



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**APLICACIÓN DE ANÁLISIS DE RIESGOS EN LA FABRICACIÓN DE
TABLETAS Y EL IMPACTO DE LOS PARÁMETROS DE PROCESO
EN SU PERFIL DE DISOLUCIÓN**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

ARTURO JOAB SÁNCHEZ GODÍNEZ



CIUDAD UNIVERSITARIA,

CDMX JULIO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: María del Socorro Alpizar Ramos

VOCAL: Profesor: Jorge Esteban Miranda Calderón

SECRETARIO: Profesor: Elsa Flores Marroquín

1er. SUPLENTE: Profesor: Elvia Sosa Zavala

2° SUPLENTE: Profesor: Elena Guadalupe Ramírez López

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

CIUDAD UNIVERSITARIA

ASESOR DEL TEMA:

María del Socorro Alpizar Ramos

SUSTENTANTE:

Arturo Joab Sanchez Godinez

TABLA DE CONTENIDO

Introducción	6
Objetivos	9
Capítulo I: Tabletas.....	10
Tipos de tabletas	11
Capítulo II: Calidad desde el diseño (QbD): Un paso más en el aseguramiento de la calidad	15
Buenas Prácticas de Fabricación (GMP)	16
Calidad desde el diseño (QbD)	17
Identificación de objetivos	19
Definición de especificaciones	20
Diseño de procesos	21
Calificación de procesos	23
Verificación continua del proceso	25
Capítulo III: Influencia del proceso de manufactura en los atributos de calidad en tabletas	26
Capítulo IV: Disolución.....	35
Capítulo V: Tabletas vs Disolución	39
Factores relacionados con la forma de dosificación.....	39
Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco	40
Factores relacionados con la formulación.....	43
Factores relacionados con los parámetros de proceso de fabricación.....	45
Factores relacionados con el empaque y almacenaje	47
Factores relacionados con las condiciones de la prueba de disolución	50
Capítulo VI: Gestión de riesgos de calidad.....	52
Capítulo VII: Herramientas de análisis de riesgo.....	57
Análisis preliminar de riesgos (PHA)	58
Análisis de árbol de fallas (FTA)	59
Análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP).....	60
Análisis de operabilidad de peligros (HAZOP)	61
Análisis de efectos modo de fallo (FMEA) / Análisis de modos de falla, efectos y criticidad (FMECA).....	62
Capítulo VIII: Estudio de caso.....	66
Conclusiones.....	79
Bibliografía	81
Anexo I: Matriz para determinación del índice de criticidad (IC).....	85

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción general de los tipos de tabletas.....	6
Tabla 2. Factores con impacto en el atributo de pérdida al secado (LOD).....	22
Tabla 3. Factores con impacto en los atributos de calidad tabletas comprimidas.....	24
Tabla 4. Factores de proceso con impacto en los atributos de calidad de tabletas recubiertas.	29
Tabla 5. Información sobre sistemas de empaque/condicionamiento.	43
Tabla 6. Métodos para análisis de riesgos con base en su tipo.....	50
Tabla 7. Categorización de herramientas de valoración riesgo con base en su metodología de análisis.	52
Tabla 9. Análisis de Modo de Falla y Efecto sobre problema de variación de dureza durante el proceso de compresión.....	70

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proceso de compresión de tabletas. Modificada de Fahr, A. <i>Voigt's Pharmaceutical Technology</i> . (Wiley, 2018).....	25
Figura 2. Etapas de la compresión.....	26
Figura 3. Representaciones esquemáticas de los procesos involucrados en la disolución de un soluto. Modificada de Fahr, A. <i>Voigt's Pharmaceutical Technology</i> . (Wiley, 2018).	31
Figura 4. El proceso de disolución por etapas.....	32
Figura 5. Diagrama general sobre el proceso de administración del riesgo global. Recuperado de: International conference on Harmonization of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Quality Risk Management ICH Q. Elaboración Propia.....	47
Figura 6. Partes mecánicas del Checkmaster.....	62
Figura 7. Histórico de dureza de lotes de producto de NOV19 a MAY20.....	68
Figura 8. Valores Individuales Checkmaster para Dureza de Jatrixon, Lotes 28 y 30.....	69
Figura 9. Posicionamiento de la tableta durante la determinación de dureza en el Checkmaster.....	77
Figura 10. Ejemplo del correcto acomodo que debe tener la tableta durante las determinaciones en el Checkmaster.	78

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es un sector empresarial dedicado a la fabricación y comercialización de medicamentos, dichos productos son una mezcla de sustancias de origen natural o sintético que al ser administrados tienen un efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, por lo que su fabricación está sujeta a un estricto control mismo que deriva de la Ley General de Salud, Reglamento para Insumos para la Salud y normas oficiales mexicanas para medicamentos de uso humano. El cumplimiento de esta normatividad en nuestro país es verificado por COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) y a nivel internacional por la FDA (Food and Drugs Administration), encargada de la regulación de los medicamentos en Estados Unidos de América, y la EMA (European Medicines Agency), en toda la Unión Europea, sin embargo, el alcance de ambas autoridades reguladoras es muy amplio, y sus responsabilidades están estrechamente relacionadas con las de otras agencias gubernamentales.

Debido a que es un sector que tiene un impacto directamente a la salud humana, para poder hacer el lanzamiento de un nuevo producto se realizan actividades previas de carácter clínico y de carácter operacional, estas últimas comienzan con la definición del proyecto, en donde se evaluará la factibilidad económica, técnica y regulatoria. Al tener la aprobación del comité de nuevos productos, se realiza una pre-formulación en donde se recolectará información sobre la naturaleza del principio activo, su toxicidad en animales de estudio y su compatibilidad con excipientes, al terminar las pruebas se realiza la formulación eligiendo a los excipientes candidatos y su proporción de cada uno en la fórmula, dichas pruebas se someten a estudios de estabilidad para observar el comportamiento de la formulación en condiciones específicas. Si en la etapa anterior obtenemos los resultados deseados se procede con una optimización y escalamiento de proceso en donde se fabricará un lote con equipos de la planta productiva y así realizar los ajustes de proceso, si posterior a las pruebas de estabilidad de producto y de intercambiabilidad en pacientes de estudio, los resultados son satisfactorios, se realizará un armado de dossier y un registro del medicamento, seguido de la transferencia de tecnología y validación del proceso, etapas en las cuales se ejecutará el proceso en la planta productiva y se

confirmará la reproducibilidad del proceso, verificando que el producto cumpla con las especificaciones establecidas en la optimización del proceso, y así finalmente se podrá realizar la manufactura del producto en lotes de tamaño comercial.

Una vez iniciada la producción y distribución del medicamento, la industria farmacéutica tiene la responsabilidad de dar seguimiento a los medicamentos durante todo su ciclo de vida, por lo que en esta etapa se realiza un monitoreo del proceso de los lotes que han sido comercializados desde su lanzamiento, y con esto la empresa obtiene información del desempeño del medicamento y de los procesos de productivos a través del tiempo, de esta forma puede determinar si el medicamento presenta alguna tendencia o comportamiento no deseado.

Las empresas farmacéuticas tienen la obligación de trabajar a favor de la mejora continua tanto en el control de procesos, como en la implementación de procesos farmacéuticos, ya sea durante la producción o el acondicionamiento del producto, por lo que el área pertinente evaluará si se requiere hacer una optimización al proceso productivo, para brindarle al paciente productos de calidad que cumplan con la función para la cual están destinados, asegurando el cumplimiento con la regulación local e internacional, los estándares corporativos y las buenas prácticas de fabricación.

Es importante mencionar que antes de realizar algún cambio o mejora a algún proceso productivo, la empresa tiene que evaluarlo mediante un análisis de riesgos de calidad, en el cual se realizará un estudio de las causas de las posibles amenazas y probables eventos no deseados, así como los daños y consecuencias que éstas podrán producir. Para llevarlo a cabo de manera exitosa y robustecerlo se podrá emplear las herramientas de calidad que nos ayuden a evaluar el impacto desde un panorama general, como lo es el diagrama de Ishikawa (Diagrama de espina de pescado) en él que se tomarán en cuenta factores primarios como lo son: Maquinaria, Métodos, Mano de obra, Medio ambiente y Materiales, o bien hacer uso de análisis más avanzados dependiendo de la complejidad del cambio como lo son el Diseño de experimentos, Análisis del Modo y Efecto de Fallas (AMEF), entre otras herramientas estadísticas.

El empleo de estas herramientas de la calidad nos permitirá precisar, si el producto presenta algún cambio en su comportamiento durante su fabricación o como producto terminado.

Dentro de estas pruebas hablando de formas farmacéuticas sólidas, por ser las que tienen mayor popularidad, se encuentra por ejemplo la prueba de perfil de disolución in vitro, la cual evalúa la liberación de un principio activo en un medio de prueba en un rango de tiempo determinado, a partir de la forma farmacéutica en cuestión.

Las pruebas de perfil de disolución son utilizadas para ayudar en el desarrollo, la optimización, y la intercambiabilidad entre formulaciones, sin embargo, tienen muchas otras aplicaciones, como: evaluar la calidad y estabilidad de los lotes productivos durante el ciclo de vida del producto; evaluar el impacto al realizar cambios en la formulación, en los parámetros de proceso o bien en los procesos de fabricación del producto.

La prueba de disolución, aunque tiene el mismo principio que el perfil de disolución, su diferencia es que determina la velocidad (cantidad/tiempo) y extensión (cantidad total) a la cual el fármaco se libera de la forma de dosificación en un tiempo determinado.

Actualmente las formas de dosificación sólidas orales (OSDF, por sus siglas en inglés), constituyen el mayor porcentaje del mercado farmacéutico, del cual las tabletas representan las formas administradas con mayor popularidad debido a las ventajas que tiene el manufacturarlas y su fácil administración en los pacientes.

OBJETIVO GENERAL

- ❖ Aplicar el análisis de riesgos mediante un AMEF, previo a la fabricación de tabletas recubiertas, con la finalidad de analizar las causas de las posibles amenazas durante la fabricación de rutina, y así saber cómo proceder ante eventos no deseados.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Aplicar los conceptos del enfoque de calidad por diseño (QbD) al diseño de tabletas recubiertas con el fin de ilustrar con un caso de estudio, la implementación de nuevos conceptos de aseguramiento de calidad en la industria farmacéutica
- Realizar una revisión de los atributos de calidad cuya importancia se ve reflejada en el perfil de una tableta recubierta, y el impacto que tendrá el proceso de manufactura en cada uno de ellos.
- Evaluar el proceso de manufactura de tabletas comprimidas utilizando la metodología de análisis de riesgos de calidad, con el propósito de identificar los puntos críticos para el cumplimiento de la prueba de disolución, como un atributo crítico de calidad.

CAPITULO I: TABLETAS

Entre las diferentes formas de dosificación, las tabletas son sin duda las que han adquirido mayor aceptación y por lo tanto son las más utilizadas. Las formulaciones tradicionales para administración oral como microesferas, tabletas comprimidas y píldoras, pueden considerarse como el precursor de las formulaciones de tabletas modernas.¹

Esta forma de dosificación farmacéutica se ha utilizado ampliamente desde la última parte del siglo XIX. El término tableta (*tabuletta*, *tabletta*) deriva de la palabra latina *tabuletta*, que significa fragmento, tira pequeña o plaqueta, y fue utilizado por primera vez en 1843, con la invención de la primera máquina de tabletas por William Brockedon en Inglaterra, seguida de la solicitud de patente de las tabletas en los Estados Unidos por JP Remington (1875) y J. Dunton (1876).^{1,2}

Las tabletas son ampliamente aceptadas incluso más que las capsulas, debido a las ventajas ofrecidas tanto al fabricante (por ejemplo, simplicidad y economía de preparación, resistencia, estabilidad, conveniencia en el empaque, almacenaje y distribución) como al paciente (por ejemplo, precisión de dosificación, portabilidad, insípido o sabor de la cubierta agradable y facilidad de administración).

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas que contienen un fármaco con sus excipientes adecuados, preparadas básicamente mediante la aplicación de altas presiones, a polvos o granulaciones, y pueden clasificarse, de acuerdo a su método de fabricación, como se describirá más adelante.

Con el tiempo se ha demostrado que los excipientes, así como los métodos de producción empleados, influyen potencialmente en la absorción y/o la biodisponibilidad de los medicamentos. Desde luego, las características fisicoquímicas de los fármacos, pueden influir en la biodisponibilidad fisiológica de las formas farmacéuticas sólidas debido a su naturaleza.³

Aunque el enfoque mecánico básico para la mayoría de la fabricación de tabletas se ha mantenido igual, la tecnología de las tabletas ha experimentado una gran mejora y experimentación, mejorando tanto en la velocidad de producción como en la uniformidad de las tabletas, además se continúan haciendo esfuerzos para comprender con mayor claridad las características físicas de la compactación del polvo

y los factores que afectan la disponibilidad del fármaco en la forma de dosificación después de la administración oral. ⁴

La forma de las tabletas puede ser discoidal, oblonga, cúbica, cilíndrica, también pueden ser redondas, ovaladas, aunque también se han utilizado otras formas geométricas. Pueden diferir mucho en tamaño y peso, dependiendo de la cantidad de sustancia farmacológica presente, su estabilidad en la matriz de formulación y por supuesto del método de administración previsto. ³

La mayoría de las tabletas comerciales se pueden dividir en dos clases generales: si están hechas por compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas se preparan por métodos de producción a gran escala, mientras que las tabletas moldeadas implican operaciones a pequeña escala. A continuación, se presenta una descripción de los diferentes tipos de tabletas, mostrando sus principales características y aplicaciones.

Tabla 1. Descripción general de los tipos de tabletas.

Tipo de tableta	Características	Aplicaciones
Tabletas comprimidas	Formadas básicamente por compresión, por una o varias capas, al no contar con un recubrimiento especial, no tienen efecto de liberación específica del fármaco.	Presentan una desintegración rápida en 15 minutos.
Tabletas recubiertas	Cubiertas con uno o varios recubrimientos, usualmente puede usarse azúcar o una película de un polímero soluble en agua (film-coating). Se pueden utilizar variados tipos de polímeros con propiedades formadoras de película. ³	Útiles para enmascarar sabor u olor, además proporciona protección a fármacos sensibles a la luz u oxidación. Sus requisitos de desintegración dependerán del tipo de recubrimiento (film-coating dentro de los 30 minutos, tabletas con otro tipo de recubrimiento dentro de 60 minutos) ¹
Tabletas efervescentes	Tabletas sin recubrir, las cuales en contacto con agua liberan CO ₂ . Su administración se hace una vez disueltas en agua. ²	Altas cantidades de ácidos y carbonatos / bicarbonatos, funcionan como súper desintegrantes, permitiendo su desintegración en menos de 5

	Son sensibles a la humedad.	minutos bajo formación de gas. ⁵
Tabletas solubles y dispersables	Son tabletas no recubiertas o recubiertas con película, su ingestión se realiza una vez disueltas en agua normalmente.	Presentan una dispersión rápida en 3 minutos, produciendo una solución clara opalescente, o una dispersión homogénea. ¹
Tabletas orodispersables	Tabletas sin recubrir, que rápidamente pueden desintegrarse en la boca antes de ser tragadas. Pueden realizarse bajo una compresión o extrusión por fusión. ^{1,5}	Presenta una desintegración rápida (aproximadamente de 3 minutos), en contacto con agua.
Tabletas de liberación modificada	Son tabletas recubiertas o no, las cuales contienen excipientes o formulaciones mediante procedimientos especiales, o ambos, las cuales en conjunto son capaces de controlar la tasa, el lugar y el momento de la liberación del fármaco.	Pueden dividirse en 3 grupos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ De liberación prolongada ▪ De liberación retardada ▪ De liberación por pulsos o pulsátil. Su liberación debe ser evaluada mediante una prueba apropiada.
Tabletas con recubrimiento entérico (gastrorresistentes)	Son tabletas de liberación retardada resistentes a la acción corrosiva del jugo gástrico, ya que su liberación está indicada solo en el intestino delgado, pueden usarse un recubrimiento de película o liberación por matriz.	Debido a su alta resistencia a la corrosión, su desintegración es evaluada en HCl 0.1N en no menos de 2 horas. Para su desintegración rápida se realiza comúnmente en solución de fosfatos pH: 6.8 en 60 minutos. ⁵ Puede usarse con fármacos acido-sensibles, también para aquellos que irritan la mucosa.
Tabletas bucales o sublinguales	Son tabletas sin recubrir, pueden producir efectos sistémicos inmediatos al permitir que el fármaco se absorba directamente, a través de la mucosa evitando el efecto del primer paso. ⁶	Su liberación al realizarse de manera bucal y/o sublingual, deben realizarse las pruebas pertinentes para verificar su liberación.

Liofilizados orales	Son preparaciones sólidas, las cuales deben ser reconstituidas para formar una solución la cual podrá ser dosificada o bien sublinguales. ¹	Su desintegración puede efectuarse en aproximadamente 3 minutos.
Tabletas en capas	Una tableta multicapa consiste en varias granulaciones diferentes, comprimidas una encima de la otra para formar una sola tableta, esta operación puede repetirse para producir tabletas multicapa de dos o más capas.	Se puede usar por ejemplo bicapa, cuando se utilizan principios activos que resultan incompatibles, por ejemplo, la fenilefedrina HCl en una capa y ácido ascórbico/paracetamol en otra capa. ⁶
Tabletas de compresión múltiple	Las tabletas multi-comprimidas son tabletas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión.	Este proceso se utiliza cuando se necesita el separar principios activos por fines de estabilidad o bien si el proceso de mezclado no es eficiente para garantizar la distribución homogénea de dos o más principios activos.
Tabletas recubiertas a presión	También conocidas como tabletas recubiertas en seco, se preparan alimentando tabletas previamente comprimidas en una máquina especial para hacer tabletas y comprimiendo otra capa de granulación alrededor de las tabletas preformadas.	Son usadas para separar sustancias farmacológicas incompatibles; además, pueden proporcionar un medio para dar un recubrimiento entérico a las tabletas centrales.

Cada tipo de tableta de desarrolla en función de factores interesantes, tales pueden ser la naturaleza del principio activo, la biodisponibilidad, mercadotecnia, relanzamiento de producto o bien el buscar la aceptación del cliente.

De los anteriores, la naturaleza del principio activo será el factor con mayor importancia, ya que, en función de que este tenga comportamiento hidrofílico, hidrofóbico, lipofílico, fotosensible, higroscópico, soluble, así como su grado de acides o basicidad, se diseñará su formulación, así como su método de fabricación. ⁶

La biodisponibilidad del fármaco que el profesional de la salud quiera llevar a cabo en el paciente será otro factor, es decir, se puede usar una tableta de liberación inmediata si se desea tener la efectividad en minutos, o bien usando una tableta de liberación prolongada si se desea que el fármaco se libere paulatinamente en un rango de tiempo específico.

También se desarrollan así, para obtener una mayor aceptación del cliente hacia el producto, es decir, si el sabor es desagradable, puede usarse un recubrimiento de azúcar, o bien si solo es por estética se ocupan recubrimientos para obtener distintos colores, en tonos opacos, brillantes o bien grabados.⁷

CAPITULO II: CALIDAD DESDE EL DISEÑO (QBD): UN PASO MAS EN EL ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

Existen diversos tipos de tabletas, las cuales son desarrolladas en función de diversos factores como la formulación, biodisponibilidad y la aceptación del cliente. Sin embargo, para poder sacar un producto al mercado, es vital que indistintamente del tipo de tableta, se cumpla con un perfil de calidad, ya que, este será la carta de presentación o en otras palabras el sello de garantía del producto.

La calidad es un conjunto de rasgos y características que le confieren la capacidad a un producto de satisfacer la aptitud para su uso, incluyendo seguridad y desempeño. El cliente actual busca que el producto que se dispone a comprar cumpla con una serie de especificaciones, las cuales se definen como una descripción de un material, sustancia y/o producto, que incluirá los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.⁸ Además, se busca que el producto se haya producido bajo controles que aseguren la calidad. Para ello, se hizo necesario contar con sistemas de calidad que incorporen la prevención, para prevenir los errores antes que estos ocurran.⁹

Un sistema de aseguramiento de calidad se centra en garantizar el cumplimiento con dichas especificaciones, las cuales son establecidas previamente por la empresa, asegurando la calidad continua a lo largo del ciclo de vida del producto, cumpliendo con regulaciones locales e internacionales (cuando aplique) y las buenas prácticas de fabricación.¹⁰

Un sistema de calidad farmacéutico debe garantizar que:

- Las operaciones de producción estén claramente especificadas por escrito y que se cumplan los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación.
- Se tomen las medidas necesarias para el surtido de materia prima y material de empaque, su fabricación y respectivo acondicionamiento.
- Se efectúen los controles necesarios de materias primas, producto a granel, semiterminado, y terminado, así como su control de proceso.
- Se tomen medidas adecuadas para asegurar que los productos sean manufacturados, almacenados, distribuidos y subsecuentemente manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el periodo de vigencia de dichos productos.

- Se siga un procedimiento de auto inspección y/o de auditoría interna de la calidad mediante el cual se evalué regularmente la eficacia y la aplicabilidad del sistema de gestión de calidad.
- El producto terminado cumpla con los requerimientos propuestos, y que, hasta este punto, cada lote de producto sea liberado para su comercialización.
- El producto sea diseñado y elaborado de tal forma que tenga en cuenta los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).¹¹

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACIÓN

Las Buenas Prácticas de Fabricación, o GMP (Good Manufacturing Practice, por sus siglas en inglés), forman parte del aseguramiento de la calidad y son el conjunto de lineamientos y actividades, relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los medicamentos elaborados tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso.¹⁰

Dicha normativa establece que todas las operaciones, procesos, métodos o técnicas deben de estar reguladas o escritas, y deben de ser cumplidas y supervisadas por personal profesional con la suficiente responsabilidad.

Las Buenas Prácticas de Fabricación exigen que:

- Se dispongan de todos los medios necesarios, incluyendo personal adecuadamente calificado y capacitado, infraestructura y espacios apropiados, equipos y servicios adecuados, materia prima y material de empaque verificado, procedimientos e instrucciones aprobadas, almacenamientos y transportes apropiados, así como laboratorio, instrumental y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción.
- Las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, aplicable a los medios de producción disponibles.
- Se mantengan registros durante la fabricación manteniendo la integridad de datos, usando el acrónimo ALCOA+ (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, Complete, Consistent, Enduring, Available, por sus siglas en inglés), de tal forma que los datos sean atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos, completos, coherentes, disponibles y duraderos.

- El almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de calidad, así como tener un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto.
- Se monitoree el producto durante todo su ciclo de vida, adoptando las medidas apropiadas siguiendo el concepto de mejora continua, realizando una Verificación Continua de Proceso (CPV, por sus siglas en inglés).
- Se tengan identificadas las etapas críticas de los procesos, usando herramientas de gestión de riesgos, que permitan prever cualquier fallo, y de registrar bajo un sistema de control de cambios, todo cambio significativo que se hayan introducido, tenga impacto regulatorio o no.
- Que todos los procesos de fabricación estén definidos claramente, se revisen sistemáticamente a luz de la experiencia y se comprueben mediante su respectiva validación, que el proceso producirá consistentemente un producto cumpliendo las especificaciones y características de calidad predeterminadas.¹²

CALIDAD DESDE EL DISEÑO

Anteriormente, la fabricación de medicamentos se caracterizaba por usar métodos empíricos con enfoque en el producto terminado. Ahora múltiples industrias han creado un sistema mediante tecnología analítica de procesos (PAT, por sus siglas en inglés) para el diseño, análisis y seguimiento del proceso productivo por medio de controles en tiempo real de parámetros críticos de calidad, desempeño de materias primas, productos en proceso, y procesos, salvaguardando y garantizando así la calidad del producto final.¹ Esta aplicación ha resultado de manera positiva, ya que, ha tenido un impacto significativo en la seguridad de los procesos, y en la reducción de tiempos productivos, además de aumentar los rendimientos y reducir los costos de producción.

La gestión del conocimiento como un factor clave en la competitividad de las industrias farmacéuticas a nivel global, ha tenido como consecuencia la evolución de la forma en que se ejercen los conceptos de aseguramiento de calidad, desarrollo farmacéutico y la productividad. Uno de los conceptos que evolucionaron fue el de calidad por ensayo (QbT, por sus siglas en inglés) a calidad por diseño (QbD, por sus siglas en inglés),

propuesto inicialmente en 1992 por Joseph M. Juran en su libro *Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services*.⁸

Dicho concepto fue implementado en programas piloto por la FDA en 2005, y más tarde en 2011, fue implementado oficialmente, declarando este concepto como una oportunidad de innovación farmacéutica, siendo la manera de modernizar la estructura regulatoria adoptando enfoques basados en la ciencia y el riesgo, con enfoque en el desarrollo farmacéutico, fabricación y revisión regulatoria.

La calidad por diseño puede verse como un método sistemáticamente estructurado, que comienza con objetivos predefinidos, dando un mayor enfoque e importancia al conocimiento, y a la comprensión de los procesos, y en base en eso saber cómo controlarlos, con una adecuada gestión de riesgos de calidad, basándose en sólidos fundamentos científicos.¹

Los principios QbD han cambiado los sistemas de calidad farmacéuticos, mostrando un concepto de calidad que se construye a lo largo del ciclo de vida del producto, permeando transversalmente todas las áreas de desempeño farmacéutico, por ejemplo, el diseño de principios activos, el desarrollo de formas farmacéuticas, su escalamiento y manufactura, así como la formulación de metodologías para análisis, limpieza y un avanzado control en proceso.⁸

Se habla de un sistema complejo, ya que, como se menciona anteriormente interrelaciona dos conceptos de gestión fundamentales: riesgo y conocimiento, la gestión del conocimiento engloba conceptos de aseguramiento de calidad, buenas prácticas de manufactura, control de calidad, y a su vez, la gestión del riesgo se inclina por una cultura de previsión y análisis que tiene como soporte el conocimiento adquirido por la empresa acerca de sus productos y procesos. De manera que, en conjunto, la implementación de QbD provee un mayor nivel de aseguramiento en la calidad del producto, disminuciones de costo y una productividad mejorada para la industria, facilitando a su vez una eficiente vigilancia por parte de los organismos reguladores.^{1,13}

Con este panorama, se han propuesto métodos sistemáticos de aplicación de QbD tomando como referencia las guías de la ISPE, la ICH, la EMA y la FDA, los cuales entre sí se complementan y se tienen varios pasos en común de tal manera que se vuelve posible integrar esta metodología en cinco etapas:

- a) Identificación de objetivos
- b) Definición de especificaciones
- c) Diseño de procesos
- d) Calificación de procesos
- e) Verificación continua del proceso

A continuación, se presenta a detalle cada una de las etapas:

a) Identificación de objetivos

De acuerdo con esta metodología se deben de partir de objetivos predefinidos, teniendo en cuenta los requerimientos del cliente y de la empresa. Con esto, los siguientes pasos tendrán un motivo y un fin, logrando un concepto de calidad con mayor enfoque.

Con motivo de ejemplificar, se debe suponer que el formulador y el ingeniero de proceso en la industria farmacéutica, pueden compararse con un chef de un prestigioso restaurante, cuyo objetivo es preparar por primera vez un postre francés (Crème brûlée), sin embargo, en la preparación se tropieza con factores que no contemplaba y que impactan en la preparación del postre. De manera que, trabajando bajo un enfoque de QbD, práctica para pulir su técnica, ubicando cuales son los puntos que desea mejorar en su postre, los cuales serán el sabor y consistencia (las necesidades del cliente), y la presentación final del postre, es decir, hasta donde es aceptable flamear el azúcar, sin derretir el pudín.

Con base en diferentes recetas de colegas, las lee y comienza a analizar lo que ha estado haciendo hasta ese instante. En términos de QbD en la fabricación de tabletas, lo que se realizó fue lo siguiente:

- Establecer el perfil del producto (Target Product Profile), el cual se realiza a través de las necesidades explícitas del paciente y de los requerimientos que establece la empresa, con fin regulatorio. El perfil del producto será aquella información que podrá ser ubicada en la etiqueta del medicamento, como por ejemplo la forma farmacéutica, el o los principios activos, la dosis, la estabilidad, etc.¹³

- Definir el perfil de calidad del producto (Target Product Quality Profile), en donde se refiere a los atributos cuantitativos que evaluarán la eficacia, eficiencia y la seguridad del medicamento: determinación de productos de degradación, prueba de disolución, valoración del principio activo, etc.
- Recolectar datos sobre el principio activo, sus excipientes y su interacción con el fármaco, y el proceso de fabricación a seguir, relacionando la mayor cantidad de información existente, y así planear el desarrollo del producto. Regularmente en este paso es necesario el realizar un análisis de riesgo para poder encontrar aquellos cabos sueltos que deberán ser solucionados con su investigación pertinente.⁸

b) Definición de especificaciones

En este punto, el chef sabe que no es necesario un color especial del pudín, pero si otros factores críticos como la textura y flameo del postre, también empieza a preocuparse por sus materias primas, y el uso de adecuado de su instrumental e identifica los factores que afectan su desempeño (molde de tamaño incorrecto, el uso de solo yemas de huevo y no huevos completos, la obtención de agua en el pudín, el flameo del azúcar, entre otros), analizando el riesgo que conlleva el no darle la importancia suficiente cada uno de esos factores. En términos del QbD, lo hecho fue lo siguiente:

- Determinar los atributos críticos de calidad (Critical Quality Attributes [CQAs]), definidos como aquellas propiedades o características físicas, químicas, biológicas y/o microbiológicas que después de un análisis de riesgo resultan ser necesariamente controladas, es decir, estar en un límite, rango o distribución. Se enfocan al producto terminado (ej. identidad, apariencia, degradación, valoración, disolución, uniformidad de contenido).
- Identificar los atributos críticos del material (Critical Material Attributes [CMA]), aquellos que, con una evaluación de riesgo, son definidos como propiedades cuantificables, físicas, químicas, microbiológicas o características de materiales (de entrada de algún proceso) que deben estar en un límite

apropiado, rango o distribución para asegurar el cumplimiento de los CQAs.¹ Estos pueden ser materia prima, semielaborados, semiterminados, o material de empaque. Para tabletas, se refiere a atributos de materiales en proceso como granulado, mezcla final, tabletas, tabletas recubiertas. (ej. LOD, entre otros).

- Identificar los parámetros críticos del proceso (Critical Process Parameters [CPP]), definidos como aquellos responsables de la variabilidad en las operaciones unitarias o en distintos procesos, los cuales deben estar en un rango de valores dentro de un proceso, de lo contrario habrá fallas en el proceso. Nuevamente su selección debe partir de un análisis de riesgo complementado con una verificación experimental de los parámetros priorizados, realizado ya sea en una prueba experimental o en un lote piloto. Estos pueden ser velocidades de mezclado, velocidades de flujo, temperatura, presión de atomización, fuerza de compresión, entre otras.⁷

Como se menciona anteriormente la definición de dichos atributos y parámetros, son resultado de un análisis de riesgo, en donde se podrá calificar a ciertos atributos como críticos, sustentados con el conocimiento del producto, el entendimiento de los procesos y la experiencia. A manera más detallada en el capítulo VI, se abordará como se realiza la valoración del riesgo.

c) Diseño de procesos

Ahora en este punto, el chef ya que conoce cuales son los factores de riesgo y de éxito, emprende a practicar con diferentes técnicas y pulir su técnica aún más, monitoreando más de cerca aquellos factores críticos, es decir aquellos que, si no controla y realiza con cuidado durante algún paso en preparación, no logrará el postre perfecto. De manera que, al seguir definiendo la mejor técnica, en este sentido en el diseño farmacéutico, lo que realizo fue:

- Diseñar un protocolo experimental para establecer las correlaciones necesarias entre los atributos críticos de calidad y las fuentes de variación en la formulación.⁸

- Ubicar con base en la formulación y el método de fabricación, los equipos de manufactura a utilizar, detallando operaciones unitarias, así como los recursos de entrada y salida en cada etapa de proceso.
- Definir los parámetros de proceso con base en la experiencia y evidencia científica, en este punto generalmente se hace uso del diseño de experimentos.

Los métodos de fabricación son influenciados por una matriz compleja de parámetros de entrada y de salida, incluyendo los atributos críticos de material y parámetros críticos de proceso, que si bien, pueden estar interrelacionados o ser independientes entre sí. Al estudiarse y analizarse en conjunto, resulta de interés ya que esto permite establecer de manera eficiente el espacio de diseño del proceso, que en resumen, corresponde a la combinación multidimensional de las variables de entrada y los parámetros de proceso que demuestran proveer un adecuado nivel de calidad, es decir, la variación que se permite para las variables de entrada (como por ejemplo los atributos de los materiales o las condiciones de operación) garantizando el cumplimiento de las especificaciones establecidas para las variables de salida (por ejemplo, el peso, espesor o dureza de una tableta). Esto se logra por medio de la exploración del espacio operacional de todas las entradas seleccionadas con respecto al comportamiento de las variables de salida, es decir, toda la información preexistente, adquirida o generada, acerca de la respuesta de un proceso o material frente al cambio de las variables de un sistema, consolidando conocimiento explícito, cuantitativo o cualitativo, que asegure con suficiencia la calidad del producto.^{8,13}

La definición de un espacio de diseño se basa en la realización de pruebas las cuales, permitirán evaluar los efectos de diferentes parámetros del proceso y de los atributos del material sobre los atributos críticos de calidad del producto. Para ello se hace uso de una estrategia llamada, diseño estadístico de experimentos (DoE, por sus siglas en inglés), que además de proporcionar conocimiento sobre el espacio de diseño del proceso, también es útil por el aspecto económico, ya que, un uso adecuado de diferentes modelos de diseño de experimentos, proveerán un ahorro de recursos entre cuatro a ocho veces más que aplicando un modelo experimental de un factor a la vez.¹⁴ Además una correcta elección del modelo resulta importante para el éxito del experimento, ya que su selección dependerá de considerar el número de variables e interacciones a estudiar, la complejidad del diseño experimental, la validez estadística,

la efectividad, interpretación e implementación del modelo, así como de la restricción en los recursos proporcionados, como equipos materia prima, etc.¹⁵ Sin embargo, independientemente del modelo estadístico usado, es vital que este se apoye de la experiencia previamente generada por la organización.

Durante la estructuración del espacio de diseño, es importante el respaldar que los factores no considerados en el diseño de experimentos, no interactúen de manera significativa con los atributos críticos de calidad, definiendo así los parámetros no críticos. Estos pueden ya sea no interactuar o bien reducirse a un mínimo, demostrando que sean variables no-interactuantes.

d) Calificación de procesos

Finalmente, el chef logra poder reproducir su método para preparar el postre, y ya conoce que variables afectan directamente a la consistencia, color, sabor y presentación final del postre, de manera que emplea su experiencia en repostería y así estar preparado para afrontar diversos escenarios. En términos de la industria farmacéutica lo que se realizó fue lo siguiente:

- Calificar el proceso de fabricación y empaque, con base en el cumplimiento con los atributos críticos de calidad.
- Realizar una evaluación de impacto que involucre tantas materias primas y los parámetros de proceso en la calidad.
- Implementar el control de materia prima, semielaborado, semiterminado, así como una evaluación de los atributos de calidad durante las diferentes etapas del proceso de fabricación y de producto terminado.
- Validación del proceso de manufactura y de los métodos analíticos.

El control de proceso, es aquella una vigilancia que se ejecuta al proceso de manufactura, en donde existen cuatro tipos de control dentro de la industria farmacéutica:

- In-line o controles que determinan el comportamiento de una propiedad directamente sobre el flujo del proceso.
- Off-line o controles realizados en laboratorios conexos sobre muestras extraídas del sistema.

- At-line o controles realizados al pie del proceso de manera semiautomática.
- On-line o controles automatizados en tiempo real realizados.^{8,9}

Estos últimos son llamados también controles maestros, ya que, al estar acoplados a maquinaria del proceso, son sistemas de control que ajustan de manera automática la variable de respuesta directamente durante el proceso de fabricación.

Es decir, si durante la compresión de polvos, el control maestro de la tableteadora detecta valores de dureza por debajo del límite de especificación, este se encarga de enviar el reporte a la tableteadora para ajustar la altura cilíndrica del punzón o bien la fuerza de compresión principal en un rango calificado.

Estos avances en la tecnología, han permitido además de aplicarse al proceso de fabricación, también al proceso de empaque, en donde se han desarrollado sensores on-line, como tele cámaras que con el tiempo se han vuelto más inteligentes, desde detectar defectivos en el contenido de unidades hasta detectar defectos en sellado de blíster.

Algunos ejemplos de herramientas utilizadas en el control de procesos en línea para operaciones en el ramo farmacéutico incorporan: infrarrojo medio, espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR, por sus siglas en inglés) y mediciones de microscopía confocal de reflectancia en línea, para la cristalización de principios activos; espectroscopía NIR, Raman y espectroscopía de fluorescencia inducida por láser, para la operación de mezclado; mediciones in-line/at-line de la distribución del tamaño de partícula (PSD, por sus siglas en inglés) y NIR para mediciones de humedad en el gránulo durante la operación de granulación con equipos de alto corte; NIR in-line para el contenido de humedad y mediciones at-line del tamaño de gránulo en operaciones realizadas en lecho fluido; sensores de fatiga en los componentes sujetos a presión de las tableteadoras, como pueden ser sensores de presión, altura, entre otros, y mediciones on-line/at-line de peso, dureza y espesor de tabletas. O bien si el proceso de manufactura es completamente automatizado, las empresas pueden adquirir equipos que realicen determinaciones at-line de contenido de principio activo acoplados a determinadores del peso de tabletas en la operación de compresión para ofrecer resultados instantáneos de valoración de principio activo en tabletas.¹⁻³

e) Verificación continua del proceso

Una vez que el chef ha ganado experiencia y conocimiento suficiente en la preparación del postre, dichas habilidades y experticia pueden volverse una guía para sus colegas, ya sea como entrenador o poder documentar su técnica detallando cuales son los errores más comunes en la preparación del postre y como evitarlos, el tipo, forma y dimensiones del equipo de repostería adecuado, el tipo, calidad y cantidades de ingredientes a usar por porción, el método de horneado etc., siempre estando atento a nuevas tendencias. Lo cual, en términos de la industria farmacéutica, refiere llevar un monitoreo continuo del proceso durante todo el ciclo de vida del medicamento, así como una retroalimentación a través de la experiencia de los colaboradores durante la producción del producto.

Estos datos nos brindarán información acerca del comportamiento del producto a lo largo de tiempo, lo cual se vuelve de importancia ya que, el realizar evaluaciones periódicas de los riesgos de manufactura, permitirá demostrar que la estrategia de control es la adecuada, basándose en la historia de manufactura del producto, así previniendo riesgos, como también evaluar si es necesaria una optimización de proceso.

CAPITULO III: INFLUENCIA DEL PROCESO DE MANUFACTURA EN LOS ATRIBUTOS DE CALIDAD EN TABLETAS

Cuando se fabrican tabletas a nivel industrial, el granulado o polvo debe pasar por un proceso de compresión, sin embargo, para que esta operación resulte de manera exitosa, utilizando el equipo disponible, es necesario que el granel a comprimir, posea un perfil reológico y humedad adecuados. La reología del granel considera el ángulo de reposo, distribución de tamaño de partícula, densidad aparente y compactada, y el cálculo de índice de comprensibilidad (índice de Carr) y del índice de Hausner.

Debido a que habitualmente la mezcla fármaco-excipientes, regularmente carece de estas propiedades, se debe seleccionar una adecuada formulación, además de establecer el método de fabricación que más se adecue para impartir las características físicas deseables al material que se va a comprimir, permitiendo así la correcta fabricación de las tabletas.⁷

Con el paso del tiempo y el avance de la tecnología se han modernizado equipos que incluyen mejoras en cuanto a la velocidad de fabricación, así como para controlar más de cerca los procesos de fabricación de tabletas, sin embargo, básicamente para las formas de liberación inmediata, existen tres métodos generales utilizados para la fabricación de tabletas: el método de granulación en seco, la compresión directa y por granulación húmeda, siendo este último el más popular en la industria farmacéutica.

La granulación seca, se basa en la adición de excipientes, en mayor proporción, aglutinantes en seco, para proporcionarle a la mezcla mayores propiedades cohesivas.² La compresión directa ocupa el principio de usar una mezcla fármaco-excipientes que cumpla con buenas propiedades de flujo y comprensibilidad, para un posterior proceso de compresión. Estas dos vías de fabricación se usan normalmente cuando el fármaco presenta alta higroscopicidad, es termolábil para usar un proceso de granulación húmeda, o bien es hidrolizable.

La granulación húmeda resulta de la necesidad de impartirle propiedades cohesivas al granulo, aumentando el tamaño de granulo homogéneamente.

Durante la ejecución de este método se involucran varios pasos, los cuales inician con la mezcla del principio activo, el diluyente y en algunas ocasiones parte del desintegrante. Posterior a este mezclado, los polvos son rociados con una solución aglutinante, donde se debe manejar una presión y tasa de aspersion dentro de un

rango calificado para así realizar una óptima atomización ya que, el humedecer demasiado la granulación, conllevará a gránulos duros, lo que requerirá una presión considerable para formar las tabletas y puede que las tabletas resultantes tengan una apariencia moteada, además de presentar un mayor desgaste en los punzones con el paso del tiempo.¹⁶ Por otro lado, si la mezcla no se humedece lo suficiente, la granulación carecerá de propiedades cohesivas, es decir gránulos blandos, los cuales podrán romperse durante las siguientes etapas del proceso, causando dificultades durante la compresión, como el que tabletas se desmoronen o se rompan al manipularse.

Posterior a la aspersion está el proceso de secado, el cual resulta de importancia, ya que, mediante esta operación se eliminará el exceso de humedad contenida en la masa de polvos. Si el secado se realiza al vacío, es recomendable utilizar temperaturas de secado, lo más bajas posible, ya que, de esta manera se minimizará la degradación de los excipientes durante el ciclo de secado.^{3,17}

Durante el secado de las granulaciones, siempre es deseable mantener una cantidad residual de humedad uniforme en la granulación, así, es posible mantener los diversos excipientes en un estado hidratado. Incluso, autores han expresado que esta humedad residual contribuye a la reducción de las cargas eléctricas estáticas en las partículas, sin embargo, es importante tener un monitoreo de ella, ya que, la estabilidad de los productos que contienen principios activos sensibles a la humedad puede estar relacionada con el contenido de humedad de los productos.^{18,19} Además, como se verá más adelante, este factor tendrá un impacto de manera significativa en la estabilidad prolongada de las tabletas.

A continuación, se describen los factores de influencia que deben ser monitoreados para poder tener el atributo de Perdida al secado, dentro de los límites aceptables.

Tabla 2. Factores con impacto en el atributo de pérdida al secado (LOD).

Atributo del granel	Factor de influencia
Perdida al secado	Parámetros de granulación, secado, tamizado y condiciones ambientales

Parámetros como, la temperatura de aire de entrada, el flujo de aire, la tasa de pulverización y la presión de atomización, estarán directamente ligados con la temperatura del producto, el cual es un atributo que los actuales granuladores toman

para saber en qué momento detener el proceso de granulación y obtener granulado con la humedad residual deseada.¹

La siguiente etapa de proceso, es el tamizado, cuya operación en equipos avanzados puede acoplarse con la granulación, en esta etapa deben monitorearse parámetros como velocidad de tamizado, ya que dependiendo de la naturaleza del equipo deberá definirse este parámetro y, aunque el mecanismo puede que sea diferente, el objetivo en común, es homogenizar el tamaño de granulo.

Debido a que el tamaño de granulo impacta de manera positiva en las siguientes etapas de proceso, debe considerarse que en cuanto más pequeña sea la tableta, más fino deberá ser el granulado, esto para permitir un llenado uniforme de la cavidad de la matriz; gránulos grandes causaran un relleno irregular en la cavidad de la matriz comparativamente pequeña.¹⁷

Debido a que los punzones deben moverse libremente dentro del troquel y la tableta debe ser expulsada fácilmente de las caras del punzón, el material debe tener un grado de lubricación para minimizar la fricción y permitir la extracción de las tabletas comprimidas. Es por ello que como última fase antes de la compresión, se encuentra la lubricación del granel, la cual debe ejecutarse mediante un mezclado suave con la granulación, ya que de esta manera se logrará que cada granulo pueda ser cubierto con el lubricante. Por el contrario, una mezcla excesiva del lubricante está asociada con la laminación de tabletas, esto resulta debido a que la naturaleza de un lubricante es hacer que las superficies sean menos susceptibles a la adhesión, una mezcla excesiva evita la unión intragranular que sucede durante la compresión.^{5,20}

Posterior a la fabricación del granel, se inicia la siguiente unidad operación, la compresión del granel. Donde la unidad mecánica básica en todos los equipos de compresión de tabletas incluye un punzón inferior que encaja en un troquel desde la parte inferior, y un punzón superior, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, que ingresa a la cavidad del troquel desde la parte superior. Equipos más recientes cuentan con un sistema de alimentación, el cual puede ser de dos tipos, alimentación por gravedad o bien alimentación forzada por vacío, el cual se encarga de llenar las matrices del troquel de la tableteadora con una velocidad de alimentación adecuada.

Las tabletas pueden caracterizarse o describirse por una serie de especificaciones sustentadas en el correspondiente perfil de calidad del producto, aunque si bien no

todas las empresas del ramo farmacéutico definen los mismo atributos de calidad para sus productos, para el caso de las formas de dosificación sólidas, entre las más representativas incluyen la apariencia, el peso, la dureza, espesor, desintegración, friabilidad, identidad, la valoración de principio activo, productos de degradación, uniformidad de contenido y la prueba de disolución. A continuación, se describen para cada una de ellas en qué consisten y el impacto que tiene el proceso de manufactura en ellas.

Tabla 3. Factores con impacto en los atributos de calidad tabletas comprimidas.

MATRIZ DE CORRELACIÓN		Atributos Críticos de Calidad (CQAs)							
Proceso de fabricación de tabletas		Peso	Dureza	Espesor	Apariencia	Desintegración	Uniformidad de contenido	Valoración	Disolución
Atributo Crítico intermedio del Material (ICMA)	Propiedades de flujo de mezcla final de polvos	1	1	1	1	1	1	1	1
	Perdida al secado de granulado	1	1	1	0	1	0	0	1
Atributo del Material (MA)	Calidad de lubricante	1	1	1	0	1	0	0	1
	Calidad del desintegrante	0	0	0	0	1	0	0	1
	Calidad y potencia de principio activo	0	0	0	0	0	1	1	1
Parámetros de Proceso (PP)	Tableteadora								
	Velocidad de alimentador	1	1	1	1	1	1	1	1
	Velocidad de compresión	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fuerza de precompresión	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fuerza de compresión principal	1	1	1	1	1	1	1	1

En este punto se puede ver realmente la importancia de las propiedades de flujo y de la distribución del tamaño de partícula, es decir la reología del granel a comprimir, ya que, el tener un gran porcentaje de polvos finos en el granel a comprimir, puede conllevar una serie de consecuencias durante el proceso de compresión, debido a que polvos finos, no pueden alimentarse uniformemente en la matriz a comprimir; en consecuencia a esto pueden producirse variaciones en el peso y en la uniformidad de

dosis, debido a que el peso de la tableta está determinado por el volumen del material que llena la cavidad del troquel.¹⁶ Por otra parte, durante la compresión los polvos finos tienden a soplar alrededor del punzón superior y del punzón inferior, lo que se vuelve necesario limpiar con mayor frecuencia la tableteadora.

Sin embargo, no todo es malo respecto a los polvos finos, ya que la presencia de un cierto porcentaje de ellos es necesaria para lograr un llenado adecuado de la cavidad de las matrices de la tableteadora.

Una vez llenadas las matrices, se aplica fuerza sobre los punzones, logrando una compresión del granel formando la tableta y su expulsión de la matriz, sin embargo, este proceso consta de varias fases identificables.

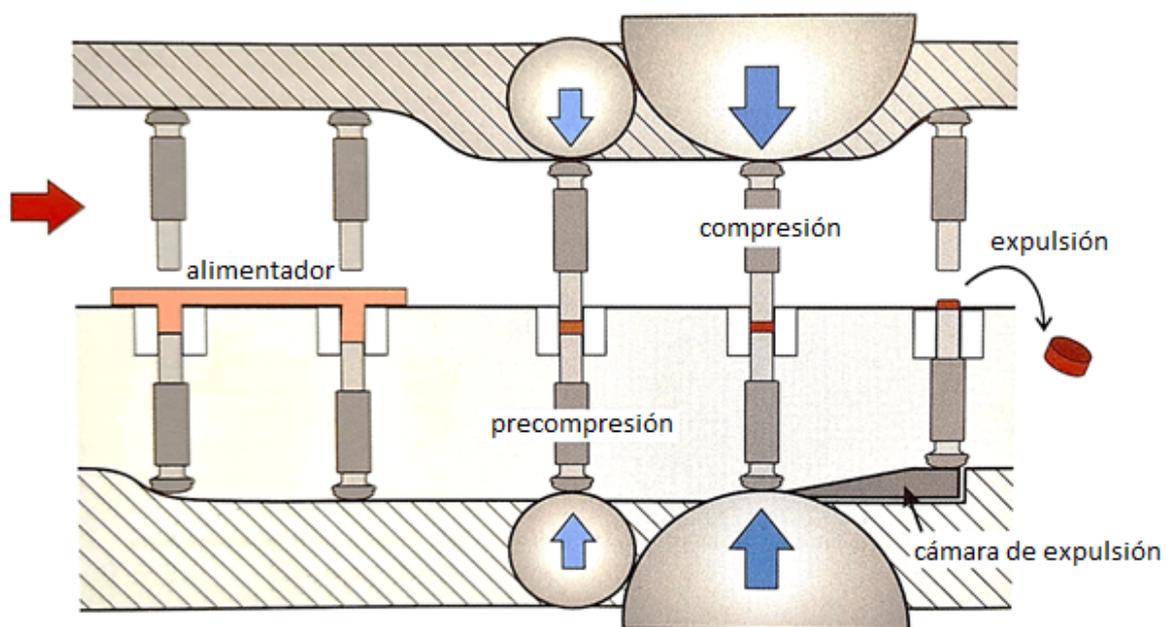


Figura 1. Proceso de compresión de tabletas. Modificada de Fahr, A. *Voigt's Pharmaceutical Technology*. (Wiley, 2018)

Cuando los polvos sufren una compresión (una reducción en volumen), el primer proceso que ocurre es una consolidación de polvos. Durante esta fase, las partículas del polvo adoptan un orden de empaquetamiento más eficiente. La segunda fase del proceso de compresión es elástica, por lo que consta de una deformación reversible, es decir si se eliminara la fuerza durante esta fase, el polvo regresaría a su etapa previa. La tercera fase de compresión es la deformación plástica, en otras palabras, irreversible.

Esta fase es la más crítica en la compresión, ya que, si se aplica demasiada fuerza al polvo, puede producirse una fractura, o bien, si la fuerza se aplica demasiado rápido, pueden producirse fracturas o desprendimientos durante la relajación del estrés, debido al escaso tiempo de contacto que existirá con el polvo compactado.²

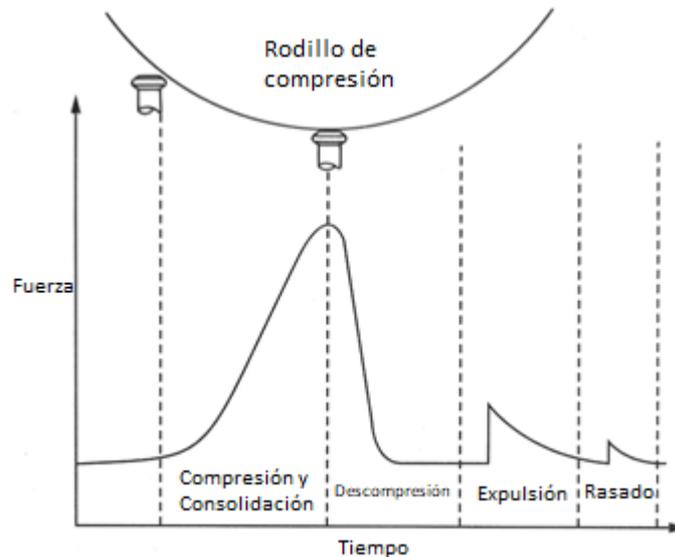


Figura 2. Etapas de la compresión

Los criterios de apariencia se basan en varios puntos, en donde por principio esta, la forma de las tabletas, las cuales generalmente pueden ser discoideas, ovales, oblongas, redondas, entre otras, y sus superficies superior e inferior pueden ser planas, redondas, cóncavas o convexas a varios grados. Su forma la determinará el tipo de punzones que se utilicen, por ejemplo, los punzones cóncavos, que se usan para preparar tabletas convexas, se denominan como poco profundos, estándar y profundos, según el grado de concavidad. La forma será propuesta por la empresa propietaria del producto donde además de elegir la forma de la tableta por atracción al cliente, su tamaño será dado por la cantidad de excipientes y principio activo que este estipulada en la formulación. Es por eso que el diámetro y la forma dependerán del troquel y los punzones seleccionados para la compresión de la tableta.

El color de la tableta es un punto muy importante ya que, el cual a menos que la especificación mencione lo contrario, generalmente debe ser homogéneo, ya sea que se cuente con recubrimiento o no, esto incluye el evaluar defectos como la existencia de puntos negros, un defecto muy común en tabletas, que puede deberse a la existencia de materia prima con residuos de síntesis o bien evaluar si este

defecto pueda estar involucrado con restos de limadura metálica debido a un desgaste de los punzones. Si la tableta es recubierta, pueden tenerse defectos como el pegado, cuyo defecto resulta de un exceso en el flujo de aspersion por parte de las pistolas de recubrimiento, por lo que en este punto deben monitorearse la presión de atomización, el ángulo de aspersion, así como el tamaño de gota que tengan configurado las pistolas. Además, deben tenerse en cuenta parámetros como la temperatura de aire de entrada, ya que, una temperatura demasiado elevada provocará un recubrimiento deficiente, donde, si el caso es que la temperatura del producto sea demasiado alta, se secará más rápido de lo que se aplica la película, causando el defecto conocido como moteado.¹

Al evaluar la apariencia de las tabletas también debe tomarse en cuenta, el no tener la presencia de defectivos relacionados a defectos del proceso, tales como laminado, “capping”, fractura, astillado, “binding” o bipartición. Generalmente este tipo de defectos además de estar relacionados con las propiedades finales de la mezcla a comprimir, suelen estar relacionados con incrementos abruptos en la fuerza de compresión, afectando de igual manera la friabilidad, la dureza, el tiempo de desintegración y el perfil de disolución, además, al tenerse una mayor presión aplicada sobre los polvos, por consiguiente, se verá disminuido el espesor de las tabletas. Por el contrario una deficiencia en la presión ejercida por los punzones puede provocar tabletas que presenten una friabilidad y dureza por debajo del atributo a cumplir.²¹

Hablando en términos de dureza, resulta importante cuidar tanto las propiedades cohesivas de la mezcla final, así como la fuerza ejercida sobre los punzones que ejecutan la acción de pre-compresión y compresión principal, ya que, principalmente podrán ser los parámetros que influyan directamente en este atributo de calidad.

Sin embargo, durante el almacenamiento comúnmente se observa un incremento en el valor de dureza obtenido inicialmente, autores mencionan que esto puede deberse a tres principales causas:

- Una reorganización del material sólido en la superficie de las partículas dentro de la tableta.²²
- Deformación continua de las partículas después de la compresión.²
- Cristalización del material disuelto entre partículas vecinas debido al movimiento de agua dentro de la tableta, pérdida o ganancia de humedad.¹⁹

Este último punto cobra mayor importancia, ya que, además de ser un factor que afecta la dureza de las tabletas, como consecuencia se verá reflejado su impacto en el perfil de disolución, ya que, al cristalizarse el fármaco dentro de la forma farmacéutica sólida, su disolución in vitro se verá disminuida, como se explicará más adelante.^{18,23}

La velocidad de compresión es otro parámetro de cuidado, ya que, involucra el término “tiempo de contacto” el cual describe el tiempo total durante el cual un punzón en movimiento aplica una fuerza detectable al contenido del troquel durante el proceso de compresión y descompresión, excluyendo la eyección.³ Su criticidad se debe a que a altas velocidades de compresión, es disminuido el tiempo de contacto en la matriz y como consecuencia puede aumentar la porosidad de la tableta, la tendencia al “capping” y a la laminación.²¹ También impacta de manera indirecta en la dureza, la friabilidad, la uniformidad de contenido. Por el contrario, al aumentar el tiempo de contacto, se maximiza el flujo plástico y aumenta la resistencia de la tableta.²

Debido a que actualmente la mayoría de sitios de manufactura a nivel mundial hacen uso de tableteadoras rotativas, este parámetro se ha vuelto de interés, ya que la fuerza de pre compresión tiene como función principal, hacer una primera compresión del polvo, para liberar el aire dentro de la matriz, y por otra parte disminuir el desgaste de los punzones al realizarse la compresión principal. Al manejarse fuerzas por encima de la óptima, es posible que causen laminación en tabletas y velocidades inferiores pueden conllevar al atrapamiento de aire y provocar el fenómeno de “capping”.¹

Por último y no menos importante, la velocidad del alimentador también es un factor de cuidado, que en principio su única función es dispensar el granel dentro de las matrices de la tableteadora, sin embargo, su importancia radica en la velocidad que se use acorde a la velocidad de compresión a ejecutar, ya que deben ir en sincronía. Una mala sincronización en ellos podría tener impacto en la uniformidad de contenido, peso de las tabletas, espesor y valoración. A altas velocidades de alimentación podría provocarse una sobre lubricación y/o una posible segregación de polvos.^{16,18}

Si hablamos de tabletas recubiertas, se suman más parámetros los cuales deben ser monitoreados, ya que, aunque su único impacto radicaré en la apariencia y en la ganancia de peso de las tabletas, los parámetros que se encuentran a continuación tendrán un impacto significativo.

Tabla 4. Factores de proceso con impacto en los atributos de calidad de tabletas recubiertas.

Atributos de tabletas recubiertas	Factor de influencia
Apariencia	Movimiento de los núcleos desde la compresión hacia el recubrimiento, número de pistolas de aspersión, tasa de aspersión, velocidad del tambor de recubrimiento, volumen y temperatura de aire de entrada
Ganancia de peso	Número de pistolas de aspersión, tasa de aspersión, velocidad del tambor de recubrimiento, volumen y temperatura de aire de entrada, volumen del lecho de recubrimiento

CAPITULO IV: DISOLUCIÓN

El término “disolución” fue acuñado por primera vez en 1897 por Noyes y Whitney, en su artículo titulado "The Rate of Solution of Solid Substances in their Own Solution", en este, los autores sugirieron que la velocidad de disolución de partículas sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una delgada capa de solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. ¹⁸

Más tarde, Nernst y Brunner en 1904, se destacaron por su aplicación de la ley de difusión de Fick a la ecuación de Noyes-Whitney, y por otro lado Hixson y Crowell, en 1931, por su famosa "Ley de la raíz cubica de disolución", la cual describe la relación volumen-área de superficie. Posteriormente, se propuso un modelo de barrera interfacial, el cual consideró que el transporte interfacial, en lugar de la difusión a través de la película, es el paso limitante, debido a que se necesita de un alto nivel de energía de activación para llevar a cabo este transporte, propuesto por primera vez por Wilderman en 1909. ^{3,24}

A mediados del siglo XX, este principio comenzó a enfocarse en los efectos del comportamiento de disolución de los medicamentos sobre la actividad biológica de las formas farmacéuticas de dosificación. Uno de los primeros estudios, con este propósito en mente, fue realizado por J. Edwards, en 1951, en tabletas de Aspirina®. En donde se argumenta que "debido a su escasa solubilidad, la acción analgésica de las tabletas estaría controlada por su velocidad de disolución dentro del estómago y el intestino". Años después, Shenoy y sus colegas comprobaron la validez de este postulado, al demostrar una relación directa entre la biodisponibilidad de tabletas de anfetamina de liberación sostenida y su velocidad de disolución in vitro. Más tarde otros estudios, confirmaron, el efecto significativo que existe entre el comportamiento de disolución de los medicamentos y sus actividades farmacológicas. ³

Debido a la importancia de estos hallazgos, las pruebas de disolución comenzaron a surgir como un tema dominante tanto en la academia farmacéutica como en la industria farmacéutica, por lo que, a fines de la década de 1960, la prueba de perfil de disolución se convirtió en un requisito obligatorio para varias formas de dosificación.

Sin embargo, aunque se siguen haciendo esfuerzos continuos para establecer correlaciones in vitro / in vivo entre la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica y la absorción del fármaco, la compleja estructura de fármacos y la hidrodinámica de los fluidos gastrointestinales sigue siendo una barrera real, por ello a pesar del éxito que han tenido estos estudios, no se puede usar la prueba de perfil de disolución como un predictor de la eficacia terapéutica, pero sí como una herramienta cuantitativa que puede proporcionar información valiosa sobre la biodisponibilidad de un medicamento.

En pocas palabras, la disolución es el proceso por el cual una sustancia sólida entra en el disolvente para producir una solución. La disolución de una tableta en un líquido implica tres pasos esenciales:

- Desintegración
- Desagregación
- Disolución

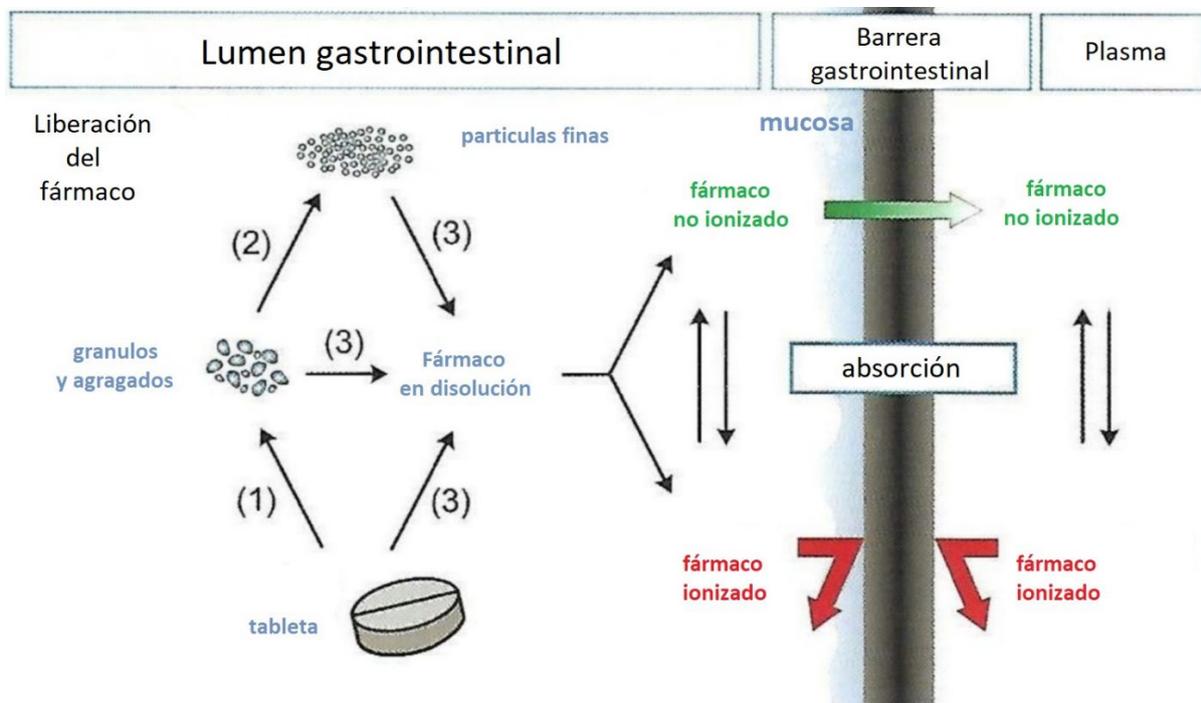


Figura 3. Representaciones esquemáticas de los procesos involucrados en la disolución de un soluto. Modificada de Fahr, A. *Voigt's Pharmaceutical Technology*. (Wiley, 2018).

Si tuviéramos que hacer mayor énfasis en este proceso, la disolución, en este caso de tabletas, se puede observar como un proceso de múltiples etapas, donde se inicia por la humectación de la fase sólida, seguido de la penetración del solvente en la formulación sólida, lo que implica que las moléculas del soluto se desintegren en forma de partículas finas o granulares seguida de su desagregación y el desplazamiento de los gránulos aumentando en gran parte el área de superficie total del soluto, en este punto las moléculas de solventes se encuentran dispersas para después formar una cavidad; la cavidad se llena de moléculas de soluto desintegradas una por una para completar el proceso de disolución.

Este último paso implica la disolución del principio activo para que esté disponible para la circulación sistémica. Es importante resaltar que desde cualquier punto puede ocurrir disolución directa, y, de hecho, todos los pasos pueden estar ocurriendo simultáneamente ²⁵, como se muestra en la Figura 4.

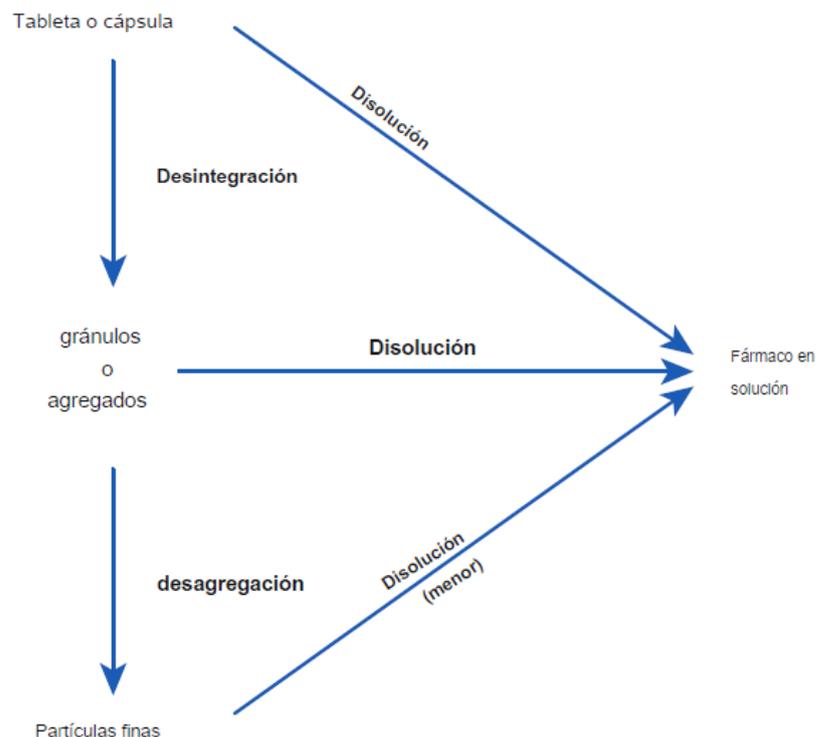


Figura 4. El proceso de disolución por etapas.

La prueba de velocidad de disolución aparente, también llamada “disolución in vitro”, es un método para medir la liberación de un principio activo, es decir, la cantidad de sustancia farmacológica que entra en solución por unidad de tiempo.

Debido a que esta prueba es afectada por una serie de variables de que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, que, a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba, esta determinación debe realizarse en condiciones estandarizadas de interfaz líquido / sólido, temperatura y composición del solvente.

Hoy en día, la prueba de disolución in vitro, se considera como una de las pruebas de aseguramiento de calidad más importantes realizadas en las formas de dosificación farmacéuticas sólidas, ya que ayuda a asegurar la calidad continua del producto y su optimización después de un cambio de su manufactura, formulación, sitio de fabricación y escalamiento de proceso ⁷, además asegura la calidad de lotes ya que, si un lote difiere del otro en sus características de disolución, o si muestran una tendencia negativa, es una alerta para evaluar la posible interferencia de la materia prima, parámetro de proceso o el método de fabricación sobre la liberación del fármaco. Además es parte esencial de los requerimientos que solicitan las entidades regulatorias en todo el mundo.

CAPITULO V: TABLETAS VS DISOLUCIÓN

La prueba de disolución puede arrojar resultados reproducibles, incluso cuando se realiza en diferentes laboratorios o es llevada a cabo por diferente personal, sin embargo, para poder lograr una alta reproducibilidad en los resultados, deben esclarecerse y controlarse los múltiples factores que influyen en la disolución.

A continuación, se explicará a detalle el papel e importancia de cada uno de los factores que afectan a la tasa de disolución in vitro:

1. FACTORES RELACIONADOS CON LA FORMA DE DOSIFICACIÓN

La velocidad de disolución de la sustancia farmacológica está determinada por la velocidad a la que las fuerzas de atracción solvente-soluto superan las fuerzas cohesivas presentes en el sólido.

Algunos de los factores que influyen en las características de disolución en este tipo de formas farmacéuticas, desde luego es la afinidad que exista entre la sustancia sólida y el solvente, la capacidad de penetración del medio de disolución, el proceso de hinchamiento, la desintegración, y la desagregación de la tableta en gránulos o partículas finas.

1.1. Humectación de la superficie de la tableta

Este puede afectar directamente el proceso de disolución, debido a que este punto controla el acceso del líquido a la superficie sólida y, muchas veces, es el factor limitante en el proceso de disolución. Ligado a este factor se encuentra la velocidad de humectación, que depende directamente de la tensión interfacial y del ángulo de contacto entre la superficie sólida y el líquido, donde, según la literatura, un ángulo de contacto de más de 90 ° indica poca humectabilidad.²⁵ Para compensar esto en formulaciones con ángulos de contacto que indiquen poca humectabilidad, se ha promovido la incorporación de tensoactivos, ya sea en la formulación o la incorporación de ellos en el medio de disolución, disminuyendo así el ángulo de contacto y por consiguiente mejorando la disolución de la tableta.

1.2. Tamaño de poro de la tableta

Un factor que debe considerarse de igual manera es el tamaño de poro, ya que un gran tamaño de poro facilita la penetración, pero, si es demasiado grande, puede inhibir la penetración al disminuir la tensión interna causada por la hinchazón del desintegrante.²⁶

2. FACTORES RELACIONADOS CON LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL FÁRMACO

2.1. Solubilidad y Permeabilidad

La liberación del medicamento de su forma de dosificación generalmente se determina por la velocidad de disolución intrínseca en el medio circundante. Debido a que la solubilidad acuosa del fármaco es el factor principal que determina su velocidad de disolución, debe considerarse que aquellos fármacos que son solubles en agua muestran tasas de disolución rápidas, por el contrario, aquellos que son poco solubles en agua, estarán limitados por la velocidad de disolución del fármaco disuelto o la desintegración de la forma farmacéutica. Por lo que durante la formulación de la forma farmacéutica es importante que se realicen pruebas para predecir la influencia de la solubilidad en la disolución del fármaco, midiendo la solubilidad del principio activo a diferentes pH fisiológicos (1-8), a una temperatura controlada de 37°C.

La probabilidad de tener problemas en la biodisponibilidad va ligado directamente a la disolución intrínseca, por lo que es de importancia considerar la dosis y el volumen de solubilidad del fármaco, así como su permeabilidad.²

Para ello se creó el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en ingles), el cual se basa en los dos parámetros mencionados anteriormente:

1. Clase I: Alta solubilidad y Alta permeabilidad
2. Clase II: Baja solubilidad y Alta permeabilidad
3. Clase III: Alta solubilidad y Baja permeabilidad
4. Clase IV: Baja solubilidad y Baja permeabilidad

Este sistema de clasificación proporciona una base lógica para estimar el riesgo de problemas en la biodisponibilidad.²⁷

En caso de tratarse con un fármaco escasamente soluble, pueden aplicarse durante la formulación múltiples métodos para aumentar la solubilidad de éste, los cuales serán seleccionados dependiendo de la naturaleza del principio activo, del costo, y del método de fabricación a usar. Entre las técnicas están el uso de tensoactivos como solubilizantes de fármacos insolubles o poco solubles en agua.²⁸

2.2. Estado de ionización del fármaco y estado químico

Generalmente los fármacos son ácidos o bases débiles que se encuentran en solución en su forma ionizada o no ionizada, dependiendo del pKa del fármaco y del pH en el cuál éste se encuentre inmerso. El efecto de la ionización impacta a las propiedades fisicoquímicas, donde, el aumento de la ionización del fármaco incrementa su solubilidad en comparación con su forma no ionizada.¹⁷ Donde cabe resaltar lo siguiente, un fármaco ácido se ioniza a un pH básico, y un fármaco básico se ioniza a un pH ácido.

2.3. Tamaño de partícula

De acuerdo con la teoría de Nernst-Brunner, la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie de contacto del fármaco. Esto debido a que el área superficial aumenta con la disminución del tamaño de partícula. Por este argumento, la micronización de fármacos, ha formado parte de las técnicas para aumentar la solubilidad del principio activo, mejorando también las propiedades humectantes de este.³ Por el contrario, es importante mencionar que lo anterior no puede aplicarse en fármacos hidrófobos, ya que un aumento en el área de superficie provocará una disminución en la velocidad de disolución.

2.4. Características de estado sólido

2.4.1. Polimorfismo farmacéutico

El polimorfismo farmacéutico es la capacidad de los principios activos para adoptar diferentes estructuras cristalinas, esto es por la posición relativa de las moléculas en la red cristalina, lo que hace que las fuerzas de unión predominantes y la energía de red correspondiente sean diferentes, que, aunque son químicamente idénticas, tienen

diferentes propiedades fisicoquímicas, como su densidad, punto de fusión, solubilidad y consiguiente su disolución, además de su comportamiento mecánico.²⁹

La calidad y el desarrollo de una forma farmacéutica sólida depende tanto del diseño de la formulación como de las características del fármaco en estado sólido, ya que, es posible que en conjunto puedan causar transformaciones cristalinas y que varios polimorfos coexistan como resultado del proceso de fabricación, en especial durante la granulación húmeda y el secado, por ello, es recomendable realizar un estudio del polimorfismo del fármaco, y así diseñar los procesos de fabricación, de tal forma que se conozcan a fondo las posibles interconversiones cristalinas, sobre todo para poder anticiparlas, controlarlas y/o prevenirlas, ya que cada tipo de estructura ya sea cristalina o amorfa presentará diferentes características de flujo y comprensibilidad.³⁰

2.4.2. Cristalinidad y Amorficidad

Estas dos características del estado sólido del fármaco pueden afectar su perfil de disolución. Generalmente, la mayoría de los compuestos sólidos se presentan en forma cristalina, esto significa que sus átomos están acomodados en una definida red cristalina tridimensional, la cual puede estar compuesta de conformaciones particulares (fases cristalinas) o ser indistinguible (fases amorfas).²

Para el desarrollo de formulaciones, la forma de los cristales toma importancia, en función de propiedades de flujo y compresión, un fármaco cristalino al tener fuerzas cohesivas demasiado altas, generalmente presenta baja solubilidad y disolución, en comparación con fármacos amorfos, que se ha demostrado en estudios que exhiben una mayor solubilidad y mejores tasas de disolución, por lo que durante la formulación sería importante controlar y determinar la forma del cristal.²⁸

Es importante considerar que, si la estructura de la red cristalina está conformada de moléculas orgánicas es sustancialmente más compleja que si lo estuviera de moléculas inorgánicas, esto debido a que se tiene la presencia de enlaces covalentes dentro de las moléculas individuales, sumado con la aparición de distintas fuerzas intermoleculares, se traduce en fármacos con escasa solubilidad.¹

2.4.3. Formas anhidras e hidratadas

El estado de hidratación y solvatación influyen de manera significativa en la disolución del fármaco. Debe considerarse el uso de fármacos en su forma anhidra, ya que el tener un grado de hidratación, puede provocar una disminución en la solubilidad y disolución de éste.^{18,23}

3. FACTORES RELACIONADOS CON LA FORMULACIÓN

La formulación es parte fundamental para obtener resultados deseados durante la prueba de disolución, para ello, debe considerarse la naturaleza de los excipientes a usar, y su proporción en la formulación ya que, en conjunto con otros factores, pueden impactar de manera positiva o negativa en la velocidad de disolución del fármaco.

Así como hay excipientes que aumentan las características de disolución del fármaco y tienden a mejorar la naturaleza hidrofílica del producto, hay aquellos que son de naturaleza hidrófoba y que pueden afectar (disminuir) la velocidad de disolución. Además, es posible que los excipientes puedan afectar la tasa de disolución por alterar la composición del medio en el cual el fármaco se está disolviendo.²

3.1. Efecto del diluyente

La principal función que tienen estos excipientes en la formulación es ajustar el peso de las tabletas, consiguiendo una masa adecuada para comprimir,³¹ además de brindarle estabilidad al principio activo dentro de la forma farmacéutica, sin embargo, su impacto en la disolución, radica en su función como coadyuvante en la solubilidad del fármaco, aumentando la hidrofilia de los principios activos.¹⁸

Cuando las sustancias farmacológicas tienen baja solubilidad en agua, se recomienda utilizar diluyentes solubles en agua para evitar posibles problemas de biodisponibilidad. Las sustancias altamente adsorbentes se evitan al hacer tabletas de medicamentos que se usan clínicamente en pequeñas dosis, como los glucósidos cardíacos, alcaloides y estrógenos sintéticos.³

3.2. Efecto del aglutinante

La naturaleza, cantidad y técnica de adición de este excipiente deben considerarse durante su formulación y en la fabricación ya que, por ser su función principal, impartir cualidades cohesivas al material en polvo, este excipiente puede ser benéfico o no.

La cantidad de aglutinante utilizada es el factor con mayor influencia, ya que, el uso en exceso de este excipiente como resultado será una tableta dura que no se desintegrará fácilmente, lo que, en términos de proceso, provocará un desgaste excesivo de los punzones y las matrices en la tableteadora, y analíticamente, obtener tabletas que no cumplan con los requerimientos de dureza, desintegración (si aplica) y disolución.³²

Por ejemplo, la hipromelosa, de naturaleza hidrofílica, tiene la capacidad de formar una capa hidrofílica alrededor del fármaco, siendo esta su influencia en la disolución, ya que, tanto puede aumentar, disminuir o bien no modificar su velocidad, dependiendo, del modo en que dicho agente es incorporado a la formulación. Cuando su incorporación se hace en forma de solución, facilita la formación de gránulos, y acelera la velocidad en la penetración del medio de disolución en la superficie de partículas del polvo, aumentando así la velocidad de disolución del fármaco.

Es preferible incorporar el agente aglutinante en la solución, mediante esta técnica, ya que así, es posible obtener una unión efectiva con una concentración más baja de aglutinante.¹

En el caso de la gelatina, incluso obtenida de diversos procesos y orígenes, ha demostrado que afecta la velocidad de disolución de las formas de dosificación, por lo que en formulaciones con principios activos con escasa solubilidad debe considerarse el excluirse este excipiente.¹⁸

3.3. Efecto del desintegrante

El tipo y cantidad del agente desintegrante empleado en la formulación controla significativamente la tasa de disolución la forma farmacéutica. Su efecto en la velocidad de disolución de las tabletas, depende mucho de su adición ya sea antes de la granulación o después de la granulación. Cuando se agrega de manera extra granular, se permite que este agente desempeñe mejor su función dentro de la formula, provocando que la desintegración de la tableta sea más rápida.³

En desintegrantes derivados del almidón, estos tienden a absorber agua rápidamente, lo que resulta en un hinchamiento que conduce a la desintegración rápida de tabletas y la desagregación de gránulos. Aunque su principal función dentro de la fórmula es ser el desintegrante, se ha estudiado su función como diluyente y ha mostrado que, al estar en contacto con cristales de fármacos hidrofóbicos, el principio activo adquiere una capa superficial de partículas de almidón, la cual le imparte propiedades hidrofílicas a la formulación granular y por lo tanto aumenta el área de superficie efectiva y como consecuencia la velocidad de disolución.^{3,25}

3.4. Efecto del lubricante

El efecto de los lubricantes en la velocidad de disolución de los fármacos depende de múltiples factores como, las propiedades de los gránulos, la cantidad, naturaleza, calidad del lubricante mismo, así como la cantidad usada.

El estearato de magnesio particularmente junto con otros estearatos metálicos, al ser hidrofóbicos, disminuyen el área interfacial efectiva entre el fármaco y el solvente, formando capas repelentes al agua alrededor de los gránulos, así cambiando las características de la superficie de las tabletas, lo que resulta en la reducción de su humectabilidad, prolongando su tiempo de desintegración y por consiguiente una reducción en su tasa de disolución.³ La mayoría de los lubricantes, con la excepción del talco, se usan en concentraciones inferiores al 1%. Una mala selección o cantidades excesivas pueden resultar en la impermeabilización de las tabletas, resultando en una pobre desintegración de la tableta y/o una disolución retardada de la sustancia del fármaco.³¹

4. FACTORES RELACIONADOS CON LOS PARÁMETROS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

Como se mencionó en el Capítulo III, cada paso en el proceso de fabricación es de relevancia para los atributos de calidad del producto, sin embargo, solo algunos de ellos tienen un impacto directo en la disolución del producto, lo cuales se enunciarán según el orden de fabricación de las tabletas.

4.1. Efecto de la granulación

La granulación húmeda, como se ha visto mejora la tasa de disolución de los fármacos poco solubles al impartir características hidrofílicas a la superficie de los gránulos, en comparación con métodos de compresión directa o granulación seca. Sin embargo, con la aparición de nueva maquinaria y excipientes, se ha esclarecido que la secuencia de adición y tiempo de adición de los excipientes son los criterios principales que afectan las características de disolución de las tabletas, no el método de granulación, en equipos convencionales.¹ Sin embargo, la aparición de granuladores de alto corte, al incluir agitador y cuchillas de corte, que permiten que la masa húmeda y la granulación tengan lugar en el mismo equipo, el proceso de granulación se realiza extremadamente rápido, por ello es necesario el establecer un tiempo de granulación óptimo, ya que, el tener tiempos elevados en estos equipos puede influir de manera importante en las propiedades físicas y la velocidad de disolución.

4.2. Efecto del mezclado

Debe considerarse un tiempo adecuado de mezclado, ya que, tiempos prolongados podrían provocar una segregación del granulado, lo que resultaría de impacto en la disolución, ya que, al no tener un granel relativamente homogéneo previo a la compresión pueden obtenerse tabletas con variación de contenido, impactando directamente en la tasa de disolución in vitro.¹⁶

Por otro lado, al realizar el mezclado del granel con el lubricante, se sugiere un tiempo considerablemente corto y suave, ya que realizar una mezcla excesiva puede provocar que durante la compresión se obtengan tabletas con atributos como la dureza, tiempo de desintegración y velocidad de disolución por encima de lo deseado.³

4.3. Velocidad del alimentador y velocidad de compresión

Debe existir una sincronía entre estos dos parámetros, ya que, si no se hace de esta manera, resultaría en inconsistencias en el llenado de la matriz, provocando variabilidad de peso en tabletas, la uniformidad de contenido y por consiguiente en la disolución.

Otra consecuencia de una ineficiente sincronización, podría ser obtener tabletas con un incremento en la porosidad de la tableta, que conllevaría a la penetración fácilmente solventes, lo cual produciría una disminución en los tiempos de desintegración y en la

velocidad de disolución.⁶ Por otro lado, usar velocidades de alimentación por arriba de la óptima, en la mayoría de los casos puede conducir a una sobre lubricación, lo cual impactaría directamente a la velocidad de disolución, o bien velocidades por debajo de lo estipulado puede causar un llenado inconsistente en la matriz, impactando en la uniformidad de contenido en las tabletas.¹⁸

4.4. Fuerza de pre-compresión y compresión principal

En la compresión principal, posterior a una pre-compresión, es la etapa en donde se provocan cambios significativos en la disolución del fármaco, estos problemas se han atribuido principalmente a problemas de aglomeración y a la baja solubilidad del fármaco.

Este parámetro es dominante ya que, existe una relación lineal entre la dureza de la tableta y la fuerza de compresión, es decir, a medida que se aumenta la fuerza, la resistencia a la tracción de las tabletas aumenta, posterior a esto puede permanecer constante o decrecer.²¹

A medida que se aumenta la tensión aplicada (fuerza), se produce una deformación elástica y plástica de las partículas, lo que da como resultado un flujo plástico y una reducción en los espacios vacíos inter e intraparticulados.³ A alta presión, el área de contacto entre las partículas aumentará con la deformación plástica y pueden formarse más enlaces sólidos.

La compresión si bien, mejora la unión entre las partículas, sin embargo, un incremento en la fuerza de compresión, permite que el punzón penetre más en la matriz, desplazando la mayor cantidad de aire, aumentando la dureza y la densidad, lo que conlleva a reducir su porosidad, inhibiendo la penetración de solventes en la tableta y el hinchamiento del comprimido, causando una reducción en la desintegración, provocando que la desintegración no se lleve a cabo en sí, sino más bien como una erosión continua formando aros.²⁵ También es notorio un impacto en la velocidad de disolución, aunque estos atributos no necesariamente tienen que estar relacionados.

5. FACTORES RELACIONADOS CON EL EMPAQUE Y ALMACENAJE

Debido a que, bajo condiciones de temperatura y humedad, la estabilidad física de las tabletas puede verse afectada durante el almacenamiento, por relacionarse con

incrementos en la dureza, y en algunos casos una disminución en la velocidad de disolución, es importante cumplir con ciertos atributos de acondicionamiento para cada sistema de empaque y así evitar que estos factores afecten de manera directa al producto.

En el caso de tabletas, se sabe que se utilizan diversos sistemas de empaque, como el blíster o el encelofanado, aunque también se hace uso de frasco de vidrio y frasco de PVC.

Tabla 5. Información sobre sistemas de empaque/acondicionamiento.

Tipo de empaque primario	Atributos a tomar en cuenta
Frasco de vidrio o plástico (propileno/polipropileno)	Tanto el recipiente como su sistema de cierre deben ser lo suficientemente impermeables para el vapor de agua. Normalmente los frascos de vidrio y plástico previenen esto colocando capsulas desecantes o bien, colocando un disco de aluminio adherible debajo de la tapa de rosca, usualmente este proceso se realiza mediante sellado por inducción. ¹
Blíster (Aluminio-PVC)	Normalmente es eficiente, sin embargo su única limitación es que el PVC es altamente permeable al agua. ¹
Blíster (Aluminio-Polipropileno, PETG, EVOH, PVDC, PCTFE u otras combinaciones)	El polipropileno es la alternativa más viable al PVC, comparte mismo costo, pero con una permeabilidad al vapor de agua tres veces menor. ¹ Normalmente se realizan diferentes combinaciones las cuales serán seleccionadas acorde a su costo, diseño, y a su permeabilidad a la humedad y oxígeno. En todos se requiere de un control preciso de la temperatura, ya que, un descontrol de ella, puede provocar tensiones siendo un problema durante la formación de los alveolos.
Blíster o encelofanado (Aluminio-Aluminio)	Ofrecen una impermeabilidad al oxígeno, luz y a vapor de agua.

Aunque algunos sistemas de empaque presentan algunas diferencias en costo, diseño e impermeabilidad, ya sea a la luz, humedad u oxígeno, indistintamente en la industria farmacéutica se realiza la prueba de hermeticidad, la cual está diseñada para la verificación del cierre o sellado de los productos que contienen formas farmacéuticas, siendo representativa y de gran utilidad para garantizar la hermeticidad del empaque.

Durante el almacenamiento, en la tableta pueden formarse o alterarse sus atracciones interparticuladas. Con el tiempo se han hecho múltiples teorías, pero actualmente solo hay tres teorías mecanicistas principales para la formación de atracciones interparticuladas:

1. Deformación continua de partículas en la tableta después de la compresión.
2. Reordenamiento de material sólido en las superficies de partículas dentro de la tableta.
3. Cristalización del material disuelto entre partículas vecinas debido al movimiento del agua dentro de la tableta.

La deformación post-compresión y el reordenamiento en los primeros dos mecanismos, puede conducir a la formación de puentes sólidos entre partículas o a un aumento en el área de superficie de unión de las fuerzas de atracción intermolecular, lo que conduciría a un aumento en la dureza de las tabletas, facilitado por la absorción de agua del medio ambiente.¹⁸

El tercero de estos mecanismos, ha tomado más fuerza en la comunidad farmacéutica, considerando que las tabletas al estar presentes bajo ciertas condiciones de humedad y temperatura, pueden presentar una pérdida parcial de humedad, llevando a la recristalización de excipientes o de fármacos solubles en agua, teniendo como resultado tabletas con mayor dureza, y una disminuida penetración de solvente en la tableta y en consecuencia una tasa baja de disolución.

Aunque las tabletas fabricadas por compresión directa son más susceptibles a los cambios causados por la humedad, aquellas fabricadas con gránulos con alto contenido de humedad inicial (4%), por el método de granulación húmeda, también son afectadas.²²

Como se mencionó anteriormente, aunque la dureza y la velocidad de disolución suelen estar relacionadas, no necesariamente deben estar ligadas, generalmente el envejecimiento puede causar cambios químicos y físicos que pueden modificar la disolución de las drogas de las tabletas comprimidas, alterando la biodisponibilidad del principio activo.

6. FACTORES RELACIONADOS CON CONDICIONES DE PRUEBA DE DISOLUCIÓN

6.1. Variación en la velocidad de agitación

La velocidad de agitación debe ser uniforme durante toda la prueba, ya que, de no ser así, puede afectar a la capa de difusión estacionaria, y como consecuencia alterar notablemente a la disolución controlada por difusión. Altas velocidades de agitación promueven la disolución del fármaco, por lo que es recomendable verificarse la velocidad al inicio y al final de cada prueba.

6.2. Vasos disolutores

Se ha demostrado que cambios menores en la forma de los vasos disolutores puede causar un impacto significativo en la velocidad de disolución en aquellas determinadas por el método de paleta.

Los vasos de vidrio con un fondo interior más plano que el especificado pueden presentar una alta variación en la tasa de disolución, en comparación con aquellos con un fondo interior de curvatura más pronunciada, con una variación más baja. Esto debido a las diferentes hidrodinámicas creadas por las formas de los vasos.²

6.3. Vibración

Las vibraciones excesivas pueden alterar la capa de difusión y aumentar considerablemente las velocidades de disolución, esto porque dichas vibraciones alteran la hidrodinámica de los medios de disolución alrededor del soluto. Por ello, es importante que para minimizar el efecto de la vibración, es necesario mantener una distancia desde la canastilla giratoria hasta el punto que la sostiene, hasta el punto que conecta el eje al motor del aparato de disolución.²⁶

Pueden surgir vibraciones de varias fuentes como el baño de agua y la bomba de agua, el motor y otras máquinas dentro del laboratorio, las cuales deberán minimizarse en lo posible para descartar un impacto.

6.4. Desgasificación del medio de disolución

El contar con la presencia de aire en el medio de disolución hace que las burbujas de aire queden atrapadas en los poros de la tableta y actúen como una barrera en la interfaz, por lo que es de vital importancia el uso de solución desgasificada.

6.5. Validación del proceso analítico vigente

Es de suma importancia que antes de realizar esta prueba se tenga evidencia documentada de la calificación del equipo, que muestre la calibración mecánica del equipo, con personal capacitado y calificado previamente para realizar esta actividad, además de contar con la validación del proceso analítico, la cual muestre evidencia de que la metodología para desempeñar esta prueba es reproducible, confiable y exacta con el producto en cuestión.

6.6. Procedimiento de muestreo

Es necesario que antes del análisis de la muestra se realice un filtrado, para evitar que los excipientes insolubles o las partículas sólidas del fármaco en disolución pasen a través del haz, de lo contrario las lecturas no podrían ser confiables, ya que, podrían existir problemas de turbidez, causados por el fármaco o excipientes no disueltos.² Siendo importante de igual manera la selección del tipo de poro usado para el filtro.

6.7. Características del medio de disolución

Generalmente no solo se trabaja con un tipo de medio para todas las formas de dosificación al realizarse la prueba de disolución in vitro, por lo que cada medio debe seleccionarse adecuadamente con base en las características de la formulación.^{2,26}

6.8. Temperatura de medio de disolución

El medio de disolución debe mantenerse a $37 \pm 5^\circ\text{C}$, incluso pequeñas variaciones en la temperatura pueden tener un efecto significativo en la disolución de la tableta, por lo que es un factor que debe verificarse periódicamente.²

CAPITULO VI: GESTION DE RIESGOS DE CALIDAD

La gestión de riesgos de calidad es un proceso sistemático que reúne el análisis y seguimiento de aspectos importantes como la evaluación, control, comunicación y análisis de riesgos para la calidad de los procesos/ sistemas/ productos a lo largo de su ciclo de vida. La gestión de riesgos de calidad se encuentra completamente incorporada al Sistema de Gestión de Calidad Farmacéutico, siendo una herramienta clave para fundamentar la toma de decisiones y debe estar acorde dentro del ámbito de las Buenas Prácticas de Fabricación. Este proceso si se realiza de manera eficaz puede ayudar a mejorar la toma de decisiones, además proporcionar conocimiento a las autoridades en saber actuar ante cualquier tipo de escenario, incluso el peor caso, ya que de esta manera la organización será capaz de reaccionar antes riesgos potenciales.^{8,11}

Cómo lo representa la ICH en su guía de calidad Q9, la gestión del riesgo se inclina por una cultura de previsión y análisis que tiene como soporte el conocimiento adquirido por la empresa acerca de sus productos y procesos.⁸

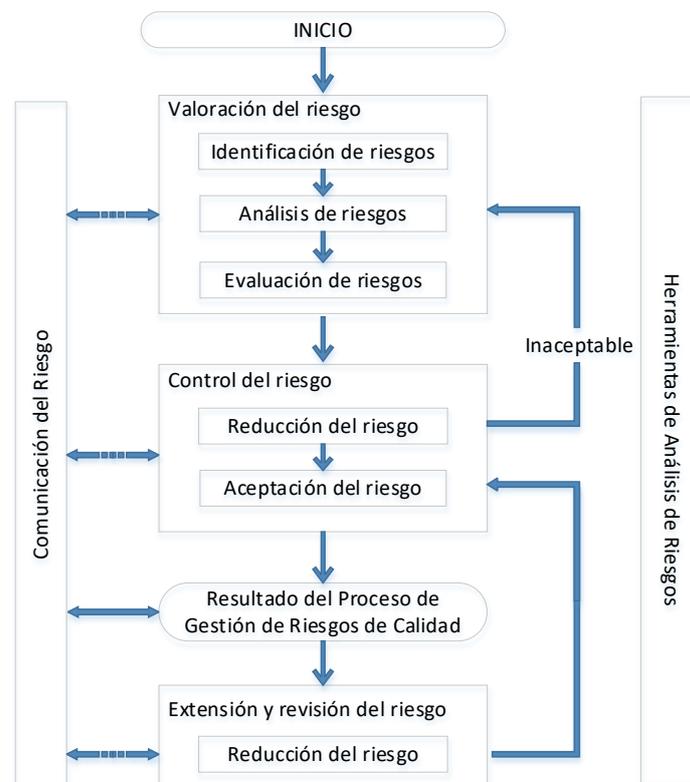


Figura 5. Diagrama general sobre el proceso de administración del riesgo global. Recuperado de: International conference on Harmonization of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Quality Risk Management ICH Q. Elaboración Propia.

En la industria farmacéutica, se entiende como riesgo a toda aquella probabilidad o posibilidad de daño o pérdida que impida el cumplimiento de los requerimientos propuestos, ya sea un riesgo no permisible a la salud del paciente, atributos de calidad, medio ambiente, la organización, u otros valores. Por lo tanto, es importante resaltar que la valoración del riesgo, es decir su identificación, análisis y evaluación, es una etapa dentro de la gestión del riesgo, en adición al control y a la revisión.

De principio una evaluación inicial del riesgo, aportara valiosa información que llevará a caracterizar experimentalmente las críticas fuentes de riesgo que tendrán impacto en los atributos críticos de calidad del producto.³⁴

Dependiendo de la importancia de los procesos, el análisis del riesgo puede tener diferente exigencia, lo que permite clasificarlo como simple (utilizando por ejemplo un árbol de decisión de fallas–FTA), moderado (en el que se aplican herramientas como HAZOP) o detallado (que requiere el empleo de FMEA o FMECA, por ejemplo).⁸

Una vez identificado un riesgo potencial, se deben tomar acciones para mitigarlo. Sin embargo, en algunos casos no puede eliminarse por completo, conllevando un riesgo mínimo, el cual debe ser aceptado y controlado con múltiples controles que garanticen que con el tiempo no se vuelva una fuente de variación significativa de la calidad de los productos. Si llegara a encontrarse con un riesgo alto el cual impacte directamente al producto, y sea difícil de controlar, es necesario rehacer un diseño con lo que ya se tiene o en el peor caso crear un nuevo diseño.

A continuación, se definirán a detalle las etapas que conllevan la gestión del riesgo:

1. INICIO.

Esta etapa es dedicada a identificar la necesidad de analizar algo que pudiera poner en riesgo la calidad del producto, el funcionamiento de un sistema, etc.

Para iniciar un proceso de gestión del riesgo se puede incluir lo siguiente:

- Definir el problema o riesgo en cuestión, aportando suposiciones pertinentes para identificar el potencial riesgo.
- Reunir información o datos de soporte de un peligro, daño o impacto a la salud potencial en la evaluación del riesgo.

2. VALORACIÓN DEL RIESGO.

La valoración de riesgos de calidad comienza con una buena definición del problema o riesgo en cuestión. En la práctica, la valoración del riesgo busca responder cuatro preguntas fundamentales: ¿qué podría salir mal?, ¿cuál es la naturaleza de los posibles riesgos?, ¿Qué tan fácil es detectarlos?, ¿cuál es la probabilidad de que salga mal?, si sale mal, ¿cuál es el impacto y su gravedad/severidad?, y si sucede, ¿se detectará la falla? Así, el grado de riesgo es evaluado con relación a la probabilidad de ocurrencia y a la capacidad para detectar la falla e impedir algún daño potencial para el producto o en éste caso la efectividad y seguridad del paciente, o bien el incumplimiento de un requerimiento regulatorio.³⁵

A continuación, se explicarán las fases de la evaluación del riesgo.

2.1. Identificación de riesgos.

De acuerdo con la descripción del problema o bien los peligros que refieren a la cuestión de riesgo, se podrá hacer uso de datos históricos del proceso, desviaciones y/o observaciones de auditoría, si existen. En donde es importante contar con expertos en el comportamiento del producto, o del proceso, además se podrá hacer uso de las herramientas de calidad, enlistadas a continuación:

- Diagramas de flujo.
- Listas de verificación.
- Tablas comparativas.
- Lluvia de ideas.
- Mapeo de procesos.
- Diagrama de Causa y Efecto.
- Matriz de correlación

2.2. Análisis de riesgos.

Ya identificados los riesgos, es momento de analizar la relación que existe entre la probabilidad de ocurrencia y severidad del daño, además de la capacidad de poder detectarlos.³⁶

Para ello se pueden usar las distintas herramientas para analizar el riesgo, cuya valoración del riesgo puede establecerse como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Métodos para análisis de riesgos con base en su tipo.

Métodos para analizar riesgos	
Tipo	Descripción
Cualitativos	Definen consecuencia, probabilidad y nivel de riesgo mediante niveles de significancia (Alto – Medio – Bajo).
Semi-cuantitativos	Emplean escalas numéricas de clasificación para consecuencias y probabilidad, y se combinan para producir un nivel de riesgo (NPR).
Cuantitativos	Estiman valores prácticos para consecuencias y probabilidades, y producen valores del nivel de riesgo en unidades específicas. Se usan de manera limitada, debido a falta de datos o información insuficiente.

Entre los métodos más comunes está el Análisis de árbol de fallas (FTA, por sus siglas en inglés); el Análisis de operabilidad de peligros (HAZOP, por sus siglas en inglés), el Análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP, por sus siglas en inglés), el Análisis preliminar de riesgos (PHA, por sus siglas en inglés) y el Análisis de efectos modo de fallo (FMEA, por sus siglas en inglés) / Análisis de modos de falla, efectos y criticidad (FMECA, por sus siglas en inglés).

2.3. Evaluación de riesgos

Este punto es crítico ya que, al comparar los riesgos identificados y analizados, con base en los criterios establecidos, nos ayuda a identificar otros factores que no estaban contemplados desde un principio. Dependiendo del tipo de método para analizar riesgos, se obtendrá la estimación de las consecuencias.³⁷

3. CONTROL DE RIESGOS

Al tenerse la correspondiente evaluación del riesgo, en este punto deben de tomarse decisiones para reducir o eliminar el riesgo, en caso aceptarse el riesgo debe ser reducido a un nivel apropiado.

Para ello deben tomarse en cuenta las cuestiones siguientes:

- ¿Los riesgos se encuentran en un nivel apropiado?
- ¿Qué acciones serán las necesarias para eliminar o reducir el riesgo?

- Asumiendo los riesgos, ¿existe un balance entre los riesgos, los recursos y producto esperado?
- ¿Se han encontrado nuevos riesgos, como resultado de los riesgos ya controlados?

3.1. Reducción y aceptación del riesgo

Esta tarea se enfoca en las medidas necesarias para mitigar la severidad y probabilidad del riesgo, así como para mejorar la detectabilidad del riesgo dado. Es importante que, durante esta acción, la prioridad sea eliminar el riesgo sin introducir nuevos riesgos.

En caso de que no sea posible eliminar el riesgo por completo, se tendrá que aceptar o no el riesgo, tomando actividades encaminadas a la eliminación de la posible fuente de riesgo.³⁶

4. EXTENSIÓN Y REVISIÓN DEL RIESGO

Se debe intercambiar la información del riesgo y la administración de estos con el personal involucrado, con motivo de poner en marcha acciones de mitigación del riesgo. En esta etapa se debe incluir información referente a la existencia, naturaleza, probabilidad, severidad, detectabilidad, aceptabilidad, tratamientos y control del riesgo.

Además, como parte integral durante la verificación continua del proceso, deberán monitorearse estos riesgos, cuidando que permanezcan en un rango aceptable.

CAPITULO VII: HERRAMIENTAS DE ANÁLISIS DE RIESGOS

Las herramientas del análisis del riesgo son técnicas de análisis que son usadas en la Gestión de Riesgos, para evaluar la identificación del riesgo, la consecuencia del riesgo, la probabilidad, así, como el nivel del riesgo asociado.

Al seleccionar una técnica de gestión de riesgos, es importante tomar en cuenta sus fortalezas y debilidades del proceso. Ya que una revisión previa de estos puntos nos proporciona advertencias tempranas de las deficiencias que presentan ya sea en los sistemas informáticos, en los equipos de manufactura, o bien en procesos productivos manuales o automatizados, antes de que se implementen.³⁶

En la valoración del riesgo, existen diferentes métodos desde los más complejos y robustos hasta los más simples, por lo que es vital el saber elegir el método apropiado para el análisis ya que algunas se pueden aplicar en cualquier etapa del ciclo de vida de producto/proyecto, mientras que otras dependen de la información disponible.

Es así que evaluación del riesgo se puede clasificar en inductiva y deductiva, o ambos. La evaluación del riesgo inductivo, observa hacia adelante en el tiempo, es decir consiste básicamente en predecir el riesgo, considerando las actividades planificadas, mientras que la evaluación del riesgo deductivo, consiste en identificar la causa de un incidente de calidad para reducir los riesgos asociados.³⁸

“Para realizar una evaluación del riesgo completa, lo ideal es que se realicen ambas tanto inductiva como deductiva, es decir, ver que salió mal (deductiva) y ver que podría salir mal (inductiva) “. ³⁸

Tabla 7. Categorización de herramientas de valoración riesgo con base en su metodología de análisis.

Método del Análisis de Riesgo	Tipo de Herramienta de Análisis de Riesgo	Proceso de Valoración de Riesgo				
		Identificación del riesgo	Análisis del Riesgo			Evaluación del riesgo
			Consecuencia	Probabilidad	Nivel del Riesgo	
Método de búsqueda	Análisis preliminar de riesgos (PHA)	MA	NA	NA	NA	NA
Análisis de Escenario	Análisis de árbol de fallas (FTA)	A	NA	MA	A	A

Análisis de Funciones	Análisis de operabilidad de peligros (HAZOP)	MA	MA	A	A	A
	Análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP)	MA	MA	NA	NA	MA
	Análisis de efectos modo de fallo (FMEA) / Análisis de modos de falla, efectos y criticidad (FMECA)	MA	MA	MA	MA	MA

MA= Muy aplicable A= Aplicable NA= No Aplicable

A continuación, se describen el detalle las herramientas de análisis de riesgos, más relevantes usadas en la gestión del riesgo:

Análisis preliminar de riesgos (PHA, por sus siglas en inglés)

Es un método de análisis inductivo simple cuyo objetivo es identificar los peligros y situaciones y eventos peligrosos que pueden causar daño a una determinada actividad, instalación o sistema.³⁹

Esta herramienta se lleva a cabo cuando hay poca información sobre los detalles del diseño. Por lo regular puede ser un precursor de estudios adicionales, sin embargo, también es usado cuando las circunstancias impiden que se utilice una herramienta más extensa.⁷

Su ejecución consiste en:

1. Recolectar información actual y relevante sobre el proceso a evaluar y los detalles del diseño del proceso en cuestión.
2. Generar una lista de peligros y riesgos al proceso.
3. Establecer controles recomendados, especificaciones de diseño o solicitudes de evaluación más detallada.

Las ventajas y fortalezas de esta herramienta son las siguientes:

- Permite realizar modificaciones, disminuyendo el desarrollo y tiempo de diseño.
- Se puede usar cuando hay limitada información.

- Permite que los riesgos se consideren con anticipación en el ciclo de vida del proceso.

Entre sus limitaciones se encuentran:

- Proporciona solo información preliminar, no es exhaustivo, y tampoco da información detallada sobre los riesgos y la mejor manera de prevenirlos.

Análisis de árbol de fallas (FTA, por sus siglas en inglés)

Una técnica que comienza con el evento no deseado (evento principal) y de ahí parte para identificar y analizar factores que pueden contribuir.

Puede aplicarse un análisis cualitativo, donde solo se requiere de una comprensión del proceso y causas de falla, así como un análisis cuantitativo, donde se requieren datos sobre tasas de falla o probabilidad de ocurrencia para todos los eventos básicos.³⁹

Su ejecución consiste en:

- Definir el evento principal a evaluar
- Los factores que pueden causar al evento no deseado son identificados deductivamente, mostrándose gráficamente en un diagrama de árbol lógico.
- Analizar cada una de estas fallas para identificar bajo qué escenario podría ocurrir, los eventos causales con el nivel más bajo se conocen como eventos base
- Considerar formas de reducir o eliminar posibles causas / fuentes.

Las ventajas y fortalezas de esta herramienta son las siguientes:

- Presenta rutas individuales hacia la falla con la probabilidad de que ocurra, si se cuenta con datos disponibles, mostrando la probabilidad del evento principal.
- Permite el análisis de una variedad de factores, incluido el factor ambiental y humano.
- La aplicación del enfoque es jerárquica.

Entre sus limitaciones se encuentran:

- Se necesita de software para manejar adecuadamente los cálculos, cuando existen eventos causales repetidos en el árbol de fallas.

- En ocasiones los efectos causales no están relacionados y suele conflictuar el incluir todas las vías importantes hacia el evento no deseado.
- Solo pueden tratarse con estados binarios.
- El error humano no puede incluirse fácilmente, ni tampoco fallas condicionales.³⁷

Análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP, por sus siglas en inglés)

Es un sistema sistemático, proactivo y preventivo que proporciona una estructura para identificar peligros y para mantener la calidad, confiabilidad y la seguridad de los procesos, mediante la medición y el monitoreo de características específicas que deben estar dentro de los límites definidos, garantizando que los riesgos se reduzcan mediante controles durante todo el proceso productivo y no mediante la común inspección final.³⁶

Fue desarrollado para garantizar la calidad de los alimentos para el programa especial de la NASA, actualmente se ocupa en la industria alimenticia, sin embargo, su uso se ha extendido para la fabricación de medicamentos y dispositivos médicos.³⁹

Su ejecución consiste en:

1. Realizar un diagrama de procesos y recolectar información de los peligros asociados.
2. Identificar peligros y medidas preventivas.
3. Establecer parámetros críticos de proceso.
4. Monitorear los límites críticos de control con intervalos previamente definidos.
5. Determinar acciones correctivas, si cae fuera de límites establecidos.
6. Establecer procedimientos de verificación y monitoreo de procesos.

Las ventajas y fortalezas de esta herramienta son las siguientes:

- Evidencia documentada para identificar y reducir riesgos.
- Enfoque en “¿Cómo y dónde?” en un proceso, los peligros se pueden prevenir y controlar los riesgos.
- Capacidad para identificar y controlar peligros por acciones humanas.

Entre sus limitaciones se encuentran:

- Puede pasar por alto cambios graduales en los parámetros de control que son estadísticamente significativos.

Esta herramienta proporciona un enfoque muy básico para el análisis y control de riesgos, por lo que para procesos más robustos se deben considerar herramientas más rigurosas como el HAZOP y FMEA, que se describen a continuación.³⁶

Análisis de operabilidad de peligros (HAZOP, por sus siglas en inglés)

Es una herramienta cuantitativa de identificación de riesgos para personas, equipos, medio ambiente y / u objetivos de la organización, proporcionando una solución para tratar el riesgo.

Fue desarrollada inicialmente para analizar sistemas de procesos químicos, pero se ha extendido a otros tipos de sistemas y operaciones complejas.

Utiliza un sistema basado en el uso de palabras guía que cuestionan “¿Cómo las condiciones de operación podrían no lograrse en cada paso del diseño, proceso, procedimiento o sistema?”, aplicándose a parámetros como, propiedades físicas de un material o proceso, condiciones físicas como temperatura, velocidad y aspectos operacionales. Además, pueden complementarse con temas / preguntas adicionales basados en un análisis de deficiencias de diseño e incidentes operacionales previamente experimentados. Algunas de las palabras guía son: encendido, apagado, interrumpir, solo, aparte de, no, menos, ninguno, más a menudo, temprano, tarde, antes, después.^{36,37}

Esta herramienta puede tratar todas las formas de incidencias, ya sea por el diseño del proceso, sus componentes, procedimientos planificados y acciones humanas.

Su ejecución consiste en:

1. Definir objetivos y alcance del estudio.
2. Estructurar un equipo multidisciplinario para evaluar los efectos de las incidencias del diseño previsto o actual.
3. Recolectar información actual sobre el proceso, las especificaciones de intención y rendimiento del diseño.
4. Segmentar el proceso en sub-procesos para hacer la revisión tangible.
5. Realizar un examen sistemático de cómo cada parte del proceso responderá a los cambios en los parámetros clave mediante el uso de palabras guía

adecuadas, una tras otra para postular posibles desviaciones que tendrán resultados indeseables.

6. Al descubrir incidencias pueden llegar a ocurrir, determinar las causas potenciales y las posibles consecuencias en cada caso.
7. Sugerir como tratar de evitar que ocurran o si es posible mitigar las consecuencias.
8. Acordar acciones específicas para tratar los riesgos identificados, para cualquier incidencia que no pueda corregirse, se debe de evaluar el riesgo de esta.

Las ventajas y fortalezas de esta herramienta son las siguientes:

- Proporciona los medios para examinar sistemática y exhaustivamente un sistema, proceso o procedimiento.
- Genera soluciones y acciones de tratamiento de riesgos
- Permite una consideración explícita de las causas y consecuencias del error humano.

Entre sus limitaciones se encuentran:

- El costo y tiempo amplio del estudio.
- Requiere alto nivel de documentación.
- Puede centrarse en cuestiones detalladas de diseño, y no en cuestiones más amplias o externas.

A diferencia del FMEA/FMECA, que se describe a continuación, esta herramienta considera los resultados no deseados e incidencias de los resultados, así como condiciones previstas, y vuelve a las posibles causas y modos de falla, mas no identifica nuevos modos de falla resultantes.³⁹

Análisis de modos de falla y efectos (FMEA) / Análisis de modos de falla, efectos y criticidad (FMECA)

El análisis de modos de falla y efectos es una herramienta que identifica, evalúa y prevé los posibles riesgos o mecanismos de falla que pudieran presentarse, así como

el impacto que estos riesgos puedan tener en los productos, procesos o servicios, además, identifica como evitar las fallas y / o mitigar sus efectos en el proceso.

El FMEA puede aplicarse para estudiar equipos e instalaciones, así como para analizar una operación de fabricación y su efecto sobre el producto o el proceso. También es útil para identificar elementos y/u operaciones dentro del proceso que lo hacen vulnerable.³⁷

Su ejecución consiste en:

1. Definir el objetivo y alcance del estudio.
2. Estructurar un equipo multidisciplinario.
3. Recolectar información histórica de fallas y del proceso.
4. Desmembrar el proceso en subprocesos.
5. Definir la función de cada subproceso y componente en el proceso, identificando:
 - ¿Cómo puede fallar?
 - ¿Qué mecanismos podrían provocar estos modos de falla?
 - ¿Cuáles serían los efectos si ocurrieran las fallas?
 - ¿La falla es crítica o imperceptible?
 - ¿Cómo se detecta la falla?
6. Establecer medidas para compensar la falla.

Esta herramienta puede ser complementada con un análisis de criticidad, el cual definirá la importancia del riesgo, la unión de estas dos herramientas es conocida como Análisis de Modos de Falla, Efectos y Criticidad (FMECA).

Para realizar este estudio se debe clasificar cada uno de los modos de falla con base en su criticidad, la cual puede categorizarse de manera cualitativa, semicuantitativa, o cuantitativamente basándose en tres diferentes métodos:

- El índice de criticidad
- El nivel de riesgo
- El número de prioridad de riesgo (NPR)

El índice de criticidad muestra la probabilidad de que el modo de falla resulte en una falla del proceso, esta medida se aplica con mayor frecuencia a fallas de equipos, y se define como:

Probabilidad de efecto de falla * Tasa de falla * Tiempo de operación del proceso

El nivel del riesgo asociado con el modo de falla, se obtiene combinando las consecuencias que trae el modo de falla con la probabilidad de la falla.

Esta medida se aplica comúnmente a los sistemas o procesos que realiza un equipo, y puede expresarse cualitativamente, semicuantitativamente o cuantitativamente.³⁹

El número de prioridad de riesgo (NPR o RPN – Risk Priority Number), es una medida semicuantitativa de la criticidad, la cual expresa el riesgo anticipado de falla de que un factor ocurra. Este método se usa con mayor frecuencia en aplicaciones de aseguramiento de calidad, y se calcula a partir de la multiplicación de tres criterios, la ponderación de la severidad (S), la ocurrencia (O) y la detección (D), a través de la siguiente fórmula:

$$RPN = S \times O \times D$$

Donde la escala de calificación va del 1 al 10, asignándose de la siguiente manera:

- ✓ Severidad: Siendo 1 (Ninguno) y 10 (Peligroso)
- ✓ Ocurrencia: Siendo 1 (Remota o falla improbable) y 10 (Muy alta)
- ✓ Detectabilidad: Siendo 1 (Muy detectable) y 10 (No detectable)

Los valores para clasificar cada uno de estos rubros de Severidad, Ocurrencia y Detectabilidad se describen en el Anexo I.

Generalmente riesgos mayores o iguales a 100 son inaceptables, y debe considerarse que una falla tiene una prioridad alta si es difícil de detectar, por lo tanto, deben tomarse medidas apropiadas para mitigar el rango de ocurrencia y/o aumentar la capacidad de detección a través de un plan de mitigación, el cuál puede incluir reportes, controles de proceso, pruebas, implementación de monitoreos, generación de procedimientos, etc. Por otro lado, si el RPN es menor a 100, aunque se puede considerar óptimo, es válido establecer una acción de control.

Las ventajas y fortalezas de esta herramienta son las siguientes:

- Puede aplicarse a los modos de falla de equipos, sistemas, hardware, software, procedimientos, procesos productivos y error humano.
- Evitar la necesidad de modificaciones costosas del equipo.
- Identifica requisitos para sistemas de seguridad.
- Destaca las características clave que se deben monitorear en el proceso.³⁷

Entre sus limitaciones se encuentran:

- Solo se pueden usar para modos de falla únicos, no combinaciones de modos de falla.
- Pueden llevar mucho tiempo y ser costosos, si no se encuentra el proceso actualmente controlado.³⁹

CAPITULO VIII: ESTUDIO DE CASO

En una empresa farmacéutica se manufactura el producto Jatrixon (nombre ficticio), el cual es usado en el tratamiento de la presión arterial alta, comercializado en tabletas recubiertas.

Como resumen, el proceso de fabricación de este producto está dado por las siguientes operaciones unitarias: granulación húmeda, tamizado, mezclado, compresión y recubrimiento de película

Debido a que durante el proceso de compresión se ha presentado una variación de dureza con tendencia alta, se procedió a revisar un histórico de lotes, para investigar qué es lo que se ha hecho diferente en estos lotes para presentar esta tendencia.

A continuación, se presenta la Figura 4, la cual presenta la variación de dureza que han presentado los lotes del producto a lo largo del tiempo. Donde puede observarse que, dos lotes tienen problemas para cumplir con la disolución en primera etapa (Q1 15 min = 85%), cumpliendo hasta segunda etapa (Q2). La línea color verde representa el valor de dureza medio y las líneas en rojo pertenecen a los límites de especificación a cumplir posterior a la compresión de las tabletas, mostrando con la línea naranja la tendencia que presenta la tasa de disolución a lo largo del tiempo.

Es importante mencionar que durante la compresión, la determinación de peso, espesor y dureza se realiza al inicio, medio y fin de proceso de forma manual por el operador. Y adicional a esto la tableteadora tiene acoplado un Checkmaster, el cual muestrea cada 52,000 tabletas desde el inicio hasta el final del proceso de compresión, para la determinación de peso, espesor y dureza, como se muestra en la Figura 6.

En la Figura 7, puede observarse que en los lotes 28 y 30 es donde se presentan valores de dureza muy cercanos al límite de especificación superior, por ello se recabo información del comportamiento de la dureza durante el proceso de compresión de estos dos lotes encontrándose, que existe gran variabilidad en los resultados, cuando el comportamiento natural del lote, tiende a ser mucho más centrado.

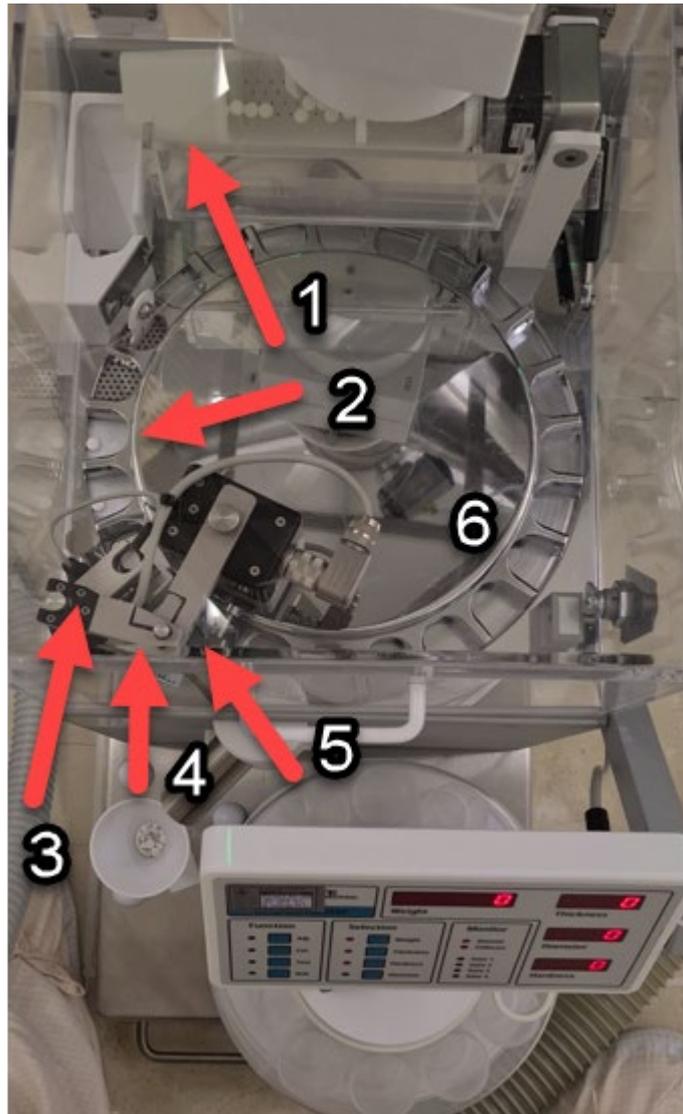


Figura 6. Partes mecánicas del Checkmaster: 1. Dispensador de tableta, 2. Recámara de muestreo, 3. Estación de determinación de peso, 4. Estación de determinación de espesor, 5. Estación de determinación de dureza, 6. Disco rotatorio

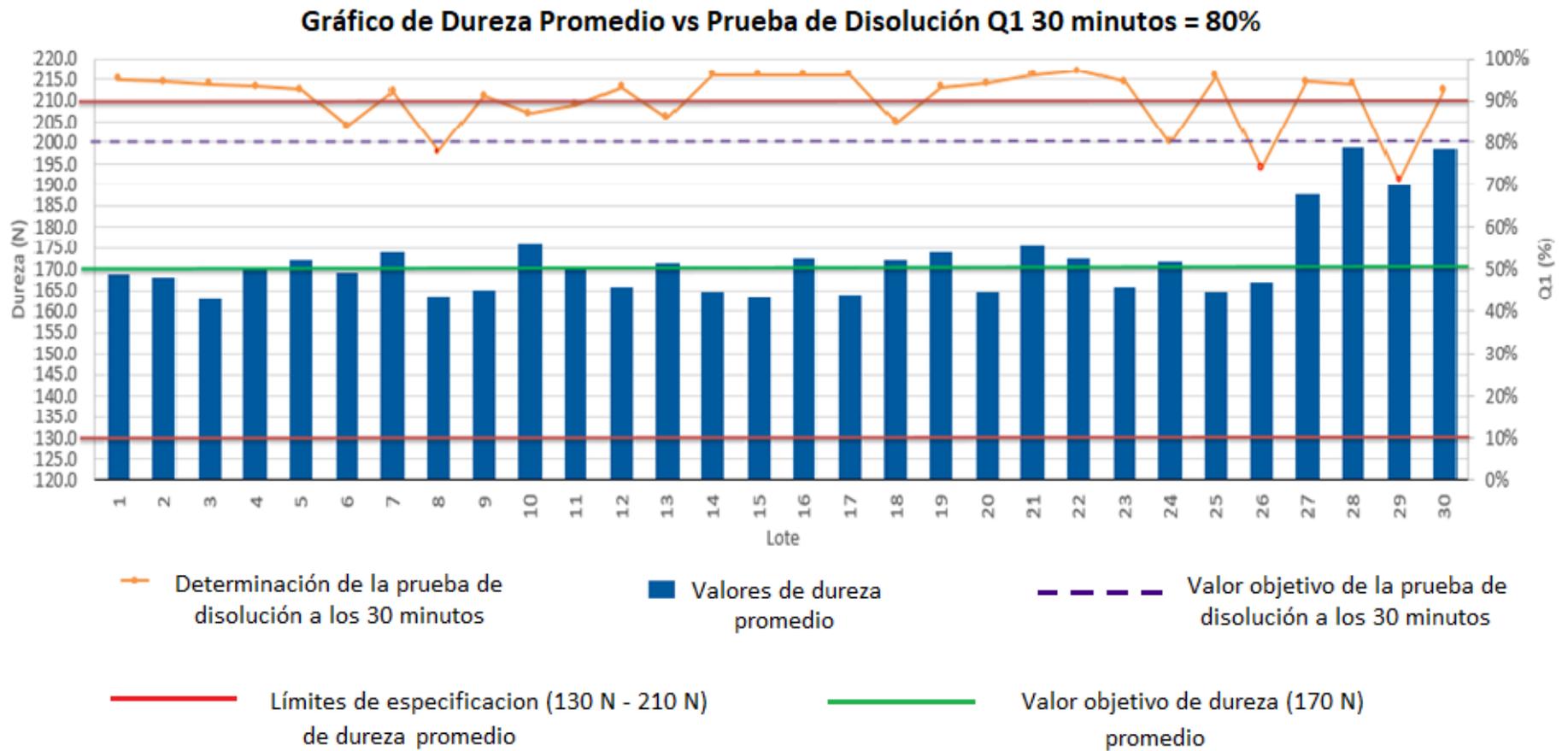


Figura 7. Histórico de dureza de lotes de producto de NOV19 a MAY20.

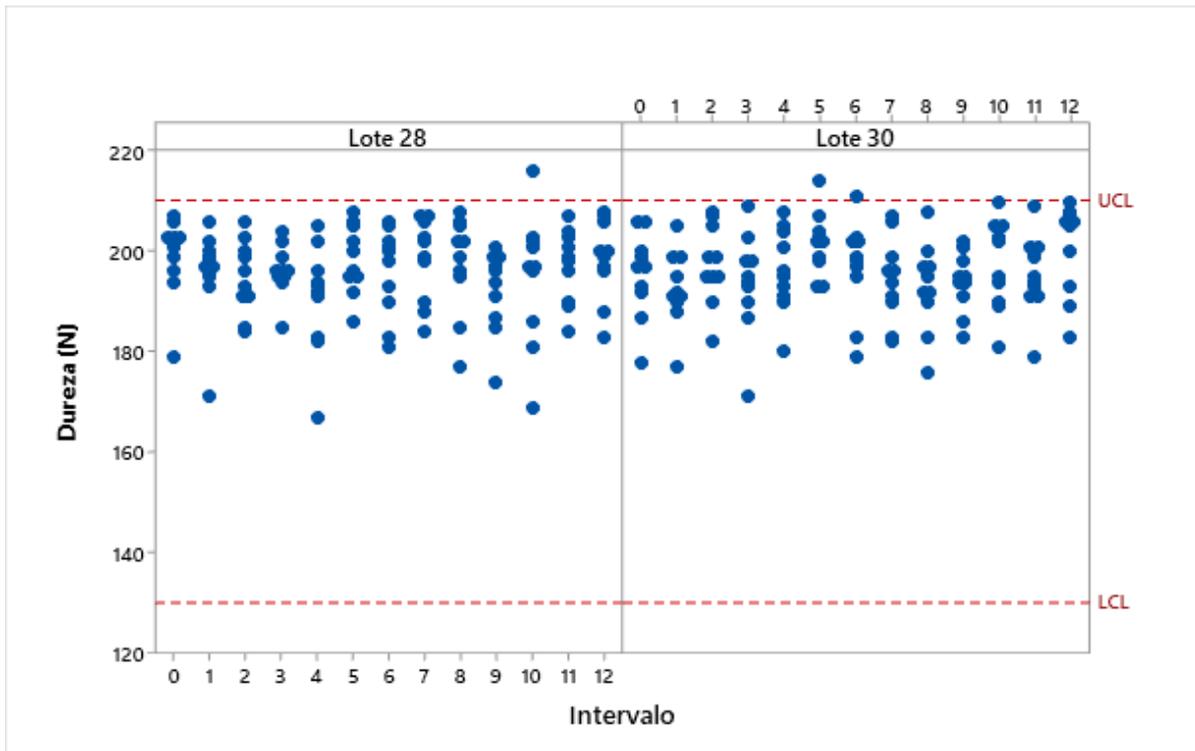


Figura 8. Valores Individuales Checkmaster para Dureza de Jatrixon, Lotes 28 y 30

En la Figura 8, se muestran los valores de dureza que arroja el sistema de control de proceso on-line, acoplado a la tableteadora, lo que confirma que existieron en ambos lotes, valores fuera de especificación.

Para ponderar el nivel del riesgo y en caso de ser necesario optimizar o modificar algún parámetro se elaboró un AMEF (Análisis de Modo de Falla y Efecto, Tabla 9) mediante el cual se evaluó la factibilidad de cumplir con el criterio de dureza, evaluando el riesgo que conlleva aceptar este proceso con los problemas antes mencionados.

Tabla 8. Análisis de Modo de Falla y Efecto sobre problema de variación de dureza durante el proceso de compresión.

Efecto	S E V	Falla	Causas	Acciones de prevención	O C R	Acciones de control / detección	D E T	R P N
Variación de dureza y tasa de disolución no adecuada del producto final.	10	No es adecuada la homogeneidad (uniformidad de contenido) de los gránulos.	No es adecuada la distribución de tamaño de partícula de los polvos.	La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales.	2	La liberación se realiza en la plataforma de digital de la empresa.	2	40
				Solo las materias primas aprobadas y liberadas, están asignadas a los procesos productivos.	2			40
				En caso de presentarse problema previo a la compresión, pueden realizarse como solicitud especial, un estudio de granulometría del polvo.	2	Se hace una reología de polvos para evaluar la capacidad de polvo para fluir, su índice de comprensibilidad y la distribución de tamaño de partícula.	2	40
			Tamizado de las materias primas antes de añadirlas al mezclador de alto corte: el tipo de tamiz, la integridad del tamiz y la velocidad de tamizado no son adecuados.	El tamizado de materias primas esta descrito en el procedimiento de manufactura.	3	Documentación establecida en el procedimiento de manufactura.	3	90
	La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales.							
	10	El valor de perdida al secado (LOD) de los gránulos no es adecuada	La calidad del aglutinante y del diluyente no es adecuada.	Solo las materias primas aprobadas y liberadas, están asignadas a los procesos productivos.	2	La liberación se realiza en la plataforma de digital de la empresa, una vez aprobada.	2	40
			Parámetros de proceso para humectación y granulación: La presión de atomización, el tiempo de mezcla, la velocidad del mezclador y la velocidad del granulador no son los adecuados.	El proceso de granulación esta descrito en el procedimiento de manufactura	3	Documentación establecida en el procedimiento de manufactura	3	90
			Tamizado húmedo: el tamaño del tamiz, la integridad del tamiz y la velocidad de tamizado no son adecuados.	El tamizado de materias primas esta descrito en el procedimiento de manufactura.	3	Documentación establecida en el procedimiento de manufactura	3	90

Efecto	S E V	Falla	Causas	Acciones de prevención	O C R	Acciones de control / detección	D E T	R P N
Variación de dureza y tasa de disolución no adecuada del producto final.	10	El valor de pérdida al secado (LOD) de los gránulos no es adecuado.	Tamizado húmedo: el tamaño del tamiz, la integridad del tamiz y la velocidad de tamizado no son adecuados.	La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales		La documentación de consulta se encuentra disponible en el repositorio.	2	40
			El holding time de los gránulos desde el paso de granulación al paso del proceso de secado no es adecuado.	La receta con los parámetros de proceso a ejecutar esta operación está cargada en el equipo.	3	Al término del proceso los parámetros de proceso ejecutados en el equipo están disponibles para su visualización.	2	60
			Los parámetros del proceso de secado de los gránulos (flujo de aire de entrada, temperatura del aire de entrada, velocidad de agitación, tiempo de agitación, pausa de agitación y tiempo de secado) no son adecuados.	El proceso de secado esta descrito en el procedimiento de manufactura.	2	Documentación establecida en el procedimiento de manufactura.	3	60
				La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales.				
				La receta con los parámetros de proceso a ejecutar esta operación está cargada en el equipo.	2	La documentación de consulta se encuentra disponible en el repositorio.	3	60
			La temperatura final de los gránulos define el tiempo de secado.	Las recetas están disponibles en los equipos y son específicas para el producto.	2	La documentación de consulta se encuentra disponible en el repositorio.	2	40
El Holding time de los gránulos antes de la mezcla final no es el adecuado.	El estudio de tiempos de espera (Holding Time) se documenta de acuerdo con el informe para la suspensión de revestimiento y el informe a granel. Todos los resultados están dentro de las especificaciones.	2	Los tiempos de espera están documentados en etiquetas para identificar los bultos.	2	40			

Efecto	SEV	Falla	Causas	Acciones de prevención	OCR	Acciones de control / detección	DET	RPN
Variación de dureza y tasa de disolución no adecuada del producto final.	10	La distribución de tamaño de partícula de los gránulos no es adecuada	La transferencia de vacío a al granulador no es adecuada.	El proceso esta descrito en el procedimiento de manufactura. Las recetas están disponibles en los equipos y son específicas para el producto.	3	Documentación establecida en el procedimiento de manufactura Las mallas están identificadas	3	90
			Tamizado en seco: el tamaño del tamiz, la integridad del tamiz y la velocidad para tamizar los gránulos no son adecuados.	El proceso esta descrito en el procedimiento de manufactura.	3	Documentación establecida en el procedimiento de manufactura. Las mallas están identificadas.	2	60
			La calidad de las materias primas no es adecuada	Solo las materias primas aprobadas y liberadas, están asignadas a los proceso productivos	2	La liberación se realiza en la plataforma de digital de la empresa, una vez aprobada.	2	40
	10	La degradación de los gránulos no es adecuada	El recipiente de almacenamiento (estanqueidad) para los gránulos no es adecuado.	El sistema crítico de HVAC está calificado	2	Las condiciones de almacenamiento están documentadas en las hojas de control.	3	60
			Las condiciones de almacenamiento para los gránulos, no son adecuados	El sistema crítico de HVAC está calificado	2	Las condiciones de almacenamiento están documentadas en las hojas de control.	3	60
	10	La densidad aparente y compactada no son adecuadas	La distribución de tamaño de partícula, así como la densidad compactada y aparente del mezclado final no es adecuada	El proceso esta descrito en el procedimiento de manufactura. Todos los parámetros de proceso están definidos en la receta de PLC.	4	Al final del proceso los equipos reportan los parámetros de la granulación y del mezclado final	3	120
	10	El contenido de agua residual del mezclado final no es adecuada	El contenido de agua residual del mezclado final no es adecuada	La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales. De acuerdo con el reporte de monitoreo continuo de proceso, LOD está dentro de especificación.	3	Los controles en proceso están documentados en el procedimiento de manufactura y en la hoja de control de proceso.	3	90

Efecto	S E V	Falla	Causas	Acciones de prevención	O C R	Acciones de control / detección	D E T	R P N
	10	API / compatibilidad con excipientes / estabilidad química de la mezcla final no son adecuadas.	Los productos de degradación de la mezcla final no son adecuados	De acuerdo con el reporte de monitoreo continuo de proceso, el contenido de productos de degradación está dentro de especificación.	2	Es un requisito de liberación del producto que el contenido de productos de degradación esté dentro de especificación.	3	60
				El sistema HVAC está calificado	2	Las condiciones de almacenamiento están documentadas en las hojas de control.	3	60
				De acuerdo al estudio de tiempos de espera todos los resultados están dentro de especificación	2	Los tiempos de espera están documentados en etiquetas para identificar los bultos.	2	60
				La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales	3	Al término del proceso los parámetros de proceso ejecutados en el equipo están disponibles para su visualización.	3	90
Variación de dureza y tasa de disolución no adecuada del producto final.	10	La uniformidad del mezclado final no es adecuada	Durante el premezclado: Velocidad y tiempo (gránulos secos + excipientes extragranulares) no es adecuada	La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales	3	Al término del proceso los parámetros de proceso ejecutados en el equipo están disponibles para su visualización.	3	90
				Las recetas están disponibles en los equipos y son específicas para el producto.		Documentación establecida en el procedimiento de manufactura		
				El equipo se encuentra calificado		Los parámetros se encuentran establecidos en la receta del producto		
	10	La friabilidad de las tabletas sin recubrir no es adecuada	La distribución de tamaño de partícula del mezclado final no es adecuado	La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales	4	Las mallas usadas en el proceso están identificadas	5	200
				Las recetas están disponibles en los equipos y son específicas para el producto.		Al término del proceso los parámetros de proceso ejecutados en el equipo están disponibles para su visualización.		
			Las propiedades físicas del mezclado final (fluidez, compactibilidad, densidad aparente y compactada) no son adecuadas.	La reología del mezclado final ha sido evaluada con los mismos parámetros de proceso durante la calificación del proceso del producto.	3	Puede evaluarse las propiedades físicas del polvo, en caso de requerirse un estudio.	3	90
				Los instrumentos de medición están calibradas				

Efecto	S E V	Falla	Causas	Acciones de prevención	O C R	Acciones de control / detección	D E T	R P N	
Variación de dureza y tasa de disolución no adecuada del producto final.	10	La friabilidad de las tabletas sin recubrir no es adecuada	La fuerza de compresión principal no es adecuada	La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales	2	Al término del proceso los parámetros de proceso ejecutados en el equipo están disponibles para su visualización.	3	60	
				La receta de compresión en la tableteadora está definida con los parámetros de transferencia y calificación de proceso					
			En caso de ser necesario puede ajustarse este parámetro en el rango de calificación establecido.	3	El perfil de dureza fue considerado para la definición del rango a ser usado durante la compresión en la fase de desarrollo, y calificación. Durante el reporte de transferencia y calificación todos los resultados cumplieron con la especificación	4	120		
			La medición de los controles en proceso de dureza en línea, no son adecuados.	3	Adicional al control de proceso en línea, también se realiza el control en proceso manual, cada hora de proceso, y si es detectado un resultado fuera de especificación, se realiza un ajuste dentro del rango calificado.	3	La medición del control en proceso manual es registrado en el procedimiento de manufactura, respaldados con los tickets del proceso.	3	90
			El holding time de las tabletas antes del recubrimiento no es adecuado	2	El estudio de tiempos de espera (Holding Time) se documenta de acuerdo con el informe para la suspensión de revestimiento y el informe a granel. Todos los resultados están dentro de las especificaciones.	2	Los tiempos de espera están documentados en etiquetas para identificar los bultos.	2	40
	10	La dureza de las tabletas sin recubrir no es adecuada	La humedad residual (LOD) de la mezcla final no es adecuada	La determinación de humedad residual de los granulaos secos se realiza.	4	La determinación de humedad residual (LOD) es determinada como un control en proceso.	3	120	
				Al momento no hay incidencias que se relacionen al LOD como causa raíz.	3	Al término del proceso los parámetros de proceso ejecutados en el equipo están disponibles para su visualización.	3	90	
				Las condiciones ambientales del área están calificadas, no se debe agregar humedad adicional a los gránulos ya que el HVAC está calificado	2	Pueden consultarse las condiciones ambientales a las que se estuvo durante la manufactura.	2	40	
			La velocidad del alimentador (fillomatic) no es adecuada	2	La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales	2	Al término del proceso los parámetros de proceso ejecutados en el equipo están disponibles para su visualización.	3	60

Efecto	S E V	Falla	Causas	Acciones de prevención	O C R	Acciones de control / detección	D E T	R P N
				La receta de compresión en la tableteadora está definida con los parámetros de transferencia y calificación de proceso	2	En caso de ser necesario puede ajustarse este parámetro en el rango de calificación establecido.	3	60
Variación de dureza y tasa de disolución no adecuada del producto final.	10	La dureza de las tabletas sin recubrir no es adecuada	La medición de los controles en proceso de dureza y espesor en línea, no son adecuados.	Adicional al control de proceso en línea, también se realiza el control en proceso manual, cada hora de proceso, y si es detectado un resultado fuera de especificación, se realiza un ajuste dentro del rango calificado.	3	La medición del control en proceso manual es registrado en el procedimiento de manufactura, respaldados con los tickets del proceso.	2	60
			El control en proceso manual de dureza, peso, desintegración y espesor no es adecuado.	La actividad esta descrita en el procedimiento correspondiente. La calificación de los operadores está vigente. Los instrumentos de medición están en estado calibrado.	4	Los resultados seguidos de esta actividad están registrados en el procedimiento de manufactura.	3	120
			Posible desgaste en los punzones, y eso impediría la aplicación de una presión no adecuada en la matriz	Verificación continua de la tableteadora, con el mantenimiento preventivo y correctivo vigente.	5	Solicitud de revisión por técnico especialista en el equipo	4	200
			La uniformidad de contenido del mezclado final no es adecuado	La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales	3	La liberación se realiza en la plataforma de digital de la empresa, una vez que se cumple con el certificado analítico, tanto para excipientes como para materias primas. La pureza y potencia del principio activo es evaluada manualmente.	3	90
	10	La valoración del contenido de tabletas no es adecuada	La velocidad de compresión no es adecuada	La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales La receta de compresión en la tableteadora está definida con los parámetros de transferencia y calificación de proceso. En caso de ser necesario puede ajustarse este parámetro en el rango de calificación establecido.	3	Al término del proceso los parámetros de proceso ejecutados en el equipo están disponibles para su visualización. En caso de ser necesario puede ajustarse este parámetro en el rango de calificación establecido.	3	90

Efecto	S E V	Falla	Causas	Acciones de prevención	O C R	Acciones de control / detección	D E T	R P N
			La medición de los controles en proceso de peso en línea, no son adecuados.	Adicional al control de proceso en línea, también se realiza el control en proceso manual, cada hora de proceso, y si es detectado un resultado fuera de especificación, se realiza un ajuste dentro del rango calificado.	3	La medición del control en proceso manual es registrado en el procedimiento de manufactura, respaldados con los tickets del proceso.	2	60
Variación de dureza y tasa de disolución no adecuada del producto final.	10	La desintegración de las tabletas sin recubrir no es adecuada.	La medición de los controles en proceso de dureza en línea, no son adecuados.	Adicional al control de proceso en línea, también se realiza el control en proceso manual, cada hora de proceso, y si es detectado un resultado fuera de especificación, se realiza un ajuste dentro del rango calificado. La receta de compresión en la tableteadora está definida con los parámetros de transferencia y calificación de proceso. La calificación de proceso de producción fue satisfactoria con los parámetros actuales	2	La medición del control en proceso manual es registrada en el procedimiento de manufactura, respaldados con los tickets del proceso. Al término del proceso los parámetros de proceso ejecutados en el equipo están disponibles para su visualización.	3	60
			La desintegración de las tabletas sin recubrir no es adecuada	El procedimiento de manufactura establece que la desintegración es un control de proceso ejecutable al inicio, medio y fin del proceso de compresión	2	El método para determinar la desintegración esta establecida en el procedimiento correspondiente	3	60
	La desintegración de las tabletas recubiertas no es adecuada	La dureza de las tabletas sin recubrir no es adecuada	El procedimiento de manufactura establece que la dureza es un control de proceso ejecutable al inicio, medio y fin del proceso de compresión	2	El método para determinar la dureza esta establecida en el procedimiento correspondiente	3	60	
		El holding time de las tabletas recubiertas antes del acondicionamiento no es adecuada	El estudio del holding time para el producto, está sustentado en el reporte correspondiente.	2	El estudio de holding time establece los tiempos de espera entre fases de fabricación y empaque	2	40	

Al solicitar el reporte de los lotes 26, 28, 29 y 30, se encontró que durante el proceso de compresión se presentaron alarmas de sobrecarga de esfuerzo de punzón, lo cual no fue reportado en turno, ocasionando una deficiencia de comunicación entre el área de mantenimiento y producción, provocando que no revisara a detalle la causa raíz del evento, así como el funcionamiento y el herramental de la tableteadora.

Debido a que en este equipo se fabrican productos que ocupan una fuerza de compresión dos y hasta tres veces más elevada que el producto Jatrixon para poder comprimir el producto; la celda de carga, la cual es encargada de medir la fuerza con la que se ejerce presión en los punzones, estaba averiada. Esto provocó que no se detectara la sobrecarga de presión adecuadamente, ocasionando cierto desgaste en los punzones, además de cierta fricción y roce entre la cabeza del punzón y la arista de la matriz, lo que conllevó que hubiera una mayor variación en la dureza del producto.

Adicional a la presencia de esta alarma, durante la revisión del herramental, se realizó una prueba en el Checkmaster para determinar peso, espesor y dureza, sin embargo, durante la determinación de la dureza, se detectó que los ejes y postes que se encargan de posicionar la tableta para la ruptura, estaban desalineados, provocando que la posición de la tableta no fuera la correcta (horizontal) para la determinación de peso y así aumentando la variación de los valores de dureza recabados por el Checkmaster.

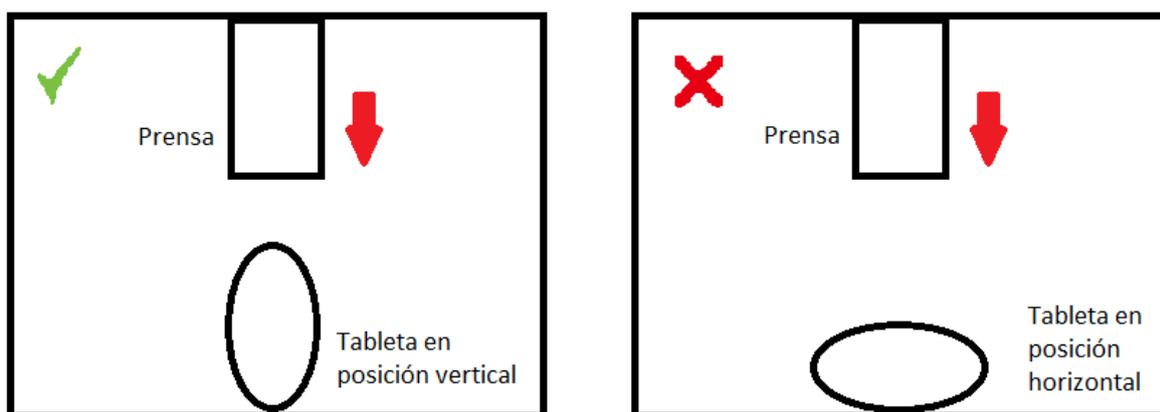


Figura 9. Posicionamiento de la tableta durante la determinación de dureza en el Checkmaster.



Figura 10. Ejemplo del correcto acomodo que debe tener la tableta durante las determinaciones en el Checkmaster.

Derivado de este análisis se decide reemplazar los punzones que presentan mayor desgaste, por aquellos que se tienen en resguardo como refacción. Adicional a esto, se implementa como actividad la revisión y verificación de los punzones por el personal operador, y supervisor en turno, previo a la compresión, para así evitar el mismo problema y se evalúa el realizar una prueba de factibilidad para el uso de estos mismos, y en caso de obtener resultados no satisfactorios, se emitirá el reemplazo de ellos con otro proveedor.

Para el caso del Checkmaster, se realiza el acomodo de ejes y postes del instrumento, la importancia del posicionamiento de la tableta durante esta determinación es vital, ya que, al tomarse de forma distinta, los valores de ruptura no son los mismos, adicionalmente que en ocasiones se ha visto que no se presenta ruptura en la tableta.

No se visualiza un impacto por parte del proceso de granulación, mezclado, o recubrimiento, ya que todos los parámetros de proceso, e indicaciones manuales fueron seguidas de acuerdo al procedimiento de producción vigentes, adicional a que durante los procesos de granulación y recubrimiento, no se presentaron alarmas en los equipos, que impacten la calidad del producto.

CONCLUSIONES

La implementación de QbD, además de asegurar a fondo la capacidad de la industria para brindar productos farmacéuticos, con una mayor calidad y seguridad para el paciente, proveerá múltiples beneficios, como la maximización de la eficiencia, mayor agilidad de los procesos, así como la flexibilidad del sector de manufactura farmacéutica.

La calidad desde el diseño intenta disminuir la rigidez y la dependencia en las especificaciones, identificando los parámetros críticos del proceso y sus límites de control, conocer el impacto de las variables del proceso en las especificaciones del producto será vital para garantizar la calidad del medicamento.

Actualmente, la prueba de disolución in vitro, es considerada como una de las pruebas de aseguramiento de calidad más importantes realizadas en las formas de dosificación farmacéuticas a nivel mundial, ya que, entre sus mayores aplicaciones, ayuda a asegurar la calidad continua del producto y la biodisponibilidad del producto, evalúa la optimización posterior a un cambio en los procesos de fabricación, formulación, sitio de fabricación y escalamiento de proceso. Además, es capaz de asegurar la calidad de lotes ya que, si un lote difiere del otro en sus características de disolución, o si muestran una tendencia negativa, es una alerta para evaluar la posible interferencia de materia prima, parámetro de proceso o el método de fabricación sobre la liberación del fármaco.

La gestión del riesgo aplicada a la industria farmacéutica es un enfoque estructurado para identificar, valorar, controlar y revisar cualquier riesgo que amenace la calidad y seguridad de los medicamentos. Su implementación en todo el sector farmacéutico es considerado imperativo, ya que, si este proceso se realiza de manera eficiente y eficaz puede ayudar a mejorar la toma de decisiones mejor fundamentadas, además, proporciona conocimiento tanto a los colaboradores como a las autoridades para saber actuar ante cualquier tipo de escenario, incluso el peor caso, de esta manera, la organización será capaz de reaccionar antes riesgos potenciales en caso de presentarse.

Es vital que, al seleccionar la herramienta para el análisis de riesgo, se base en la información disponible, ya que algunas se pueden aplicar en cualquier etapa del ciclo de vida de producto/proyecto.

Además, se debe tomar en cuenta las fortalezas y debilidades del proceso. Ya que, una revisión previa de estos puntos nos proporciona advertencias tempranas de las deficiencias que presentan ya sea en los sistemas computarizados, en los equipos de manufactura, o bien en procesos productivos manuales o automatizados, antes de que se implementen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fahr, A. *Voigt's Pharmaceutical Technology*. (Wiley, 2018).
2. Swarbrick, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (2013). doi:10.1201/b19309.
3. Chambers Fox S. Remington Education Pharmaceutics. *Remingt. Educ. Pharm.* (2014).
4. Niazi, S. K. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Compressed Solid Products*. *Informa Healthcare* (2009). doi:10.1201/9780203489703.pt2.
5. Handbook of Pharmaceutical Excipients – 7th Edition. *Pharm. Dev. Technol.* (2013) doi:10.3109/10837450.2012.751408.
6. Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G. G. Z., Yu, L. & Mantri, R. V. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition*. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition* (2016).
7. L.F. Cristian Fernando Escalona Rayo. *Diseño de experimentos aplicado a la manufactura de formas farmacéuticas sólidas*. (2019).
8. García Aponte, O. F., Vallejo Díaz, B. M. & Mora Huertas, C. E. La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estud. Gerenciales* (2015) doi:10.1016/j.estger.2014.09.005.
9. Gutiérrez, H., Dela Vara, R., Perroy, R. & Careas, S. *CONTROL ESTADÍSTICO DE LA CALIDAD Y 6 SIGMA*. *Mc Graw Hill* (2009). doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
10. *NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos*. (2015).
11. Norma ISO 9001. ISO 9001:2015 Sistemas de Gestión de la Calidad - Requisitos. *Secr. Cent. ISO* (2015).
12. CFR - Code of Federal Regulations Title 21. Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals. *Part 211. Current Good Manufacturing Practice for Finished*

Pharmaceuticals 4 (2013).

13. Riley, B. S. & Li, X. Quality by design and process analytical technology for sterile products - Where are we now? *AAPS PharmSciTech* (2011) doi:10.1208/s12249-010-9566-x.
14. Torbeck, L. D. Plackett-burman designs. *Pharm. Technol.* (2012).
15. Savic, I. M., Marinkovic, V. D., Tasic, L., Krajnovic, D. & Savic, I. M. From experimental design to quality by design in pharmaceutical legislation. *Accreditation and Quality Assurance* (2012) doi:10.1007/s00769-012-0926-y.
16. Hickey, A. J. *Pharmaceutical Process Engineering. Pharmaceutical Process Engineering* (2001). doi:10.1201/9781420002324.
17. Smith, B. T. *Remington Education: Physical Pharmacy. Physical Pharmacy* (2016).
18. Aaltonen, J. *et al.* Dissolution rate of poorly soluble drugs potential influence on dissolution rate using calcium sulfate as carrier in drug formulations. Tesis. *Int. J. Pharm.* (2012) doi:10.1002/jps.
19. Nokhodchi, A. An overview of the effect of moisture on compaction and compression. *Pharmaceutical Technology* (2005).
20. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Fenton, M. E. & et al. *Handbook of Pharmaceutical Excipients: Pharmaceutical Excipients. American Pharmacists Association* (2012).
21. Fonseca, J. C. & Garzón López, P. Efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de furosemida. *Rev. Colomb. Ciencias Químico-Farmacéuticas* **46**, 235–255 (2017).
22. Gbenga, B. L. & Taiwo, Y. Studies of the effect of storage conditions on some pharmaceutical parameters of powders and tablets. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* (2015) doi:10.3329/dujps.v14i2.28503.
23. Fagerberg, J. H. *et al.* Dissolution rate and apparent solubility of poorly soluble drugs in biorelevant dissolution media. *Mol. Pharm.* (2010) doi:10.1021/mp100049m.
24. Viseras Iborra, M. T. Desarrollo galénico de preparados obtenidos por interacción del ácido

- 5-amino salicílico con Halloysita. (Universidad de Granada, 2008).
25. Byrn, S. R., Zografi, G. & Chen, X. S. Solubility and Dissolution. in *Solid State Properties of Pharmaceutical Materials* (2017). doi:10.1002/9781119264408.ch17.
 26. Issa, M. G. & Ferraz, H. G. Intrinsic dissolution as a tool for evaluating drug solubility in accordance with the biopharmaceutics classification system. *Dissolution Technol.* (2011) doi:10.14227/DT180311P6.
 27. Löbenberg, R. & Amidon, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (2000) doi:10.1016/S0939-6411(00)00091-6.
 28. Lohani, S. *et al.* Physicochemical properties, form, and formulation selection strategy for a biopharmaceutical classification system class II preclinical drug candidate. *J. Pharm. Sci.* **103**, 3007–3021 (2014).
 29. Martin, A. & Molina, E. Polimorfismo farmacéutico. *OFFARM* **25**, 94–100 (2006).
 30. Sánchez González, E. G., Hernández-Aba, V., Jung C., H. & Yépez M., L. Polymorphism relevance in pharmaceutics. *Rev. Mex. Ciencias Farm.* **38**, 58 (2007).
 31. Alpizar Ramos, M. del S. *Formas farmacéuticas sólidas*. (Facultad de Química, UNAM, 2009).
 32. Levy, G. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient. II Granule size, starch concentration, and compression pressure. *J. Pharm. Sci.* **52**, 1047–1051 (1963).
 33. Mollah, A. H., Long, M. & Baseman, H. S. *Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing*. *Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing* (2013). doi:10.1002/9781118514399.
 34. Guebitz, B., Schnedl, H. & Khinast, J. G. A risk management ontology for Quality-by-Design based on a new development approach according GAMP 5.0. *Expert Syst. Appl.* (2012) doi:10.1016/j.eswa.2012.01.089.

35. Nosal, R. & Schultz, T. PQLI definition of criticality. *J. Pharm. Innov.* (2008) doi:10.1007/s12247-008-9033-3.
36. Wingate, G. *Pharmaceutical computer systems validation: Quality assurance, risk management and regulatory compliance.* (2010).
37. Dominguez Betancourt, R. *Administración de riesgos industriales.* (2019).
38. Mercado García, M. E. Análisis de riesgo enfocado a la transferencia de tecnología de un producto farmacéutico. (Universidad Nacional Autónoma de México, 2017).
39. IEC. Hazard and operability Studies (HAZOP studies) - Application Guide. *IEC 61882* (2016).

ANEXO I: MATRIZ PARA DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE CRITICIDAD (IC)

Escala	Severidad (S)		Ocurrencia (O)		Detectabilidad (D)	
	Efecto	Severidad del efecto	Ocurrencia de falla	PPM y Cpk	Detección	Probabilidad de detección
10	Peligro sin advertencia	Puede poner en peligro al operador. Modo de fallas afectan la operación segura y/o involucra la no conformidad con regulaciones gubernamentales.	Muy alta: La falla es inevitable	504,984 Cpk < 0.33	No se puede detectar, casi imposible	Prueba detecta <80% de fallas
9	Peligro con advertencia		Muy alta: La falla es casi inevitable	317,311 Cpk ≥ 0.33	Muy remota oportunidad de detección	Prueba debe detectar 80% de fallas
8	Perdida de la función primaria	Interrupción mayor a la línea de producción. 100% del producto probablemente sea desechado. Cliente muy insatisfecho.	Alta: Fallas repetidas	133,614 Cpk ≥ 0.51	Remota oportunidad de detección	Prueba debe detectar 82.5% de fallas
7	Desempeño reducido de la función primaria	Interrupción menor a la línea de producción. Porción de producto (menor al 100%) con posible desecho y clasificación. Cliente insatisfecho.	Alta: Fallas repetidas	45,500 Cpk ≥ 0.67	Muy baja oportunidad de detección	Prueba debe detectar 85% de fallas
6	Perdida del desempeño de la función secundaria	Interrupción menor a la línea de producción. Porción de producto (menor al 100%) con posible clasificación. Cliente experimentan incomodidad.	Moderada: Fallas ocasionales	12,419 Cpk ≥ 0.83	Baja oportunidad de detección	Prueba debe detectar 87.5% de fallas
5	Reducción de desempeño de la función secundaria	Interrupción menor a la línea de producción. Afecta el rendimiento del producto. Cliente experimenta alguna insatisfacción.	Moderada: Fallas ocasionales	2,700 Cpk ≥ 1.00	Moderada oportunidad de detección	Prueba debe detectar 90% de fallas
4	Defecto menor identificado por la mayoría de los clientes	Interrupción menor a la línea de producción. Afecta el rendimiento del producto.	Moderada: Fallas ocasionales	465 Cpk ≥ 1.17	Moderadamente alta oportunidad de detección	Prueba debe detectar 92.5% de fallas
3	Defecto menor identificado por algunos clientes	Interrupción menor a la línea de producción. Probabilidad baja de afectar el rendimiento del producto	Baja: Relativamente pocas fallas aisladas	63 Cpk ≥ 1.33	Alta oportunidad de detección	Prueba debe detectar 95% de fallas

Escala	Severidad (S)		Ocurrencia (O)		Detectabilidad (D)	
	Efecto	Severidad del efecto	Ocurrencia de falla	PPM y Cpk	Detección	Probabilidad de detección
2	Defecto menor identificado por clientes observadores	Interrupción menor a la línea de producción. No afecta el rendimiento del producto	Muy baja: Pocas fallas aisladas	7 Cpk \geq 1.5	Muy alta oportunidad de detección	Prueba debe detectar 97.5% de fallas
1	No hay efecto	Ningún efecto.	Remota: La falla es improbable	< 1 Cpk \geq 1.67	Casi segura la detección	Prueba debe detectar 99.5% de fallas