiente forma: cero sin correlación, 1 correlación remota, 3 correlación moderada, 9 alta correlación. Después se multiplican las calificaciones de las correlaciones por la calificación de los requerimientos del cliente, obteniéndose al final un valor numérico para cada entrada del proceso. Si las calificaciones no fueran suficientemente discriminatorias, se puede construir un Diagrama de Pareto para enfocarse en las relaciones con las calificaciones más altas y así determinar cuáles serán los efectos más significativos de cada paso del proceso sobre los requerimientos del cliente. (12)

Una vez conocidas las posibles variables que afectarán en mayor escala a los requisitos del cliente, debemos priorizar en función del riesgo la solución de cada una de esas variables. Una herramienta que ofrece esta ponderación es el Análisis del Modo de Falla.

El Análisis del Modo de Efecto de Falla (*AMEF* por sus siglas en Inglés), es una herramienta creada en la NASA en la década de los 60's con el propósito de descubrir la forma en que ocurre una falla en un sistema, considerando la magnitud de ese efecto sobre el desempeño de un

subsistema ó sobre el sistema completo, la factibilidad con la que ocurre; así como la probabilidad de que nuestros sistemas de control puedan detectar la falla antes de que llegue al siguiente usuario. La suma de todas las contribuciones anteriores nos dará el número de probabilidad de riesgo, que además de indicarnos las áreas de mejora para el sistema, también proporciona la prioridad para resolverlas.

El poder y flexibilidad de esta herramienta le ha permitido extender su uso no solo a sistemas mecánicos y electrónicos, sino que también ha sido sugerida en la norma ICH Q9 (3) como una herramienta de análisis de riesgo para las actividades de diseño de formas farmacéuticas. Al ser una herramienta completamente práctica, la aplicación de la misma sobre este proyecto se detallará en la parte experimental de este trabajo.

5.3.4 Analizar (definición de variables específicas del proceso /producto)

Para esta parte del proceso lo esencial es proponer hipótesis sobre posibles las fuentes de variación que resultaron del análisis de las relaciones causa-efecto y de la priorización de esas variables en función del riesgo con el que pueden afectar a los requisitos del cliente.

Para lograr este propósito el análisis estadístico inferencial basado ANOVA, pruebas “T” u otras herramientas con suficiente resolución, generarán la base matemática de comparación (estado basal del proceso/producto) de donde partirán las ideas de mejora para nuestro proyecto.

Confirmar variables determinantes para el desempeño de proceso/producto a través de la elaboración de hipótesis de trabajo que puedan ser estadísticamente comprobadas, es el resultado final de esta etapa.

5.3.5 Mejorar (diseñar proceso /producto robusto)

Tradicionalmente esta fase se ejecuta a través del Diseño de Experimentos, la regresión lineal, el estudio de superficies de respuesta ó una combinación de todos ellos según sea el caso.

Generalizando el Diseño de Experimentos (DOE) se puede definir como un conjunto de técnicas estadísticas para planear los experimentos y analizar los resultados de manera ordenada y eficiente.

Específicamente el método desarrollado por Genichi Taguchi hace énfasis en conceptos como factores de ruido y robustez.

Según Taguchi, los factores de ruido son las causas que hacen que una característica funcional se desvíe de su objetivo. A saber existen varios tipos de ruido:

- Factores de ruido externo, que se encuentran fuera del producto como la temperatura ambiente, el error humano, las fluctuaciones de voltaje.
- Factores de ruido entre productos, que están relacionado con las variaciones inherentes del proceso.
- Factores de ruido de deterioración, que es la variación interna determinada por el uso normal del producto.

La variación puede reducirse a través de la eliminación de la causa que la provoca.

El concepto de robustez, se puede definir como la capacidad del producto para ser insensible a los efectos de las fuentes de variación (ruido).

El objetivo general de los métodos ingenieriles de Taguchi es la generación de procesos centrados en el objetivo (media del proceso) y que sean insensibles a los factores de ruido. Dichos métodos se basan en lo que Taguchi llama los Diseños Ortogonales, que son matrices de diseño de experimentos que indican el número de pruebas balanceados con las combinaciones de los niveles de las variables. Los Diseños Ortogonales representan una fracción del total de los experimentos a realizar con una resolución similar a la de un diseño factorial fraccionado, por ello reducen el costo y tiempo de experimentación sin sacrificar resolución.

La calidad y el costo final de un producto manufacturado son determinados en gran medida por el diseño del producto y su proceso de manufactura. La siguiente figura ilustra el concepto anterior y señala que mientras el mayor esfuerzo se realice en la fase de diseño del producto, mayor será la mejora de la calidad (10).

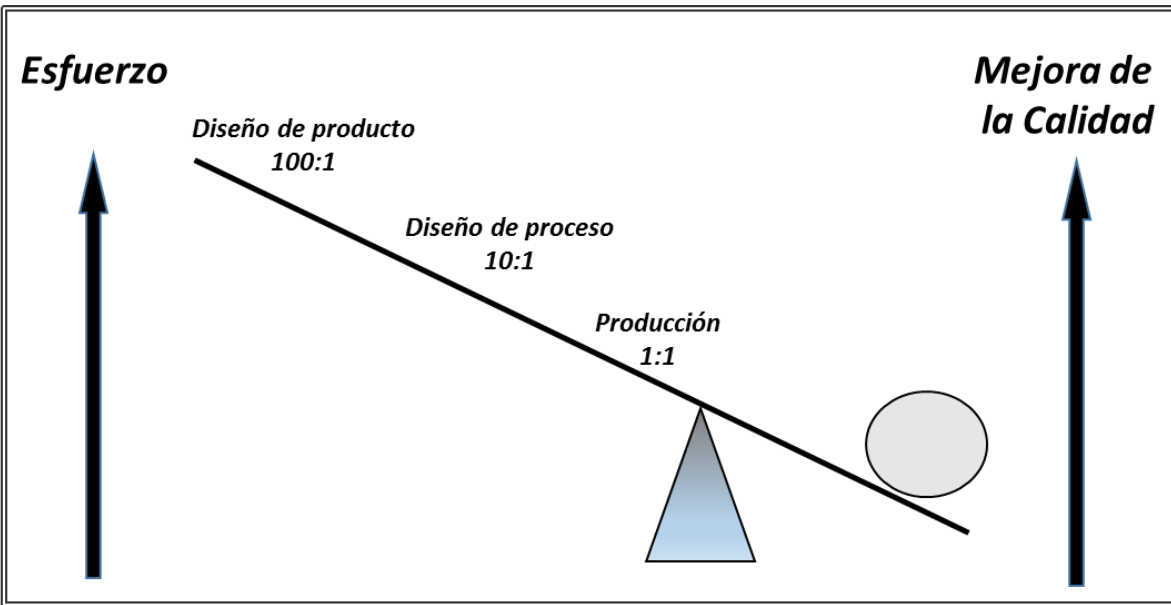


Figura 5 Palanca de la Calidad (Ealey 1998) (ref. 10)

Para efectos de este proyecto, según dicta la ICH Q8 (2), el Diseño de Experimentos será utilizado para definir los rangos de los parámetros críticos del proceso, los rangos operacionales de los parámetros independientes, aumentará el conocimiento de las operaciones críticas del proceso; en otras palabras habilitará la conclusión sobre el Espacio de Diseño.

5.3.6 Controlar (mantener bajo control el proceso/producto mejorado)

El punto culminante de la metodología *Six Sigma* consiste en establecer medidas y hacer revisiones continuas del producto/proceso, con el propósito de mantener el rendimiento y descubrir nuevas oportunidades de optimización, que traigan consigo la mejora continua.

Para efecto de esta trabajo esta fase se encuentra fuera del alcance de nuestros objetivos, pues consiste solo en la optimización del producto, por lo que no se profundizará sobre herramientas específicas de esta fase para ser usadas en este proyecto. Sin embargo, los parámetros de manufactura y especificaciones que emanen del proceso optimizado, serán tomadas en cuenta como las medidas de control que solicitan las normas ICH Q8 (2) y Q9 (3).

6 Fase Experimental

6.1 Definición del problema

Actualmente una compañía X fabrica una tableta con el Ingrediente Activo Y. Estas tabletas se envasan en frasco de polietileno de alta densidad. En general la mayoría de las especificaciones fisicoquímicas de las tabletas se cumplen satisfactoriamente tales como : la identidad, valoración y pureza del Ingrediente Activo, la disolución, la uniformidad de dosis, el contenido de agua, la desintegración, el peso y la ausencia de microorganismos mesofílicos aeróbios, además de las cuentas de hongos y levaduras. Sin embargo la friabilidad está afectando el desempeño de las tabletas, puesto que se han generado quejas debido a la presencia de tabletas rotas dentro del envase, razón por la cual surge la necesidad de reformular el producto para obtener tabletas con mayor resistencia mecánica y que a la vez cumplan los Atributos Críticos de Calidad establecidos para las mismas.

Debido a que la formulación actual ha demostrado buenos resultados respecto a la estabilidad de largo plazo, es decir un nivel bajo de impurezas, se plantea reiniciar el proyecto de reformulación tomando como punto de referencia la formulación y proceso actual.

A pesar de que la fórmula actual es estable, existe una preocupación debida a un posible incremento del 200 % de la demanda del producto, lo cual hace indispensable pensar en un cambio del proceso de manufactura con el propósito de aumentar la velocidad del mismo, por lo cual se considerará como parte del diseño el respectivo cambio del proceso.

Por otra parte, por cumplimiento regulatorio debe considerarse que los cambios de fórmula y proceso no deben afectar el perfil de disolución de la tableta cuando se compare con el perfil de disolución de la fórmula actual. Esto quiere decir que el factor de similitud “f2” (13) deberá cumplirse de manera irrestricta.

Finalmente no se plantea cambiar al proveedor del Ingrediente Activo, que está completamente caracterizado, por lo que un cambio de proveedor del Ingrediente Activo no se encuentra dentro del alcance del proyecto.

6.2 Definición de los Atributos Críticos de Calidad para la reformulación de la tableta

De acuerdo con las necesidades mencionadas en la sección anterior y lo descrito en la sección “Definir” de este trabajo, se definirán los Atributos Críticos de Calidad. Para ello se analizarán por separado las partes más importantes del proyecto que para este caso son: la formulación, el proceso de manufactura y las especificaciones a cumplir. Hecho el análisis, se determinarán los Atributos Críticos de Calidad que se seguirán en todo el proyecto.

6.2.1 Formulación

Dado que la formulación actual es estable a largo plazo, será considerada como la base para éste proyecto. En la siguiente tabla se describe la fórmula y las etapas en las que participa cada componente:

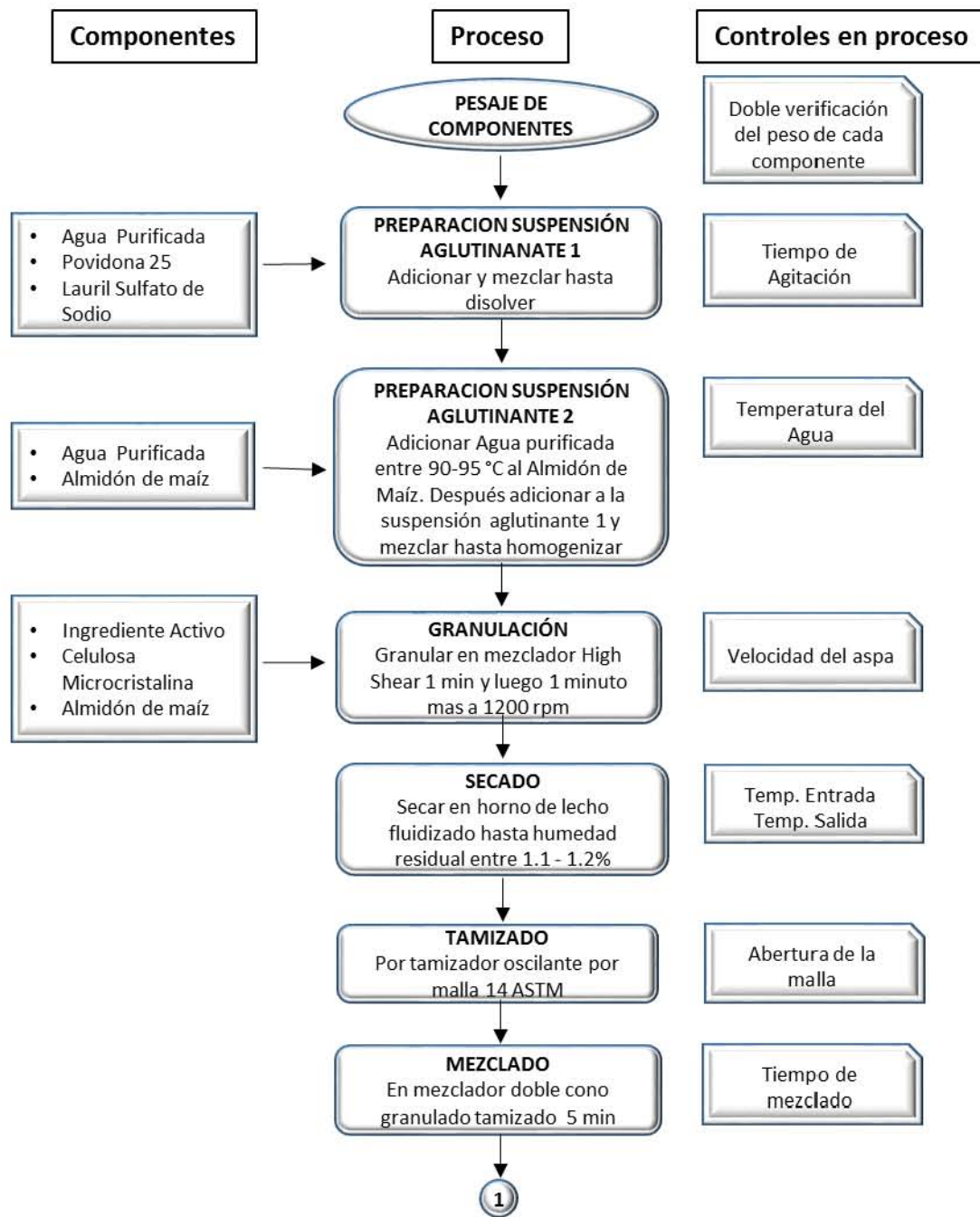
Tabla 5 Formulación actual de las tabletas

Etapas	Componente	% W/W
Preparación suspensión aglutinante	Almidón de maíz	4.57
	Agua purificada	4.57
	Agua purificada	21.00
	Povidona 25	3.50
	Lauril sulfato de sodio	1.50
	Agua purificada	7.00
Granulación	Ingrediente Activo	57.14
	Almidón de maíz	8.95
	Celulosa microcristalina	16.71
Mezclado Final	Almidón de maíz	6.10
	Estearato de Magnesio	1.52
	Total	100.00

6.2.2 Proceso actual

De acuerdo con las necesidades mencionadas en la sección anterior y lo descrito en la sección “Definir” de este trabajo, a continuación se sintetiza el proceso de fabricación actual. El proceso de fabricación consiste en una granulación vía húmeda en mezclador de alto corte (High shear). Previamente se prepara una suspensión aglutinante con Agua Purificada, Almidón de Maíz, Povidona 25 y Lauril Sulfato de Sodio. Posteriormente la suspensión se adiciona al Ingrediente Activo previamente mezclado con Almidón de Maíz y Celulosa microcristalina. El granulado obtenido se seca en horno de lecho fluido hasta alcanzar un valor de humedad desde 1.1 a 1.2% cuya determinación se realiza en termobalanza (105°C por 3 min). A continuación el material es tamizado y mezclado con una cantidad adicional de Almidón de Maíz y Estearato de Magnesio. Finalmente, el granulado lubricado se comprime en una tableteadora rotativa a una velocidad aproximada de 50,000 tab/h.

El siguiente diagrama describe las operaciones que se efectúan para la fabricación de la tableta:



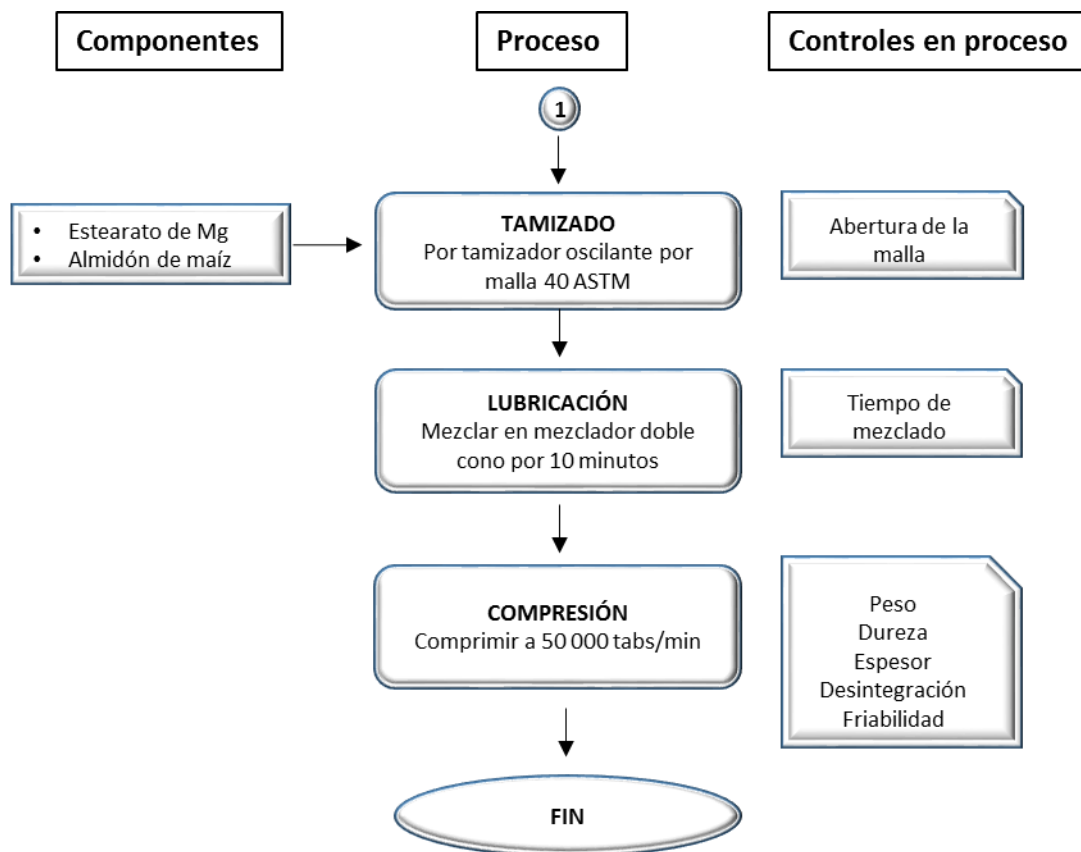


Figura 6 Diagrama de fabricación actual de las tabletas por vía húmeda

6.2.3 Especificaciones actuales del producto

Para este proyecto, el último aspecto a considerar para la determinación de los Atributos Críticos de Calidad son las especificaciones del producto. Como se menciona en párrafos anteriores el objetivo principal versa sobre una reformulación por lo que un cambio de especificaciones no está considerado dentro del proyecto. Sin embargo, cabe resaltar el hecho de que la reformulación debe asegurar no solo las especificaciones actuales, sino además debe cumplir con lo especificado en la norma NOM-177-SSA1-2013 (13), lo que representa que el factor de similitud “f2” deberá resultar entre valores de 50 a 100. Esta es la razón por la cual se incluirá como parte de las especificaciones a cumplir. Salvo en donde se indique, la referencia bibliográfica general para las pruebas proviene de la USP 37 (14).

En la siguiente tabla se muestran las especificaciones para la reformulación:

Tabla 6 Especificaciones actuales del producto

Prueba	Especificación	Referencia
Aspecto Tableta	Tableta oblonga con un surco de partición en uno de los lados	Verificación Visual
Identidad de Ingrediente Activo	El tiempo de retención del pico de la muestra corresponde con el tiempo de retención del pico del estándar.	USP (14)
Valoración del Ingrediente Activo	90-110 % por tableta	USP (14)
Disolución	1er. Criterio 80 – 115 % 2do. Criterio $S2=(S1+S2)=Q$, y ninguna es menor a Q-15%. 3er. Criterio $S3=(S1+S2+S3)=Q$, y no más de dos unidades es menor a Q-15%, y ninguna es menor que Q-25%.	USP/NF<711> (14)
Pureza Química		
Sustancia Relacionada A	$\leq 0.20 \%$	USP/NF<921> (14)
Sustancia Relacionada B	$\leq 0.50 \%$	
Sustancia Relacionada C	$\leq 0.50 \%$	
Otros productos de degradación desconocidos c/u	$\leq 0.20 \%$	
Total de productos de degradación	$\leq 1.00 \%$	
Uniformidad de dosis	1er. criterio USP (10 Unidades) 0.0 – 15.0% 2do. criterio USP (30 Unidades) 0.0 – 15.0%	USP/NF<905> (14)
Determinación de agua	0.0 – 2.5 %	USP/NF<921> (14)
Desintegración	0 – 30 min	USP/NF<701> (14)
Variación de peso	945 – 1 155 mg/tab	USP/NF<905> (14)
Dureza	15.0 – 25.0 Kp	Especificación interna

Prueba	Especificación	Referencia
Friabilidad	$\leq 1.0 \%$	Especificación interna
Cuenta total de mesofílicos aerobios	0 – 2000 UFC/g	USP/NF<61> (14)
Cuenta total combinada de hongos y levaduras	0 – 200 UFC/g	USP/NF<61> (14)
E. coli	Ausencia/g	USP/NF<62> (14)
Factor de similitud (f2)	≥ 50	Referencia (13)

6.2.4 Discusión sobre los Atributos Críticos de Calidad

Considerando que el objetivo principal de este trabajo es la mejora de la resistencia mecánica de las tabletas lo cual se puede conseguir mediante un incremento en la dureza de las mismas, ya sea por un cambio de excipientes, por la optimización del proceso ó una combinación de ambas Sin embargo el incremento en la resistencia mecánica puede también tener un efecto adverso sobre la disolución de las tabletas ó la generación de impurezas, lo cual no es admisible dadas las especificaciones del producto.

Por lo anteriormente descrito las pruebas de **Disolución, Pureza química, Dureza, Friabilidad** y **Factor de similitud (f2)** son identificados como los **Atributos Críticos de Calidad**; por lo que el desarrollo de la reformulación se enfocará principalmente en el cumplimiento de dichos aspectos.

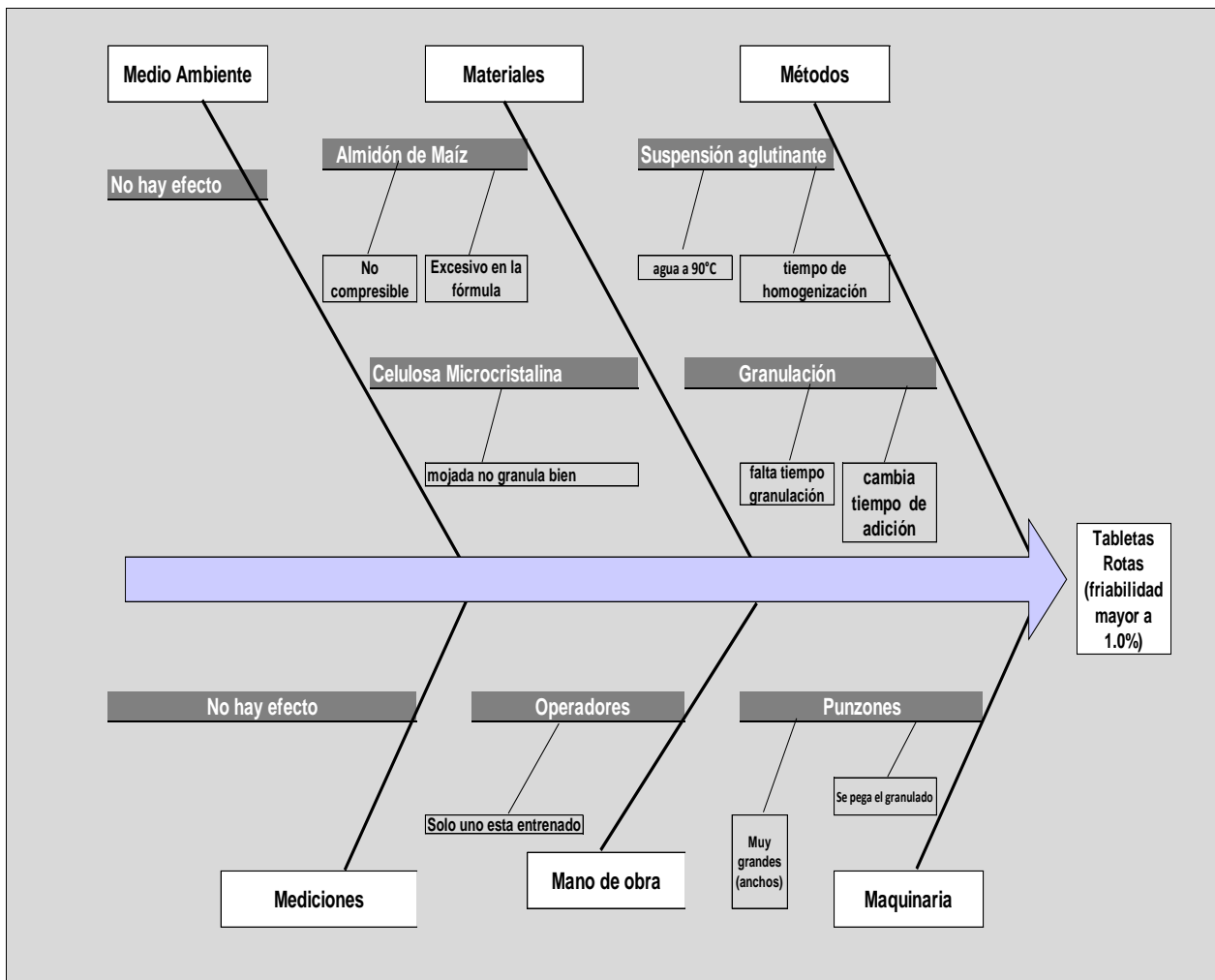
6.3 Reformulación

6.3.1 Evaluación de la fórmula y proceso de fabricación

Una vez determinados los Atributos Críticos de Calidad, se convocó a un equipo interdisciplinario compuesto por miembros clave de las áreas de Desarrollo, Producción, Aseguramiento/Control de Calidad, con el propósito de recabar los datos sobre la “Voz del cliente” y la “Voz del proceso”. A través de reuniones y el uso del diagrama de pescado (figura 7), se llegaron a plantear las siguientes causas potenciales por las cuales el producto presentaba

la falta de resistencia mecánica expresada como un valor de friabilidad mayor a la especificación (> 1.0 %):

Figura 7 Diagrama espina de pescado para causas potenciales de tabletas rotas



A continuación se comenta con mayor detalle las causas potenciales propuestas por el equipo multidisciplinario:

- No es posible estandarizar completamente la fabricación de la suspensión aglutinante, por el manejo complicado del agua a 90°C.
- No es posible estandarizar completamente la granulación, porque el tiempo de adición de la suspensión aglutinante no es fácil de controlar.
- Las dimensiones de los punzones parecen ser inadecuadas (demasiado anchos).
- El tiempo de granulación no es suficiente para realizar un buen amasado.
- La propiedad de compactación de la Celulosa microcristalina falla cuando se granula porque capta humedad.
- El Almidón de Maíz en polvo no es compresible.
- La cantidad de agua residual no es suficiente para lograr una buena compresión, pero si se pasa de humedad, el granulado se pega a los punzones.

Después de analizar las posibles causas, se propusieron algunas medidas iniciales para corregir los efectos descritos anteriormente:

- Evitar el calentamiento del agua para preparar la suspensión aglutinante.
- Estandarizar los tiempos de adición de suspensión aglutinante por medio de un sistema de bombeo a velocidad constante.
- Cambiar excipientes ó cambiar el grado de algunos de ellos.
- Reducir las dimensiones de los punzones / reducir el peso de la tableta.
- Reducir la cantidad de Almidón de Maíz.
- Restablecer el control de la humedad residual y los parámetros críticos de la granulación.
- Responsabilizar a un solo operador por la granulación y después y solo después de una capacitación estricta, replicar el conocimiento al siguiente operador.

Sin embargo, la aplicación de éstas propuestas estará en función de conocer su efecto directo sobre los Atributos Críticos de Calidad.

Con el propósito identificar cuáles son las etapas del proceso de fabricación que tienen mayor impacto sobre los Atributos Críticos de Calidad, se construyó la siguiente matriz Causa-Efecto.

Tabla 7 Matriz Causa-Efecto- Etapas de fabricación sobre Atributos Críticos de Calidad

REGISTRO DE DATOS MATRIZ CAUSA- EFECTO						
Nivel de importancia →	8	8	8	8	8	
Atributos Críticos de Calidad →	Pureza química	Disolución	Dureza	Friabilidad	Factor de similitud (f2)	Total
Variables de Entrada al Proceso ↓						
Preparación suspensión aglutinante	1	8	8	8	8	264
Mezclado inicial	1	1	1	1	1	40
Granulación	2	8	8	8	8	272
Secado	6	5	6	6	5	224
Tamizado	1	5	5	5	6	176
Mezclado final	1	3	3	3	3	104
Compresión	1	8	8	8	8	264

De la valoración anterior se identificaron las etapas de **Preparación de suspensión aglutinante**, **Granulación**, **Secado** y **Compresión** como las de mayor impacto sobre los Atributos Críticos de Calidad.

6.3.2 Análisis de Riesgos

Las etapas anteriores fueron analizadas mediante un AMEF para la identificación de los modos de falla, sus causas potenciales y para el planteamiento de acciones que ayuden a mitigar o a eliminar la problemática actual del producto.

En la siguiente tabla se describen los resultados de este análisis:

Tabla 8 Análisis de riesgo para las etapas críticas de fabricación

Paso del Proceso / Entrada	Modo de falla Potencial / ¿Qué puede salir mal?	Efecto de la falla potencial	Severidad	Causa potencial	Ocurrencia		Detección	PNR	Acciones Recomendadas
¿Cuál es la entrada de proceso bajo investigación?	¿De qué manera puede fallar la entrada?	¿Cuál es el impacto en las variables clave de salida o en los Atributos Críticos de Calidad?	¿Qué tan severo es el efecto al cliente ó al próximo paso?	¿Qué provoca que la entrada pueda fallar?	¿Qué tan frecuente se presenta la causa potencial?	¿Cuáles son los controles y /o procedimientos de inspección o prueba que previenen la causa o el modo de falla?	¿Qué tan bien se puede detectar la causa o el modo de falla?	Número de Probabilidad de Riesgo	¿Cuáles son las acciones para reducir la ocurrencia de la causa ó mejorar la detección?
Preparación de suspensión aglutinante	Gelatinización incompleta del almidón	Variabilidad en efecto aglutinante, granulación incompleta, resistencia mecánica de tabletas disminuida (baja dureza, alta friabilidad)	8	Variación en temperatura de agua utilizada para preparación de pasta de almidón	8	Se indica temperatura de 90-95°C para la preparación de la susp., sin embargo no se cuenta con una marmita en el área de granulación por lo que durante el traslado del agua al área de proceso la temperatura disminuye; además el tiempo de exposición del almidón a temperatura no está controlado.	6	384	Cambio a almidón pregelatinizado para eliminar calentamiento de agua en la preparación de la suspensión

Paso del Proceso / Entrada	Modo de falla Potencial / ¿Qué puede salir mal?	Efecto de la falla potencial	Severidad	Causa potencial	Ocurrencia		Detección	PNR	Acciones Recomendadas
¿Cuál es la entrada de proceso bajo investigación?	¿De qué manera puede fallar la entrada?	¿Cuál es el impacto en las variables clave de salida o en los Atributos Críticos de Calidad?	¿Qué tan severo es el efecto al cliente ó al próximo paso?	¿Qué provoca que la entrada pueda fallar?	¿Qué tan frecuente se presenta la causa potencial?	¿Cuáles son los controles y /o procedimientos de inspección o prueba que previenen la causa o el modo de falla?	¿Qué tan bien se puede detectar la causa o el modo de falla?	Número de Probabilidad de Riesgo	¿Cuáles son las acciones para reducir la ocurrencia de la causa ó mejorar la detección?
Granulación	Proceso de granulación deficiente	Granulación incompleta, granulado frágil, resistencia mecánica de tabletas disminuida (baja dureza, alta friabilidad)	8	Parámetros de granulación no optimizados (Tiempo de granulación, velocidad de mezclador, velocidad de chopper, forma de adición de suspensión)	5	Los parámetros de granulación se encuentran establecidos en la orden de fabricación. El proceso se encuentra validado	8	320	Realizar un DOE para optimizar la granulación y determinar la relación de cada parámetro con los Atributos Críticos de Calidad

Paso del Proceso / Entrada	Modo de falla Potencial / ¿Qué puede salir mal?	Efecto de la falla potencial	Severidad	Causa potencial	Ocurrencia		Detección	PNR	Acciones Recomendadas
¿Cuál es la entrada de proceso bajo investigación?	¿De qué manera puede fallar la entrada?	¿Cuál es el impacto en las variables clave de salida o en los Atributos Críticos de Calidad?	¿Qué tan severo es el efecto al cliente ó al próximo paso?	¿Qué provoca que la entrada pueda fallar?	¿Qué tan frecuente se presenta la causa potencial?	¿Cuáles son los controles y /o procedimientos de inspección o prueba que previenen la causa o el modo de falla?	¿Qué tan bien se puede detectar la causa o el modo de falla?	Número de Probabilidad de Riesgo	¿Cuáles son las acciones para reducir la ocurrencia de la causa ó mejorar la detección?
Granulación			8	Formulación no optimizada (tipo o proporción de aglutinante ineficiente, cantidad de agua no optimizada, tipo de celulosa inadecuado, desintegrante ineficiente)	5	El producto es evaluado a través del reporte anual de producto.	8	320	Realizar un DOE para optimizar la formulación (tipo y proporción de aglutinante, celulosa, desintegrante, porcentaje de agua, etc) evaluar la relación de cada componente con los Atributos Críticos de Calidad

Paso del Proceso / Entrada	Modo de falla Potencial / ¿Qué puede salir mal?	Efecto de la falla potencial	Severidad	Causa potencial	Ocurrencia		Detección	PNR	Acciones Recomendadas
¿Cuál es la entrada de proceso bajo investigación?	¿De qué manera puede fallar la entrada?	¿Cuál es el impacto en las variables clave de salida o en los Atributos Críticos de Calidad?	¿Qué tan severo es el efecto al cliente ó al próximo paso?	¿Qué provoca que la entrada pueda fallar?	¿Qué tan frecuente se presenta la causa potencial?	¿Cuáles son los controles y /o procedimientos de inspección o prueba que previenen la causa o el modo de falla?	¿Qué tan bien se puede detectar la causa o el modo de falla?	Número de Probabilidad de Riesgo	¿Cuáles son las acciones para reducir la ocurrencia de la causa ó mejorar la detección?
Secado	Variabilidad en humedad final de granulado	Características de compresibilidad pobres en granulado, disolución de tabletas inconsistente, resistencia mecánica de tabletas disminuida (baja dureza, alta friabilidad).	8	Parámetros de secado no optimizados, falla en equipos de secado, tiempos de secado prolongados , controles en proceso no robustos	6	La orden de fabricación incluye los parámetros de secado, la humedad del granulado se indica como punto final del proceso y se verifica por medio de termobalanza	6	288	Realizar pruebas de optimización del proceso de secado , evaluar control en proceso de humedad Correlacionar parámetros de proceso con humedad final, verificar adecuabilidad de especificación de humedad

Paso del Proceso / Entrada	Modo de falla Potencial / ¿Qué puede salir mal?	Efecto de la falla potencial	Severidad	Causa potencial	Ocurrencia		Detección	PNR	Acciones Recomendadas
¿Cuál es la entrada de proceso bajo investigación?	¿De qué manera puede fallar la entrada?	¿Cuál es el impacto en las variables clave de salida o en los Atributos Críticos de Calidad?	¿Qué tan severo es el efecto al cliente ó al próximo paso?	¿Qué provoca que la entrada pueda fallar?	¿Qué tan frecuente se presenta la causa potencial?	¿Cuáles son los controles y /o procedimientos de inspección o prueba que previenen la causa o el modo de falla?	¿Qué tan bien se puede detectar la causa o el modo de falla?	Número de Probabilidad de Riesgo	¿Cuáles son las acciones para reducir la ocurrencia de la causa ó mejorar la detección?
Compresión	Pegado de granulado en punzones	Incremento en merma de producto, baja velocidad de compresión, pérdida de eficiencia del proceso	7	Alta proporción de Ingrediente activo en la formulación	8	Se realiza inspección visual de las tabletas durante el proceso de compresión, mediante la cual indirectamente se detecta la ocurrencia del pegado en punzones. La proporción de activo en la formulación no es modificable.	3	168	Optimizar características del granulado respecto al proceso de compresión, optimizar proporción de antiadherente en la formulación, uso de excipientes que ayude a reducir adherencia del Ingrediente Activo
			7	Humedad de granulado muy alta	3	La humedad del granulado se especifica y registra en la orden de fabricación, etapa de secado.	3	63	Realizar pruebas de optimización del proceso de secado, evaluar control en proceso de humedad

Paso del Proceso / Entrada	Modo de falla Potencial / ¿Qué puede salir mal?	Efecto de la falla potencial	Severidad	Causa potencial	Ocurrencia		Detección	PNR	Acciones Recomendadas
¿Cuál es la entrada de proceso bajo investigación?	¿De qué manera puede fallar la entrada?	¿Cuál es el impacto en las variables clave de salida o en los Atributos Críticos de Calidad?	¿Qué tan severo es el efecto al cliente ó al próximo paso?	¿Qué provoca que la entrada pueda fallar?	¿Qué tan frecuente se presenta la causa potencial?	¿Cuáles son los controles y /o procedimientos de inspección o prueba que previenen la causa o el modo de falla?	¿Qué tan bien se puede detectar la causa o el modo de falla?	Número de Probabilidad de Riesgo	¿Cuáles son las acciones para reducir la ocurrencia de la causa ó mejorar la detección?
	Flujo pobre de granulado	Variación de peso alta, velocidad de compresión baja, valoración, uniformidad de dosis, disolución inconsistentes	8	Características de granulado no óptimas	5	No se cuenta con controles en proceso para la medición de las características reológicas del granulado.	9	360	Optimizar características del granulado respecto al proceso de compresión , caracterizar reología del granulado
Compresión	Tabletas con baja resistencia mecánica	Friabilidad fuera de especificación, ruptura de tabletas	8	Características de granulado no óptimas	6	Se realiza inspección visual y prueba de friabilidad a las tabletas durante el proceso de compresión	4	192	Realizar un DOE para optimizar formulación y proceso de granulación . Determinar la relación de cada parámetro con los Atributos Críticos de Calidad

Paso del Proceso / Entrada	Modo de falla Potencial / ¿Qué puede salir mal?	Efecto de la falla potencial	Severidad	Causa potencial	Ocurrencia		Detección	PNR	Acciones Recomendadas
¿Cuál es la entrada de proceso bajo investigación?	¿De qué manera puede fallar la entrada?	¿Cuál es el impacto en las variables clave de salida o en los Atributos Críticos de Calidad?	¿Qué tan severo es el efecto al cliente ó al próximo paso?	¿Qué provoca que la entrada pueda fallar?	¿Qué tan frecuente se presenta la causa potencial?	¿Cuáles son los controles y /o procedimientos de inspección o prueba que previenen la causa o el modo de falla?	¿Qué tan bien se puede detectar la causa o el modo de falla?	Número de Probabilidad de Riesgo	¿Cuáles son las acciones para reducir la ocurrencia de la causa ó mejorar la detección?
			8	Diseño de punzón inadecuado, dimensiones de tableta inapropiadas	6	Se realiza inspección visual y prueba de friabilidad a las tabletas durante el proceso de compresión	3	144	Realizar pruebas de compresión y comparación entre distintos formatos de punzones

Como resultado del AMEF se encontró que los modos de falla con Número de Probabilidad de Riesgo (*PNR* por sus siglas en Inglés) mayor ó igual a 192 (el 80 % del total), son las que afectan mayormente a los Atributos Críticos de Calidad. En este caso las medidas recomendadas para mejorar los modos de fallas potenciales de: Gelatinización incompleta de almidón, Proceso de granulación deficiente, Variabilidad en humedad final de granulado, Tabletetas con baja resistencia mecánica y Flujo pobre de granulado son las que se consideraron para hacer la propuesta de formulación y proceso que se muestran en el próximo numeral.

6.3.3 Propuesta de formulación y proceso nuevo

Con base en los resultados obtenidos del análisis de riesgo se plantea la siguiente propuesta de formulación y proceso:

Con el propósito de evitar la gelatinización incompleta del Almidón y eliminar el calentamiento del agua durante la preparación de la suspensión aglutinante, se sustituye el Almidón de Maíz por Almidón de maíz pregelatinizado que funcionalmente es utilizado como agente aglutinante que mejora la dureza , el flujo del granulado y además se dispersa en agua a temperatura ambiente (15). Con el objetivo de mejorar la granulación deficiente del API, se sustituye la Povidona K25 por Povidona K30 que es conocida por ser un excipiente que mejora la capacidad aglutinante, como resultado del aumento en el grado de polimerización , que a su vez aumenta la viscosidad relativa de la suspensión aglutinante (15). Para compensar el efecto de mayor aglutinación garantizando una desintegración y disolución adecuadas, se incluye el uso de Crospovidona, excipiente que por tener una actividad capilar alta, aumenta la capacidad de hidratación de la tableta (15). Se propone la incorporación de este excipiente intragranular y extragranular, pensando que su efecto pueda alcanzar tanto a las partículas granuladas, como a los excipientes que se mezclan por fuera de la granulación. Considerando mejorar las características de flujo y compresibilidad del granulado, se sustituye la proporción de Almidón de Maíz extragranular utilizado como diluyente por celulosa microcristalina, que por sus propiedades puede cumplir la función de diluyente con cierta capacidad lubricante, si se incorpora seca en la mezcla final para la compresión (15).

Por otra parte, para evitar la variación debida a los parámetros de granulación deficientes, se propone el uso de una bomba peristáltica, con el afán de controlar la velocidad de adición de la suspensión aglutinante; además de mejorar la ergonomía del proceso.

Finalmente utilizando el modelo de Kano al considerar que el cliente no espera una ventaja mencionada por él, se sugiere reducir el peso de las tabletas a 900 mg con el propósito de aumentar la velocidad de compresión (a menor masa a comprimir la velocidad de la tableteadora puede aumentar), al mismo tiempo se optimizan las características físicas de la tableta sin cambiar el tamaño del punzón. La formulación base propuesta se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 9 Propuesta de formulación nueva de tabletas

Etapa	Descripción	%
Preparación suspensión aglutinante	Almidón pregelatinizado	5.33
	Agua purificada (evaporada durante el secado)	30.33
	Povidona K30	3.00
	Lauril sulfato de sodio	0.67
	Agua purificada (evaporada durante el secado)	16.67
Granulación	Ingrediente Activo	66.67
	Almidón pregelatinizado	9.44
	Celulosa microcristalina (101)	5.78
	Crospovidona XL-10	1.00
Mezclado final	Celulosa microcristalina (105)	6.11
	Crospovidona XL-10	1.00
	Estearato de magnesio	1.00
	Total	100.00

Finalmente, el proceso propuesto tiene las mismas actividades que el proceso actual con excepción de que se eliminan los equipos y actividades para el calentamiento del agua durante la preparación de la suspensión aglutinante.

6.4 Diseño de experimentos (DOE)

6.4.1 Factores relevantes del DOE

Derivado de las acciones recomendadas del análisis de riesgo y las propuestas de formulación y cambios del proceso anteriores, se identificaron los factores relevantes para ser considerados dentro del diseño experimental.

En la siguiente tabla se describen los factores relevantes y la justificación de cada uno de ellos para la elaboración del diseño experimental:

Tabla 10 Factores relevantes para el DOE

Etapa de proceso	Propuesta	Factores	Justificación
Preparación de suspensión aglutinante	Sustitución de Almidón de maíz por Almidón pregelatinizado	<ul style="list-style-type: none">• Almidón de maíz• Almidón pregelatinizado	El Almidón pregelatinizado no requiere temperatura para la formación de la suspensión, por lo que se elimina el modo de falla potencial para esta etapa. Por otra parte contiene una fracción gelatinizada que funciona como aglutinante y una fracción no gelatinizada que mantiene su función de desintegrante, sin embargo puede perder efectividad como tal que puede impactar la disolución de la tableta; para lo cual se puede utilizar un desintegrante adicional como Crospovidona
Granulación	Optimización del proceso de granulación mediante un diseño experimental	<ul style="list-style-type: none">• Tiempo de granulación• Velocidad mezclador• Velocidad cortador (chopper)• Forma de adición suspensión aglutinante	Mediante un DOE se puede determinar la influencia de cada parámetro en los Atributos Críticos de Calidad de la tableta; a partir de lo cual es factible el establecimiento de un espacio de diseño y de un proceso robusto. Los factores seleccionados para experimentación son velocidad de mezclador y chopper. Los factores tiempo de granulación y forma de adición se mantienen constantes con base en la experiencia previa con el producto

Etapa de proceso	Propuesta	Factores	Justificación
Granulación	Optimización de la formulación mediante un diseño de experimentos	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de celulosa • % Celulosa • % Almidón • Tipo de aglutinante • % Aglutinante 	Mediante un DOE se puede determinar la influencia del tipo de excipientes seleccionados así como su proporción sobre los Atributos Críticos de Calidad, a partir de lo cual se pueden sentar las bases para la optimización de la formulación.
Secado	Optimización del proceso de secado	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de proceso • Temp entrada (°C) • Temp salida (°C) • Temp producto (°C) • Flujo de aire (m3/hr) • Humedad final (%) • Temp. (°C) de la determinación del % humedad final • Tiempo de la determinación del % humedad final 	Debido a que el tiempo de secado es variable en función de la humedad ambiental; se puede optimizar el proceso de secado estableciendo una correlación de la temperatura de salida y de producto con la humedad del granulado; de esta forma se evitan paros en el proceso para verificación de humedad. En este caso la temperatura de entrada y el flujo se mantienen constantes y el tiempo de proceso se considera como una variable no controlable. Es necesario evaluar si mediante el tiempo para la determinación de humedad se obtienen resultados repetibles y confiables; para lo cual la temperatura se mantiene constante. Considerar la variabilidad entre equipos piloto e industrial lo que puede requerir ajuste de parámetros; lo cual está previsto en la fabricación de un lote de escalamiento
Compresión	Optimización de características de granulado respecto al proceso de compresión	<ul style="list-style-type: none"> • Parámetros de granulación • Excipientes de la formulación 	Dentro del planteamiento del diseño experimental debe considerarse la caracterización del granulado obtenido en cada experimento (Flujo, densidad, compresibilidad, adherencia, tamaño de partícula); con la finalidad de seleccionar la combinación de parámetros y excipientes que permitan el mejor desempeño del proceso de compresión

Etapa de proceso	Propuesta	Factores	Justificación
Compresión	Pruebas-comparación de tamaños de punzón	<ul style="list-style-type: none"> • Punzón con 1 surco y menor espesor • Punzón con 3 surcos y mayor espesor 	Se cuenta con dos formatos de punzón con diseños y dimensiones diferentes. Se plantea utilizar ambos formatos para la compresión de los granulados obtenidos del diseño experimental con la finalidad de seleccionar la opción con más ventajas respecto a los Atributos Críticos de Calidad y al desempeño del proceso

6.4.2 Definición del DOE

Con base en la información anterior, se plantea el siguiente diseño experimental en el cual se combinan los factores inherentes a la optimización del proceso y a la optimización de la formulación. El modelo seleccionado es un Taguchi L8 (8 experimentos, 6 factores y 2 niveles para cada factor).

Razón de la experimentación: Analizar el efecto de los factores relevantes sobre los Atributos Críticos de Calidad de la tableta en reformulación (Dureza, Friabilidad, Perfil de Disolución, Factor de similitud (f2) y Pureza química):

Tabla 11 Descripción de factores, respuestas y condiciones para el DOE

Factores	Niveles 1 = bajo 2 = alto	Respuestas	Constantes	Variables de ruido	Equipo y/o instrumento de medición	Equipo de proceso	Unidad experimental
Tipo de Celulosa	1= PH105 2= PH200	Dureza de tableta	Tamaño de lote	Temperatura del cuarto de fabricación	Durometro Vankel	Agitador eléctrico Cole palmer	100 g de granulado seco
Porcentaje de PVP-K30	1= 3% 2= 5%	Friabilidad de tableta	Mismos lotes de los componentes de la formulación	Temperatura del aire de entrada en el secador	Friabilizador Erweka	Granulador piloto Diosna	100 g de granulado para comprimir
Porcentaje de Desintegrante	1= 2% 2= 4%	Perfil de disolución de tableta y cálculo de factor de similitud (f2)	Peso de tableta		Disolutor Hanson	Secador de lecho fluido Glatt	1 tableta
% agua en la fase de granulación	1= 47% 2= 50%	Desintegración de tableta	Tamaño y forma de punzones		Desintegrador Erweka	Molino Quadro Comil	
Velocidad del mezclador (rpm)	1= 900 2= 1200	Tamaño de partícula granulado seco (d50)*			Analizador tamaño de partícula Beckman Coulter	Tamizador Erweka	
		Índice de Carr y Hausner granulado seco*			HPLC Waters	Prensa hidráulica Carver	
		Índice de Carr y Hausner granulado para comprimir*			Termobalanza Mettler		
		Ángulo de reposo *					
Velocidad del chopper (rpm)	1= 1100 2= 2200						

Notas:

- Las respuestas marcadas con * (Tamaño de partícula granulado seco (d50)*, Índice de Carr del granulado seco*, Índice de Carr del granulado para comprimir*, Ángulo de reposo *) no son analizadas como parte del producto final y por lo tanto no son consideradas como Atributos Críticos de Calidad, sin embargo se consideran como respuestas en el experimento por ser relevantes para el desempeño del proceso de compresión.
- Los equipos utilizados para la fabricación son equivalentes a los que se utilizan en la planta industrial a excepción de la compresión para la cual se utiliza una prensa hidráulica manual (Carver).
- Antes de usarse en los experimentos, se verifica la vigencia de la calibración de todos los equipos de proceso y medición.
- El tamaño de lote para las pruebas en planta piloto es de 900 g.
- Cada experimento se repite al menos 1 vez y se ejecutan al azar

Pruebas de Hipótesis:

H₀: no hay efecto significativo sobre las variables de respuesta debido a los factores: Tipo de Celulosa, Porcentaje de PVP-K30, Porcentaje de Desintegrante, % agua en la fase de granulación, Velocidad del mezclador y Velocidad del chopper

H_a: hay efecto significativo sobre las variables de respuesta debido a los factores: Tipo de Celulosa, Porcentaje de PVP-K30, Porcentaje de Desintegrante, % agua en la fase de granulación, Velocidad del mezclador y Velocidad del chopper

Criterio de aceptación:

Se acepta **H₀** si $p < 0.05$

Se acepta **H_a** si $p > 0.05$

De acuerdo con el diseño experimental la relación de cada experimento y sus factores se describe a continuación.

Tabla 12 Diseño de experimentos Taguchi L8

No. Experimento	Tipo celulosa	% PVP K30	% Desintegrante	% H2O	Velocidad mezclador	Velocidad chopper
1	PH105	3%	2%	47%	900 rpm	1100 rpm
2	PH105	3%	2%	50%	1200 rpm	2200 rpm
3	PH105	5%	4%	47%	900 rpm	2200 rpm
4	PH105	5%	4%	50%	1200 rpm	1100 rpm
5	PH200	3%	4%	47%	1200 rpm	1100 rpm
6	PH200	3%	4%	50%	900 rpm	2200 rpm
7	PH200	5%	2%	47%	1200 rpm	2200 rpm
8	PH200	5%	2%	50%	900 rpm	1100 rpm

De la tabla anterior se derivan las siguientes formulaciones:

Tabla 13 Formulaciones del Diseño de experimentos Taguchi L8

		Experimento No. / (%)							
Etapa	Componente	1	2	3	4	5	6	7	8
Preparación solución	Almidón pregelatinizado	5.33	5.33	5.33	5.33	5.33	5.33	5.33	5.33
	Agua purificada	30.33	33.33	30.33	33.33	30.33	33.33	30.33	33.33
	Povidona K-30	3.00	3.00	5.00	5.00	3.00	3.00	5.00	5.00
	Lauril sulfato de sodio	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67
	Agua purificada	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67	16.67
	Ingrediente Activo	66.67	66.67	66.67	66.67	66.67	66.67	66.67	66.67
Granulación	Almidón pregelatinizado	9.44	9.44	6.44	6.44	8.44	8.44	7.44	7.44
	Celulosa microcristalina (101)	5.78	5.78	5.78	5.78	5.78	5.78	5.78	5.78
	Crospovidona XL-10	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00	1.00
Mezclado final	Celulosa microcristalina (105)	6.11	6.11	5.11	5.11	---	---	---	---
	Celulosa microcristalina (200)	---	---	---	---	5.11	5.11	6.11	6.11
	Crospovidona XL-10	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00	1.00
	Estearato de magnesio	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	TOTAL	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Notas:

- Con el propósito de mantener a peso constante cada tableta, se usa como material de compensación el Almidón pregelatinizado en la etapa de granulación
- La compresión de cada una de las pruebas incluidas en el diseño experimental se realiza en la prensa Carver utilizando un punzón oblongo de 15 x 24 mm, bajo una presión de compresión de 1.5 Toneladas Métricas y un tiempo de compresión de 5 seg.
- Se comprimen las formulaciones con punzones de 1 surco y de 3 surcos para determinar si existe mejora en cuanto la resistencia mecánica de la tableta.

6.4.3 Análisis de las muestras

Para cada una de las pruebas incluidas en el diseño de experimentos se analizan las muestras para medir las respuestas mencionadas en el numeral anterior, de acuerdo al siguiente esquema:

Tabla 14 Esquema de análisis de muestras

Etapa	Respuesta	Muestra	Método
Granulación	<ul style="list-style-type: none">• Tamaño de partícula (d50) (mm)• Índice de Carr• Índice de Hausner• Ángulo de reposo (°)• Humedad residual (%)	<ul style="list-style-type: none">• 10 g de granulado seco tamizado para cada determinación	<ul style="list-style-type: none">• Analizador Beckman Coulter con método estándar de análisis de tamaño de partícula para polvos secos• Análisis manual de muestras manual• Termobalanza Mettler con método a peso constante a 105°C
Mezclado Final	<ul style="list-style-type: none">• Tamaño de partícula (d50) (mm)• Índice de Carr• Índice de Hausner• Ángulo de reposo (°)• Humedad residual (%)	<ul style="list-style-type: none">• 10 g de granulado listo para comprimir para cada determinación	<ul style="list-style-type: none">• Analizador Beckman Coulter con método estándar de análisis de tamaño de partícula para polvos secos• Análisis manual de muestras manual• Termobalanza Mettler con método a peso constante a 105°C

Etapa	Respuesta	Muestra	Método
Compresión	<ul style="list-style-type: none"> • Peso (mg) • Espesor (mm) • Dureza (kp) • Friabilidad (%) • Perfil de disolución (f2 calculado) • Desintegración (min) • Valoración de Ingrediente Activo (%) • Pureza Química (%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabletas comprimidas con punzones de 1 surco y con punzones de 3 surcos 	<ul style="list-style-type: none"> • Método analítico para el producto

Notas:

- Las muestras para características físicas se analizan por triplicado y las muestras para análisis químico por duplicado.

6.5 Confirmación de fórmula y proceso

Después de analizar estadísticamente los resultados del experimento se fabrica un lote de 10 Kg el cual se comprime en la tableteadora empleada rutinariamente en la fabricación del producto, equipada con el punzón con mejores resultados experimentales.

Muestras de las tabletas resultantes, se evaluaron de acuerdo a los criterios establecidos en la especificación completa para el producto, incluyendo perfil de disolución y pureza química.

7 Resultados y Análisis de Datos

A continuación los resultados promedio de 3 determinaciones, de las respuestas de la etapa de granulación para el granulado tamizado:

Tabla 15 Resultados de respuestas evaluadas en la etapa de granulación

Experimento	T. partícula (d50) (mm)	índice Carr	índice Hausner	Humedad (%)	Ángulo de reposo (°)
1	356.4	24	1.32	1.27	32.21
2	425.8	21	1.26	1.35	31.82
3	435.4	19	1.23	1.11	31.02
4	482.4	21	1.27	1.2	31.72
5	412.8	23	1.29	1.08	31.12
6	492.2	22	1.29	1.2	29.49
7	492.2	19	1.24	1.12	32.5
8	505.6	20	1.25	1.17	31.72

Considerando que el tamaño de partícula es indicativo de la resistencia del granulado al stress mecánico propio del proceso; un mayor tamaño de partícula representa un granulado mejor consolidado y más resistente, por lo que a priori se puede observar que el experimento realizado con una concentración mayor de Povidona y Agua (experimento 8), permite obtener un granulado con el mayor tamaño de partícula.

Por otra parte, si consideramos que el índice de Carr es una medida indirecta de las propiedades de flujo del granulado, de tal forma que: Índice de Carr entre 12-16 = flujo bueno; Índice de Carr entre 18-21= flujo aceptable, Índice de Carr entre 23-35 = flujo pobre, podemos observar que los valores de los experimentos se encuentran entre 19-24 por lo que no son suficientemente discriminantes para obtener una conclusión clara, de tal forma que su contribución se evalúa en el análisis estadístico formal del experimento.

Para el caso del Índice de Hausner en donde: valor entre 1.19 y 1.25 es indicativo de flujo regular y el Ángulo de reposo en donde valores cercanos ó mayores a 30°C significan fluidez entre pobre y regular ; y dado que todos los valores de los experimentos se encuentran cercanos a

esos límites, se consideran que ambas respuestas no son suficientemente concluyentes por lo que no se toman en cuenta para el análisis.

Después de haber tamizado y caracterizado los granulados secos, se incorpora la celulosa microcristalina PH105 ó PH200, según sea el caso y los demás componentes que son parte de la etapa del mezclado final. A continuación se presentan los resultados promedio de 3 determinaciones:

Tabla 16 Resultados de respuestas evaluadas en la etapa de mezclado final

Experimento	T. partícula (d50) (mm)	índice Carr	índice Hausner	Humedad (%)	Ángulo de reposo (°)
1	356.0	31	1.46	1.80	36.49
2	516.8	23	1.30	1.57	35.78
3	508.8	24	1.32	1.66	34.52
4	512.6	21	1.27	1.63	34.82
5	441.6	24	1.31	1.41	32.99
6	507.8	22	1.29	1.46	33.85
7	517.4	15	1.17	1.37	32.11
8	474.5	15	1.18	1.47	30.72

Observando estos resultados podemos decir que el experimento 8 tiene características de flujo y compresibilidad que favorecen el desempeño del proceso de compresión. Sin embargo su contribución a los resultados relevantes de la experimentación se evalúa más adelante a través del análisis estadístico del experimento. Una vez que las mezclas para comprimir fueron terminadas y caracterizadas, se comprimieron en la Prensa Carver equipada con punzones oblongos de 15 x 24 mm con 1 surco de partición y una cantidad similar del mismo experimento con otro punzón de las mismas dimensiones pero con 3 surcos de partición. Enseguida los resultados promedio de las 3 determinaciones para cada tipo de punzón:

Tabla 17 Resultados de características de tabletas comprimidas con punzón de 1 surco

Experimento	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Resistencia (tabs rotas/No. ciclos)	Desintegración (min)	Valoración Ingrediente Activo (%)	Perfil disolución (cálculo de f2)
1	902.6	5.920	21.24	0.011	0/3	8.38	98.5	78
2	905.0	5.936	19.68	0.011	0/3	8.61	100.2	67
3	908.3	6.014	21.70	0.055	0/3	8.95	99.6	76
4	908.3	5.956	21.70	0.044	0/3	8.58	100.3	68
5	908.2	6.006	21.16	0.077	1/3	8.03	99.0	67
6	906.0	6.002	20.98	0.077	0/3	6.5	100.1	66
7	908.1	6.008	20.34	0.066	0/3	16.23	101.4	56
8	904.8	5.998	19.7	0.088	0/3	16.4	99.7	54

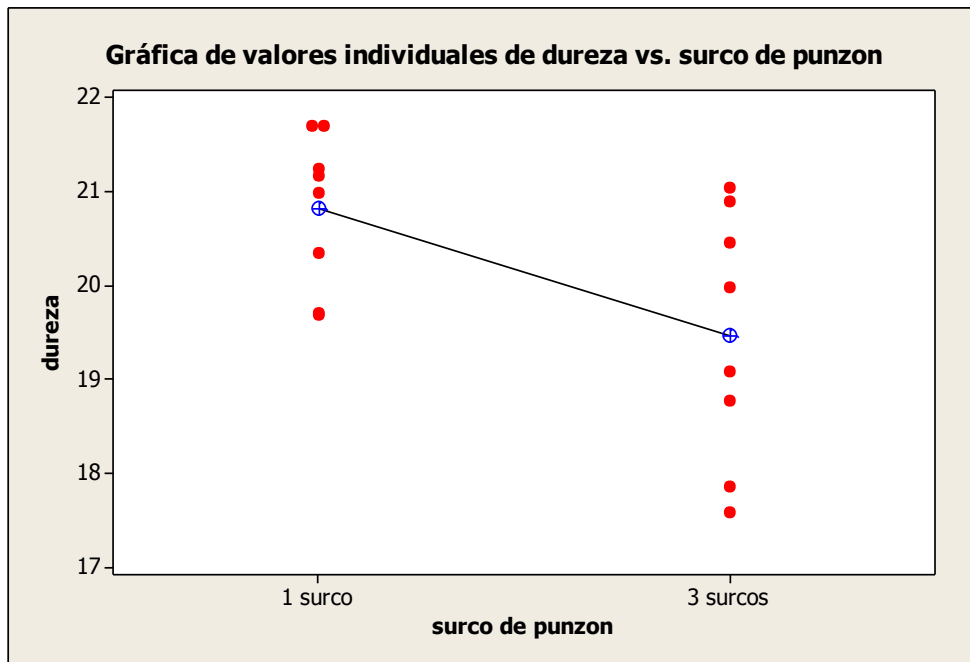
Tabla 18 Resultados de características de tabletas comprimidas con punzón de 3 surcos

Experimento	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Resistencia (tabs rotas/No. ciclos)	Desintegración (min)	Valoración Ingrediente Activo (%)	Perfil disolución (cálculo de f2)
1	903.1	6.124	19.98	0.066	1/2	8.1	101.2	76
2	904.5	6.122	18.76	0.044	1/3	8.61	101.6	68
3	908.1	6.206	20.46	0.077	1/3	8.66	100.8	78
4	904.8	6.15	20.9	0.088	1/2	9.06	101.9	72
5	907.7	6.218	21.04	0.088	1/3	5.9	100.9	69
6	906.9	6.192	19.08	0.132	3/2	5.96	100.8	59
7	906.7	6.214	17.58	0.143	1/3	16.2	101.4	55
8	908.2	6.218	17.86	0.176	1/1	13.5	100.7	65

Además de las pruebas para tabletas mencionadas en la tabla 14, a través de una prueba de “Resistencia de tabletas” se simula el efecto de un mal manejo de las tabletas en la planta ó en el

transporte, considerando que la masa de las mismas es muy grande. La prueba completamente empírica consiste en someter en el mismo equipo que se usa para la prueba de friabilidad, 10 tabletas de cada experimento por espacio de 5 minutos hasta encontrar cuantas tabletas se rompen por ese efecto. La prueba se repite tantas veces (ciclo) como sea necesario hasta encontrar una ó más tabletas rotas después de cada ciclo y hasta un máximo de 3 ciclos. Por ejemplo la notación 0/3 en la columna “Resistencia de tabletas”, significa que después de 3 ciclos de prueba no se encontró ninguna tableta rota. Basados en los datos de Dureza y Friabilidad, se observan mejores resultados cuando se utiliza el punzón de 1 surco; por esta razón se selecciona este formato para el análisis de resultados y para las etapas subsecuentes del proyecto. A continuación el análisis estadístico calculado mediante el software Minitab® que sustenta esta definición:

Figura 8 Comparación entre valores individuales de dureza para tabletas con 1 y 3 surcos



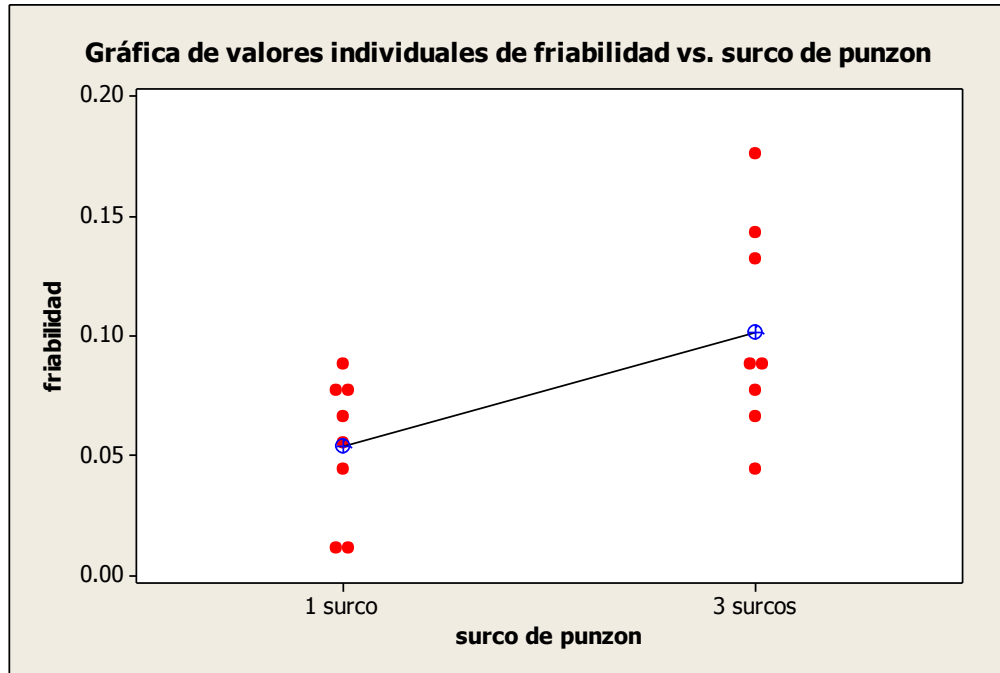
Intervalos de conf. individuales al 95% para la media basados en Desv.Est. agrupada				
Nivel	N	Media	Desv.Est.	
1 surco	8	20.813	0.815	(-----*-----)
3 surcos	8	19.457	1.340	(-----*-----)

19.20 20.00 20.80 21.60

Se observa que las medias no son iguales porque la media de una población (marcada por un asterisco) no cruza el intervalo de confianza de la otra población, por lo que hay diferencia

significativa (dado que el valor de p calculado = 0.028 ; $p < 0.05$) y que además la dureza es mayor cuando se comprime la mezcla con punzón de 1 surco

Figura 9 Comparación entre valores individuales de friabilidad para tabletas con 1 y 3 surcos



Intervalos de conf. al 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada			
Nivel	N	Media	Desv.Est.
1 surco	8	0.05363	0.02965
3 surcos	8	0.10175	0.04429

+-----+-----+-----+-----+
 (-----*-----)
 (-----*-----)
 +-----+-----+-----+-----+
 0.030 0.060 0.090 0.120

Se observa que las medias no son iguales (hay diferencia significativa; puesto que el valor de p calculado = 0.023 ; $p < 0.05$) y que además la friabilidad es menor cuando se comprime la mezcla con punzón de 1 surco

La siguiente tabla resume los resultados del análisis realizado mediante el software Minitab® para el total de las respuestas considerando solamente los resultados para tabletas hechas con punzones de 1 surco.

Para cada respuesta se evaluaron los 6 factores incluidos en el diseño experimental (tipo de celulosa, % Povidona K-30, % desintegrante, % Agua, Velocidad de mezclador, Velocidad del chopper); las tablas presentan los resultados de la evaluación hechas por ANOVA.

La fila denominada como “Rank” indica la prioridad o la relevancia de cada factor respecto a la respuesta evaluada en función del “Valor-p”. Esto quiere decir que entre más pequeño sea el valor, más relevante será la respuesta para el factor correspondiente. La fila “Nivel” se refiere al nivel de experimentación con el cual se obtuvieron los resultados más relevantes (nivel 1= bajo, nivel 2= alto). La fila “Valor-p” se refiere al valor de probabilidad obtenido del análisis de varianza de los niveles alto y bajo de cada respuesta respecto a cada factor. En este caso los valores inferiores a 0.05 indican diferencia estadística significativa entre las medias de ambos niveles y están resaltados en negritas:

Tabla 19 Análisis del DOE para tabletas comprimidas con punzón de 1 surco

		FACTORES						
		Tipo celulosa	%Povidona	% Desinteg	% Agua	Vel mez	Vel chopper	
RESPUESTAS	T. partícula granulado seco	Nivel	N/A	2	2	2	2	2
		Valor-p	N/A	0.123	0.794	0.166	0.886	0.586
		Rank	N/A	1	4	5	3	2
	Índice Carr granulado seco	Nivel	N/A	2	1	2	2	2
		Valor-p	N/A	0.029	0.873	0.891	0.72	0.191
		Rank	2	1	6	3	4	5
	Índice Carr granulado listo para comprimir	Nivel	2	2	1	2	2	2
		Valor-p	0.119	0.089	0.658	0.465	0.534	0.651
		Rank	3	6	1	2	5	4
	Dureza	Nivel	1	2	2	1	1	1
		Valor-p	0.394	0.883	0.032	0.339	0.775	0.669
		Rank	1	2	2	5	4	5
	Friabilidad	Nivel	1	1	1	1	2	2
		Valor-p	0.009	0.400	0.400	0.907	0.725	0.907
		Rank	3	1	2	4	5	6
	Desintegración	Nivel	1	1	2	2	1	2
		Valor-p	0.275	0.082	0.108	0.902	0.92	0.928
		Rank	1	2	3	3	5	6
Perfil disolución (cálculo de f2)	Nivel	1	1	2	1	1	1	
	Valor-p	0.038	0.350	0.394	0.394	0.542	0.94	

De acuerdo con los resultados obtenidos del “Valor de p” se pueden establecer las siguientes correlaciones entre los factores y las respuestas analizadas.

Tabla 20 Correlaciones significativas entre factores y respuestas del DOE

RESPUESTAS	FACTORES
Índice Carr granulado seco	f (%Povidona)
Dureza	f (%Desintegrante)
Friabilidad	f (Tipo celulosa)
Perfil disolución (cálculo de f2)	f (Tipo celulosa)

En cuanto a los demás factores en donde no se encontraron diferencias significativas (% Agua de la suspensión aglutinante, velocidad el mezclador, velocidad del chopper) lo cual quiere decir que no tienen influencia sobre los Atributos Críticos de Calidad y de acuerdo con las recomendaciones del diseño experimental de Taguchi, al ser factores “neutros” se deja al experimentador la decisión de tomar cualquiera de los 2 valores sugeridos. Sin embargo el criterio predominante para esta decisión debe considerar el nivel del factor que mantenga el costo más bajo ó que implique menor esfuerzo ó que facilite la acción por parte del operador para mantener el proceso bajo control.

Mediante la observación de cada experimento se determina que mantener dichos factores en los valores más altos (% de agua = 50, velocidad el mezclador =1200 rpm y velocidad del chopper= 2200 rpm), propician un mejor manejo del granulado por lo que se seleccionan dichos valores para continuar con el proyecto. Al mismo tiempo se gana conocimiento sobre la robustez del proceso pues ahora se sabe que estos 3 factores en el rango de operación predicho no tendrán efecto sobre los Atributos Críticos de Calidad, con lo que se cumple con el requisito del Espacio de Diseño solicitado por la guía ICH Q8.

Con base en los resultados satisfactorios para los Atributos Críticos de Calidad y a la robustez observada con los parámetros del proceso evaluados; se selecciona la siguiente combinación de factores para establecer una formulación preliminar y sus correspondientes parámetros de proceso:

Tabla 21 Selección de valores para cada factor resultante del DOE

Tipo de celulosa	% PVP K-30	% Desintegrante	% Agua	Velocidad de mezclador	Velocidad de chopper
PH105	5	4	50	1200 rpm	2200 rpm

Con la combinación de valores resultantes y empleando el software Minitab® se realiza la predicción de las medias esperadas para cada una de las respuestas consideradas en el análisis. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 22 Predicción de respuestas usando combinación de valores resultantes

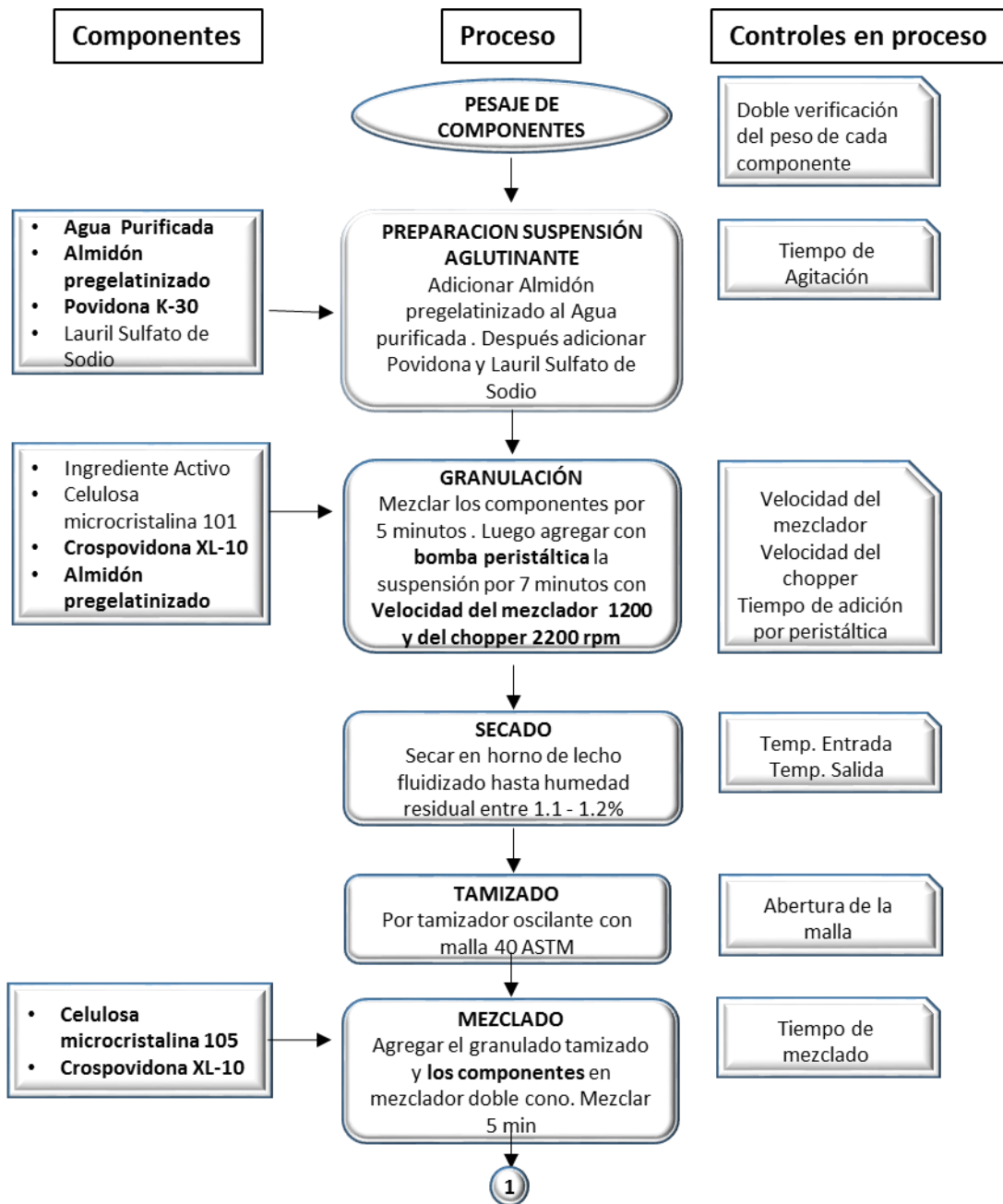
T. partícula granulado seco d50 (mm)	Índice Carr granulado seco	Índice Carr granulado listo para comprimir	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Perfil disolución (cálculo de f2)
499.05	18.8875	19.0606	21.1725	0.0454	8.5925	67

Para confirmar dicha predicción, en la siguiente etapa del proyecto se fabrica un lote de 10.000kg equivalente a 11 veces el tamaño de los lotes experimentales. Este lote se fabrica con los valores mencionados en la tabla 21 y manteniendo el resto de los parámetros y equipos de fabricación constantes con excepción de la incorporación de la suspensión aglutinante que ahora se hace a flujo constante usando una bomba peristáltica y la compresión que se hace en la tableteadora que rutinariamente se utiliza para la fabricación del producto, equipada con punzones de 1 surco. A continuación se describen la fórmula, proceso y parámetros utilizados para esta fabricación:

Tabla 23 Formulación propuesta con los valores óptimos del DOE

Etapa	Componente	%
Preparación suspensión aglutinante	Almidón pregelatinizado	5.33
	Agua purificada	33.33
	Povidona K-30	5.00
	Lauril sulfato de sodio	0.67
	Agua purificada	16.67
Granulación	Ingrediente Activo	66.67
	Almidón pregelatinizado	6.44
	Celulosa microcristalina (101)	5.78
	Crospovidona XL-10	2.00
Mezclado final	Celulosa microcristalina (105)	5.11
	Crospovidona XL-10	2.00
	Estearato de magnesio	1.00
	Total	100.00

Nota: Los cambios se resaltan en negritas



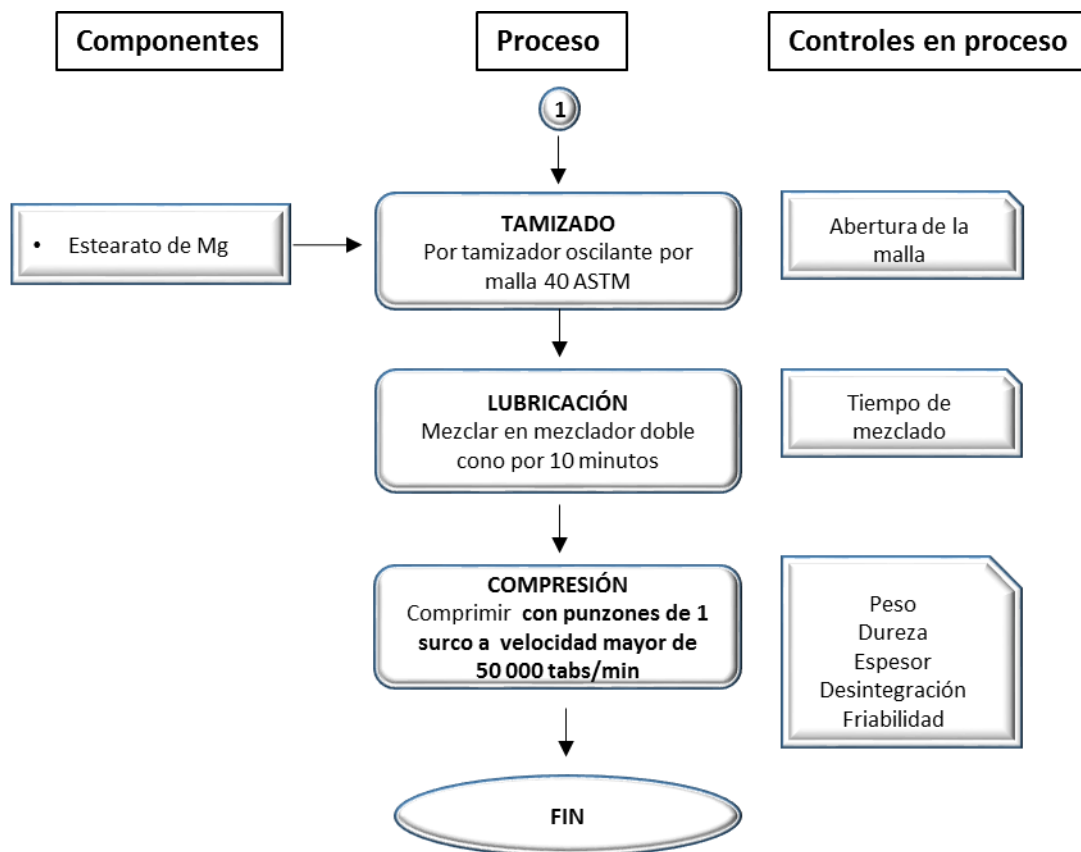


Figura 10 Propuesta de proceso y parámetros con los valores óptimos del DOE

Con el objetivo de probar la robustez de la fórmula y proceso de granulación en la fase de compresión, se realizan pruebas considerando un intervalo de dureza desde 15 a 25 kp, que corresponde a la especificación actual.

A continuación los resultados completos (promedio de 3 determinaciones para aspectos físicos y promedio de 2 determinaciones para el caso de análisis químicos) para las tabletas comprimidas a 3 distintos valores de dureza nominal (15, 20 y 25 ± 2 kp).

Tabla 24 Resultados de tabletas comprimidas a 3 distintos valores de dureza

Características de tabletas	Prueba 1 Dureza nominal 15kp	Prueba 2 Dureza nominal 20kp	Prueba 3 Dureza nominal 25kp
Peso (855-945 mg/tab)	897.2	899.2	898.5
Dureza real (kp)	14.24	19.93	23.58
Espesor (mm)	6.26	5.73	5.65
Friabilidad (<1.0%)	0.05	0.03	0.07
Desintegración (< 30 min)	3.52	7.46	7.58
Valoración (95-105%)	99.9	100.2	100.6
Disolución (85-115%)	102	101	101
Perfil de disolución (f2 calculado) > 50	59	68	67
% H ₂ O < 2.0%	2.0	1.9	1.8
Uniformidad de dosis (0.0 - 15)	6.3	7.1	6.9
Pureza química (%)			
Compuesto relacionado A (<0.20%)	No detectado	No detectado	No detectado
Compuesto relacionado B (<0.20%)	0.02	0.01	0.01
Compuesto relacionado C (<0.20%)	0.01	0.02	0.01
Otros productos de degradación (<0.20%)			
Producto de degradación 4	0.10	0.10	0.10
Producto de degradación 32	0.10	0.10	0.10
Total productos degradación (<1.00%)	0.23	0.23	0.22
Cuenta total de mesofílicos aerobios	cumple	cumple	cumple
Cuenta total combinada. de hongos y levaduras	Cumple	cumple	cumple
E. coli	Ausente	Ausente	Ausente

Con base en los resultados de la tabla anterior se confirma que la predicción hecha en la tabla 22 cumple con lo esperado, cuando por ejemplo, el granulado se comprime a una dureza entre 18-22 kp que es el rango promedio de dureza con el que la tableta se comprime (ver resultados de prueba 2 con valor nominal $20 \text{ kp} \pm 2 \text{ kp}$).

Tabla 25 Comparación entre promedios reales y valores pronosticados para Atributos Críticos de Calidad de tabletas comprimidas a $20 \pm 2 \text{ kp}$

Atributos Críticos de Calidad →	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Perfil disolución (f2 calculado)	Pureza química	Disolución (%)
Valores ↓						
Pronosticados	21.1725	0.0454	8.5925	67	cumple*	85-115*
Reales	19.9300	0.0300	7.4600	68	cumple	101

Nota: Los valores pronosticados de Pureza química y Disolución marcados con asterisco (*), no se extrapolaron estadísticamente sino que se tomaron directamente de la especificación del producto.

Una vez confirmada la robustez de la fórmula y proceso a ser empleados en la reformulación, es posible elaborar gráficas de los comportamientos de los Atributos Críticos de Calidad en los rangos de operación que actualmente se emplean, lo que constituye la base para establecer el Espacio de Diseño de nuestro proyecto. A continuación se presentan las gráficas para la Desintegración y para el Perfil de Disolución (f2 calculado) en función de la Dureza y la Friabilidad.

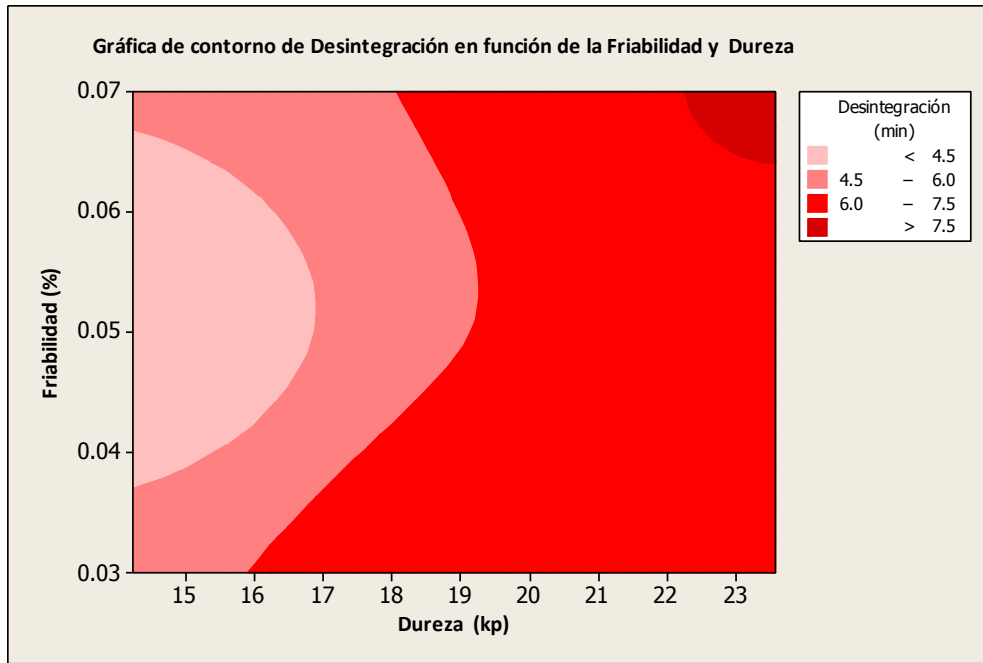


Figura 11 Comportamiento esperado de la Desintegración en función de la Friabilidad y la Dureza

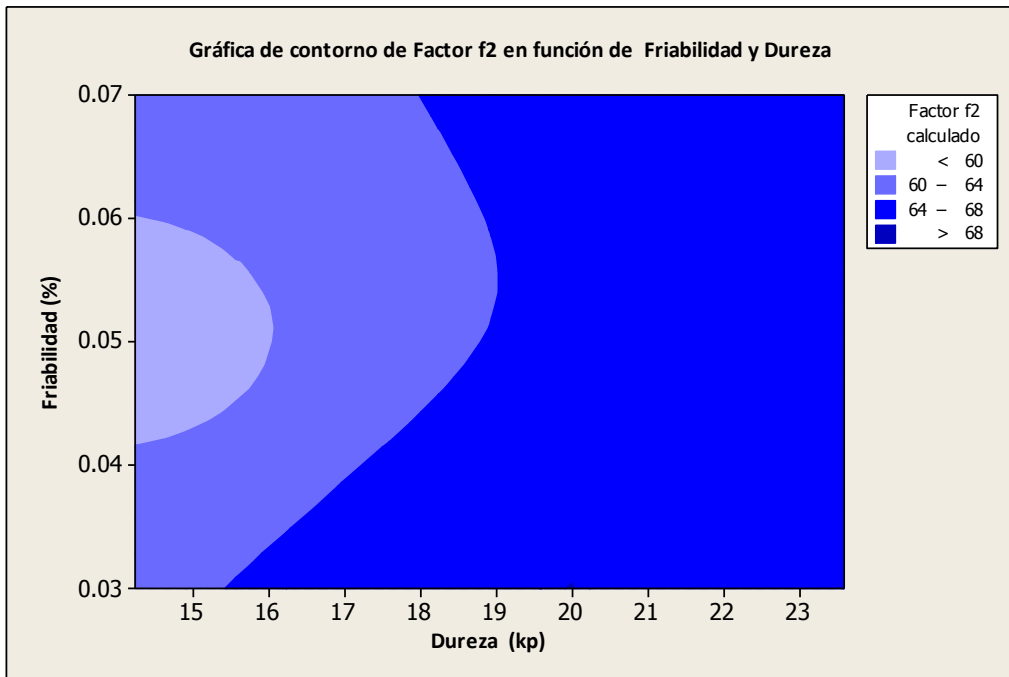


Figura 12 Comportamiento esperado del Factor de Similitud (f2) función de la Friabilidad y la Dureza

A continuación el resumen final con los cambios a la formulación y al proceso, así como a las especificaciones que producen una tableta que cumple con los Atributos Críticos de Calidad solicitados por el cliente.

El cumplimiento de los controles para el proceso nuevo y las nuevas especificaciones, constituyen la estrategia de control solicitada por las guías ICH Q8 y Q9, y a través del mantenimiento durante todo el ciclo de vida del producto garantizan la calidad consistente de las tabletas; además de proporcionar las bases científicas para la mejora continua del producto.

Tabla 26 Resumen de los cambios finales de la formulación

Etapa	Componente	Fórmula actual (%)	Fórmula nueva (%)
Preparación suspensión aglutinante	Almidón de maíz	4.57	---
	Povidona 25	3.50	---
	Almidón pregelatinizado	---	5.33
	Povidona K-30	---	5.00
	Lauril Sulfato de Sodio	1.50	0.67
	Agua purificada	32.57	50.00
Granulación	Ingrediente Activo	57.14	66.67
	Almidón de maíz	8.95	---
	Celulosa microcristalina (101)	16.71	5.78
	Almidón pregelatinizado	---	6.44
	Crospovidona XL-10	---	2.00
Mezclado final	Almidón de maíz	6.10	---
	Celulosa microcristalina (105)	---	5.11
	Crospovidona XL-10	---	2.00
	Estearato de magnesio	1.52	1.00
	Peso (mg)	1050.00	900.00

Tabla 27 Resumen de los cambios finales del proceso

Nota: cambios resaltados en negritas

Etapa	Proceso actual	Proceso nuevo	Controles para el proceso nuevo
Preparación suspensión aglutinante	<ul style="list-style-type: none"> Disolver Almidón de maíz en una porción de Agua a temperatura ambiente. Agregar Povidona 25 y Lauril sulfato de Sodio. Después calentar otra porción de Agua a 90-95°C y agregar a la suspensión anterior. Agitar hasta homogenizar. 	<ul style="list-style-type: none"> Disolver Almidón pregelatinizado en Agua a temperatura ambiente. Agregar Povidona K-30 y Lauril sulfato de Sodio. Agitar y verificar homogenización. 	<ul style="list-style-type: none"> Tiempo de agitación 20 minutos. Velocidad del agitador 3000 rpm.
Granulación y Secado	<ul style="list-style-type: none"> En mezclador High Shear, mezclar el Ingrediente Activo con Almidón de maíz y Celulosa microcristalina. Adicionar manualmente la suspensión aglutinante. Granular con mezclador a 1200 rpm y chopper a 2200 rpm. Secar en lecho fluidizado hasta humedad residual entre 1.1 - 1.2%. Tamizar el granulado seco por malla 40 ASTM y mezclar en Doble cono por 5 minutos. 	<ul style="list-style-type: none"> En mezclador High Shear, mezclar el Ingrediente Activo con Almidón pregelatinizado y Celulosa microcristalina más Crospovidona. Adicionar con bomba peristáltica la suspensión aglutinante. Granular con mezclador a 1200 rpm y chopper a 2200 rpm. Secar en lecho fluidizado hasta humedad residual entre 1.1 - 1.2%. Tamizar el granulado seco por malla 40 ASTM y mezclar en Doble cono por 5 minutos. 	<ul style="list-style-type: none"> Tiempo de mezclado en mezclador High Shear 5 minutos. Adición de la suspensión con Bomba peristáltica durante 7 minutos Velocidad del mezclador 1200 rpm Velocidad del chopper 2200 rpm. Humedad residual entre 1.1 - 1.2% Abertura de la malla 40 ASTM Tiempo de mezclado en mezclador Doble cono 5 minutos.
Mezclado final y Lubricación	<ul style="list-style-type: none"> Tamizar Almidón de maíz y el Estearato de magnesio por malla 40 ASTM y agregar sobre granulado seco. Mezclar en Doble cono por 10 minutos. 	<ul style="list-style-type: none"> En mezclador Doble cono, mezclar el granulado seco con Celulosa microcristalina 105 y Crospovidona por 5 min. Tamizar el Estearato de magnesio por malla 40 ASTM y agregar a la mezcla anterior. Mezclar por 10 minutos 	<ul style="list-style-type: none"> Tiempo de mezclado de granulado seco 5 minutos. Abertura de la malla 40 ASTM Tiempo de mezclado con Estearato de magnesio 10 minutos.

Etapa	Proceso actual	Proceso nuevo	Controles para el proceso nuevo
Compresión	<ul style="list-style-type: none"> Comprimir a 50 000 tab/hr con punzones de 3 surcos 	<ul style="list-style-type: none"> Comprimir a velocidad no menor de 50 000 tab/hr (por confirmar) con punzones de 1 surco 	<ul style="list-style-type: none"> Peso = 855-945 mg/tab Dureza = 18-22 kp Desintegración menor a 10 minutos. Friabilidad menor a 0.1 %

Tabla 28 Resumen de los cambios finales de las especificaciones

Nota: cambios resaltados en negritas

Prueba	Referencia	Especificación Actual	Especificación Nueva
Aspecto Tableta	Verificación Visual	Tableta oblonga con un surco de partición en uno de los lados	Tableta oblonga con un surco de partición en uno de los lados
Identidad de Ingrediente Activo	USP (14)	El tiempo de retención del pico de la muestra corresponde con el tiempo de retención del pico del estándar.	El tiempo de retención del pico de la muestra corresponde con el tiempo de retención del pico del estándar.
Valoración del Ingrediente Activo	USP (14)	90-110 % por tableta	90-110 % por tableta
Disolución	USP/NF<711> (14)	<p>1er. Criterio</p> <p>80 – 115 %</p> <p>2do. Criterio</p> <p>$S_2=(S_1+S_2)=Q$, y ninguna es menor a Q-15%.</p> <p>3er. Criterio</p> <p>$S_3=(S_1+S_2+S_3)=Q$, y no más de dos unidades es menor a Q-15%, y ninguna es menor que Q-25%.</p>	<p>1er. Criterio</p> <p>80 – 115 %</p> <p>2do. Criterio</p> <p>$S_2=(S_1+S_2)=Q$, y ninguna es menor a Q-15%.</p> <p>3er. Criterio</p> <p>$S_3=(S_1+S_2+S_3)=Q$, y no más de dos unidades es menor a Q-15%, y ninguna es menor que Q-25%.</p>

Prueba	Referencia	Especificación Actual	Especificación Nueva
Pureza Química			
Sustancia Relacionada A	USP/NF<921> (14)	≤ 0.20 %	≤ 0.20 %
Sustancia Relacionada B		≤ 0.50 %	≤ 0.50 %
Sustancia Relacionada C		≤ 0.50 %	≤ 0.50 %
Otros productos de degradación desconocidos c/u		≤ 0.20 %	≤ 0.20 %
Total de productos de degradación		≤ 1.00 %	≤ 1.00 %
Uniformidad de dosis	USP/NF<905> (14)	1er. criterio USP (10 Unidades) 0.0 – 15.0% 2do. criterio USP (30 Unidades) 0.0 – 15.0%	1er. criterio USP (10 Unidades) 0.0 – 15.0% 2do. criterio USP (30 Unidades) 0.0 – 15.0%
Determinación de agua	USP/NF<921> (14)	0.0 – 2.5 %	0.0 – 2.5 %
Desintegración	USP/NF<701> (14)	0 – 30 min	0 – 15 min
Variación de peso	USP/NF<905> (14)	945 – 1 155 mg/tab	855 - 945 mg/tab
Dureza	Especificación interna	15.0 – 25.0 Kp	18.0 – 22.0 Kp
Friabilidad	Especificación interna	≤ 1.0 %	≤ 0.5 %
Cuenta total de mesofílicos aerobios	USP/NF<61> (14)	0 – 2000 UFC/g	0 – 2000 UFC/g
Cuenta total combinada de hongos y levaduras	USP/NF<61> (14)	0 – 200 UFC/g	0 – 200 UFC/g
E. coli	USP/NF<62> (14)	Ausencia/g	Ausencia/g

8 Conclusiones

- La reformulación y proceso planteados en este trabajo, son adecuados para obtener tabletas que cumplen los Atributos Críticos de Calidad.
- Al disminuir el peso de las tabletas y quitar el calentamiento del agua en la preparación de la suspensión aglutinante, se aumenta la velocidad del proceso y se evita el riesgo de accidentes por la manipulación de agua a 90-95°C.
- Los límites de las especificaciones de Desintegración, Dureza y Friabilidad deben reducirse, pues con base en la evidencia presentada constituyen la estrategia de control y mantenimiento de la calidad especificada.
- Aunque uno de los pasos de la metodología de desarrollo empleada en este trabajo, converge en un diseño de experimentos que se puede proponer de manera totalmente empírica, el uso de herramientas Six Sigma trae consigo varias ventajas para el desarrollo ó mejora de procesos y formulaciones. Como por ejemplo, nos permite tener una guía estandarizada que ordena y al mismo tiempo resuelve de manera rápida y sistemática todos los proyectos de este tipo. En otras palabras, el manejo de proyectos utilizando estos elementos, es replicable a cualquier tipo de proyecto de mejora ó diseño. También soporta de manera técnica-científica y basada en análisis de riesgos el desarrollo, lo que finalmente cumple con lo establecido en la norma ICH Q8 y también facilitaría la revisión y en su caso aprobación de los documentos para registro por parte de la autoridad sanitaria, lo que al final es un objetivo clave de la fase de desarrollo.
- Los resultados, análisis y razonamientos con los que se desarrolló el proyecto, suman un conjunto de conocimientos útiles en cuanto al comportamiento presente y futuro del producto y proceso. Además de que sientan las bases para una transferencia de tecnología y resolución de problemas rutinarios apegados a criterios científicos, evitando así reprocesos y retrasos en los planes; así como también constituyen el fundamento de la mejora continua del producto.

9 Referencias Bibliográficas

1. *ICH-GCG Asean introduction to ICH training workshop ICH-GCG ASEAN*, Kuala Lumpur, **26-28 July 2010**, Jean-Louis ROBERT, Ph.D .
2. *Pharmaceutical Development Q8(R2)*, Current Step 4 version dated **August 2009**, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use.
3. *Quality Risk Management Q9*, Current Step 4 version dated **9 November 2005**, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use.
4. *Pharmaceutical Quality System Q10*, Current Step 4 version dated **4 June 2008**, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use.
5. *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System* , U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) **May 2015** Biopharmaceutics Revision 1.
6. *Six sigma, control estadístico del proceso y administración total de la calidad en manufactura y servicios*, quinta reimpresión **México 2005**, Panorama editorial, Geoff Tennant.
7. *Diseño y Desarrollo de productos* 4ª edición, **México 2009**, Mc Graw-Hill / Interamericana Editores SA De CV, Karl T. Ulrich, Steven D. Eppinder.
8. *How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle*, Integrated implementation Training workshop , **Nov 2010**, ICH quality implementation working group,
9. *The Six sigma handbook, Revised and expanded*, **United States of America 2003**, Mc Graw-Hill company, Pyzdek Thomas.
10. *Seis Sigma , Metodología y Técnicas* , **México 2005**, Editorial Limusa, Escalante Eduardo J.
11. *Las claves prácticas de Seis Sigma, una guía dirigida a los equipos de mejora de procesos* , **España 2004**, Mc Graw-Hill / Interamericana de España S.A.U., Peter S. Pande, Robert P. Neuman, Roland R. Cavanagh
12. *The Lean- Six Sigma pocket toolbox*, **United States of America 2005**, Mc Graw-Hill, Michael L. George, David Rowlands, Mark Price, John Maxey

13. *Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad ,Estados Unidos Mexicanos 2013 , Secretaría de Salud*
14. *The United States Pharmacopeia 37-NF 32, United States of America 2014, The United States Pharmacopeia Convention.*
15. *Handbook of Pharmaceutical excipients sixth edition, United Kingdom 2009, Pharmaceutical Press , Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey , Marian E. Quinn.*