

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA: FARMACIA

**“PREFORMULACIÓN DE UN MEDICAMENTO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA MEDIANTE EL
ENFOQUE DE CALIDAD POR DISEÑO EN
LABORATORIOS MEDIGRAY DURANTE EL SEGUNDO
Y TERCER CUATRIMESTRE DEL 2021”.**

JESÚS RAMÍREZ OVIEDO

TUTOR: Dr. RAFAEL SAAVEDRA QUERO

SEDE SAN JOSÉ

SEDE SAN JOSÉ, COSTA RICA, DICIEMBRE 2021.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	18
Planteamiento del Problema	18
Objetivos	21
Objetivo General.....	21
Objetivos Específicos	21
Justificación	22
Antecedentes	27
Nacionales	27
Internacionales.....	27
Proyecciones.....	31
Limitaciones.....	31
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	33
Industria Farmacéutica	33
Industria Farmacéutica en Costa Rica	33
Empresa Farmacéutica Medigray.....	34
Investigación y Desarrollo	35
Control de Calidad	35
Medicamento.....	36
Medicamento Original.....	36
Medicamento Multiorigen	36
Principio Activo (API)	37
Excipientes	37
Placebo.....	37
Tipos de Excipientes.....	38
Agentes viscosantes.	38
Aglutinantes.	38
Antiadherentes.	38
Colorantes.	39

Desintegrantes.....	39
Deslizantes.....	39
Diluentes.....	40
Edulcorantes.....	40
Formadores de matriz de liberación.....	40
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	41
Lubricantes.....	41
Saborizantes.....	41
Forma Farmacéutica.....	42
Comprimidos.....	42
Polvos.....	43
Formas Farmacéuticas con Sistemas de Liberación Modificada.....	43
Comprimidos de liberación prolongada.....	43
Mecanismos por los que se lleva a cabo la liberación prolongada.....	44
Difusión.....	44
Erosión y degradación.....	44
Vías de Administración de Medicamentos.....	44
Vía Oral.....	45
Tecnología Farmacéutica.....	45
Operaciones Unitarias.....	46
Dispensado de materiales.....	46
Pulverización.....	47
Tamizado.....	47
Mezcla.....	48
Métodos de mezclado.....	48
Dilución geométrica.....	48
Adición alternada.....	48
Tipos de mezcla según fuerza de cohesión.....	49
Mezcla positiva.....	49
Mezcla negativa.....	49

Mezcla neutra.....	49
Tipos de mezcla según el orden de partículas.	50
Mezcla perfecta.....	50
Mezcla aleatoria.....	50
Tipos de mezcla según el mecanismo de mezclado.	50
Mezcla de convección.....	50
Mezcla de cizallamiento.	51
Mezcla por difusión.	51
Escala de escrutinio.....	51
Granulación.....	52
Gránulo.....	52
Etapas del mecanismo de granulación.....	52
Nucleación y transición.	52
Crecimiento de la bola.....	53
Tipos o vías de granulación.....	53
Granulación por vía seca.	53
Granulación por vía húmeda.....	53
Secado.....	54
Secado por lecho fluido.....	54
Molienda.	54
Mecanismos para reducir el tamaño de partícula.....	55
Tipos de molienda según el tipo de fuerza aplicada.....	55
Molino de martillo.....	56
Molino de cribado cónico.....	56
Molino húmedo.....	56
Lubricación.	57
Compresión.....	57
Desarrollo Farmacéutico	58
Pre-Formulación.....	58
Calidad por Diseño (Quality by Design)	60
Perfil de Calidad Objetivo del Producto	61

Eficacia y Seguridad de los Medicamentos	61
Efectos adversos.....	62
Índice terapéutico.....	62
Atributos Críticos de la Calidad	62
Espacio de Diseño	63
Variables de Entrada y Salida.....	64
Atributos Críticos del Material.....	64
Especificaciones Técnicas de los Materiales	65
Descripción.....	66
Solubilidad.....	67
Certificado de análisis.....	67
Requisitos de envasado y almacenamiento.....	68
Pruebas microbiológicas.....	69
Impurezas comunes.....	69
Parámetros Críticos del Proceso	69
Flujo de la mezcla de polvo.....	70
Tamaño de partícula.....	70
Homogeneidad de la mezcla.....	70
Contenido de humedad.....	71
Desarrollo del Proceso de Manufactura	71
Estrategias para Identificación de Riesgo	71
Valoración del Riesgo.....	73
Identificación, Análisis y Evaluación de Riesgo	73
Diagrama de Ishikawa	74
Estrategia para Control de Riesgo.....	74
Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE).....	76
Modos de fallo, efectos y causas.....	76
Controles.....	77
Coeficiente de ocurrencia.....	77

Coefficiente de gravedad.....	77
Coefficiente de detección.....	78
Índice de prioridad de riesgo (IPR).....	78
Causas del modo de fallo.....	78
Fallos asociados al factor humano.....	79
Errores basados en reglas.....	79
Errores de conocimiento.....	79
Errores basados en habilidades: slips y lapsus.....	80
Errores asociados a transgresiones.....	80
Fallos asociados a los equipos.....	81
Fallos asociados a los materiales.....	81
Fallos asociados al medio ambiente.....	82
Fallos asociados al proceso.....	82
Acciones preventivas y correctivas.....	83
Controles de Proceso.....	84
Pruebas de Incompatibilidad.....	85
Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).....	85
Pruebas de estabilidad.....	86
Estudios de estabilidad acelerados.....	86
Pruebas Reológicas.....	86
Ángulo de reposo.....	87
Compresibilidad del polvo o índice de Hausner y Carr.....	87
Densidad aparente.....	88
Prueba de distribución del tamaño de partícula (Granulometría).....	88
Ensayo de contenido en mezcla de polvos.....	89
Diseño de Experimentos (DoE).....	90
Experimento y Unidad Experimental.....	90
Variables de Entrada y Variables de Salida.....	91
Variables de Ruido (No Controlables).....	91
Niveles y Tratamientos.....	91

Aleatorización.....	92
Bloqueo y repetición.....	92
Población y muestra.....	92
Arreglo factorial o matriz de diseño.....	93
Diseño factorial.....	93
Diseño Factorial Fraccionado.....	94
Diagrama de Pareto.....	94
Pruebas de Calidad y de Desempeño de Medicamentos.....	94
Identificación.....	95
Valoración.....	95
Impurezas.....	95
Contenido Volátil.....	96
Friabilidad de las Tabletas.....	96
Fuerza de Ruptura de las Tabletas (Dureza).....	96
Valoración del pH.....	97
Uniformidad de Unidades de Dosificación.....	97
Disolución.....	98
Medio de disolución y volumen de disolución.....	99
Tiempos de disolución.....	99
Muestreo.....	100
Filtros.....	101
Análisis espectrofotométrico.....	101
Validación de Métodos de Análisis.....	101
Validación de la Prueba de Disolución.....	102
Especificidad / interferencia del placebo.....	102
Linealidad e intervalo.....	103
Precisión.....	103
Exactitud y recuperación.....	104

Robustez.....	104
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	106
Enfoque de la Investigación.....	106
Alcance y Diseño de la Investigación.....	107
Criterios de Inclusión y Exclusión.....	108
VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN.....	109
Unidades de Análisis.....	109
Instrumentos	110
Instrumento Cualitativo	110
Diagrama de Ishikawa	110
Instrumentos Cuantitativos	110
Análisis modal de fallos y efectos (AMFE)	110
Diseño de experimentos	110
Prueba de disolución	111
Protocolo de validación.....	111
Pruebas reológicas.....	111
Prueba de distribución del tamaño de partícula (Granulometría).....	112
Procedimientos y recursos	113
Proceso para la Recolección y Análisis de Datos.....	117
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	118
Estudios de Pre-Formulación.....	118
Mezclas para los estudios de compatibilidad de materiales	119
Linealidad del método de potencia.....	120
Resultados de la potencia de las mezclas de compatibilidad por HPLC	124
Resultados de la Determinación del Perfil de Calidad Objetivo del Producto.....	127
Resultados del Análisis y la Identificación del Riesgo	127
Elaboración del diagrama de Ishikawa.....	127
Elaboración del Análisis Modal de Fallas y Efectos (AMFE)	129
Elaboración del Diseño de Experimentos (DoE)	135
Fabricación de los lotes de prueba.....	138

Determinación de la dureza, el peso y la friabilidad de los comprimidos.	139
Resultados de las pruebas de disolución de los lotes propuestos por el DoE.....	139
Resultados arrojados por el DoE tras las pruebas de disolución	152
Creación de un segundo DoE factorial completo 2 ²	155
Resultados de las pruebas de disolución de los lotes propuestos por el 2do DoE.....	156
Resultados arrojados por el segundo DoE tras las pruebas de disolución.....	159
Resultados de las pruebas reológicas.....	162
Determinación de la densidad aparente y la densidad compactada.....	162
Determinación del índice de Hausner y el índice de Carr	163
Determinación del ángulo de reposo	164
Determinación de la granulometría	166
Validación del Método Analítico para la Prueba de Disolución	168
Elaboración del protocolo de validación	168
Realización de las pruebas para validar el método analítico	169
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	174
Conclusiones.....	174
Recomendaciones	176
REFERENCIAS	177
ANEXOS	186

Índice de Tablas

Tabla 1. Unidades de Análisis.....	109
Tabla 2. Materiales elegidos durante los estudios de pre-formulación.....	118
Tabla 3. Cantidades de cada material a utilizar en la pre-formulación.....	119
Tabla 4. Linealidad del método de potencia del API por medio de HPLC.....	120
Tabla 5. Criterios de aceptación para determinar la linealidad del método de potencia.....	123
Tabla 6. Área de los picos de las mezclas de compatibilidad tras análisis por HPLC.....	125
Tabla 7. Perfil de disolución a cumplir según especificaciones de la USP.....	127
Tabla 8. Rangos de severidad.....	129
Tabla 9. Rangos de ocurrencia.....	130
Tabla 10. Rangos de detectabilidad.....	130
Tabla 11. Diseño de Experimentos (número 1).....	137
Tabla 12. Cantidad de agua para granulación y temperatura post secado por lote.....	138
Tabla 13. Peso promedio, friabilidad y dureza promedio de los lotes de prueba (DoE).....	139
Tabla 14. Información de la solución estándar para el análisis de los lotes de prueba.....	140
Tabla 15. Resultados promedio para el lote 020721.....	141
Tabla 16. Resultados promedio para el lote 160721.....	141
Tabla 17. Resultados promedio para el lote 050721.....	142
Tabla 18. Resultados promedio para el lote 090721.....	142
Tabla 19. Resultados promedio para el lote 080721.....	143
Tabla 20. Resultados promedio para el lote 130721.....	144
Tabla 21. Resultados promedio para el lote 010721.....	145
Tabla 22. Resultados promedio para el lote 120721.....	145
Tabla 23. Resultados promedio para el lote 030721 (1er análisis).....	146
Tabla 24. Resultados promedio para el lote 030721 (2do análisis).....	146
Tabla 25. Resultados promedio del 1er y 2do análisis del lote 030721.....	147
Tabla 26. Resultados promedio para el lote 100721.....	148
Tabla 27. Resultados promedio para el lote 040721.....	148
Tabla 28. Resultados promedio para el lote 150721.....	148
Tabla 29. Resultados promedio para el lote 070721.....	150
Tabla 30. Resultados promedio para el lote 140721.....	150

Tabla 31. Resultados promedio para el lote 060721	150
Tabla 32. Resultados promedio para el lote 110721	150
Tabla 33. Materiales y cantidades por usar en el segundo DoE.....	154
Tabla 34. Diseño de Experimentos (número 2).....	155
Tabla 35. Cantidad de agua para granulación y temperatura post secado por lote	156
Tabla 36. Información de la solución estándar para el análisis de los lotes de prueba	156
Tabla 37. Resultados promedio para el lote 011021	157
Tabla 38. Resultados promedio para el lote 021021	157
Tabla 39. Resultados promedio para el lote 031021	158
Tabla 40. Resultados promedio para el lote 041021	159
Tabla 41. Determinación de la densidad compactada y aparente.....	163
Tabla 42. Índice de Hausner e índice de Carr	164
Tabla 43. Escala de Flujo Hausner – Carr.....	164
Tabla 44. Ángulo de reposo	165
Tabla 45. Propiedades de flujo y su correspondiente ángulo de reposo.....	165
Tabla 46. Resultados de la prueba granulométrica.....	166
Tabla 47. Datos experimentales y resultados de la linealidad y el intervalo.....	169
Tabla 48. Datos experimentales y resultados de la exactitud.....	170
Tabla 49. Datos experimentales y resultados de la precisión (repetibilidad del sistema)	170
Tabla 50. Datos experimentales y resultados de la precisión (repetibilidad del método)	171
Tabla 51. Datos experimentales y resultados de la especificidad	171
Tabla 52. Datos experimentales y resultados de la robustez.....	172

Índice de Figuras

Figura 1. Mezclas de materiales en estudios de compatibilidad por estabilidad.....	120
Figura 2. Cromatograma por HPLC al 50% (muestra 1)	121
Figura 3. Cromatograma por HPLC al 80% (muestra 1)	121
Figura 4. Cromatograma por HPLC al 120% (muestra 1)	121
Figura 5. Cromatograma por HPLC al 150% (muestra 1)	122
Figura 6. Regresión lineal de las soluciones estándar a partir de materia prima	122
Figura 7. Curva de linealidad #1	123
Figura 8. Curva de linealidad #2	124
Figura 9. Curva de linealidad #3	124
Figura 10. Cromatograma obtenido de la mezcla 1.....	125
Figura 11. Cromatograma obtenido de la mezcla 2.....	126
Figura 12. Cromatograma obtenido de la mezcla 3.....	126
Figura 13. Cromatograma obtenido de la mezcla 4.....	126
Figura 14. Diagrama de Ishikawa para la identificación de riesgo.	128
Figura 15. Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) – parte 1.....	131
Figura 16. Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) – parte 2.....	133
Figura 17. Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) – parte 3.....	134
Figura 18. Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) – parte 4.....	136
Figura 19. Perfil de disolución lote 020721 (horas vs cantidad de API disuelta)	141
Figura 20. Perfil de disolución lote 160721 (horas vs cantidad de API disuelta)	142
Figura 21. Perfil de disolución lote 050721 (horas vs cantidad de API disuelta)	143
Figura 22. Perfil de disolución lote 090721 (horas vs cantidad de API disuelta)	143
Figura 23. Perfil de disolución lote 080721 (horas vs cantidad de API disuelta)	144
Figura 24. Perfil de disolución lote 130721 (horas vs cantidad de API disuelta)	144
Figura 25. Perfil de disolución lote 010721 (horas vs cantidad de API disuelta)	145
Figura 26. Perfil de disolución lote 120721 (horas vs cantidad de API disuelta)	146
Figura 27. Perfil de disolución lote 030721 (horas vs cantidad de API disuelta)	147
Figura 28. Perfil de disolución lote 100721 (horas vs cantidad de API disuelta)	149
Figura 29. Perfil de disolución lote 040721 (horas vs cantidad de API disuelta)	149
Figura 30. Perfil de disolución lote 150721 (horas vs cantidad de API disuelta)	149

Figura 31. Perfil de disolución lote 070721 (horas vs cantidad de API disuelta)	151
Figura 32. Perfil de disolución lote 140721 (horas vs cantidad de API disuelta)	151
Figura 33. Perfil de disolución lote 060721 (horas vs cantidad de API disuelta)	151
Figura 34. Perfil de disolución lote 110721 (horas vs cantidad de API disuelta)	152
Figura 35. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a la hora)	152
Figura 36. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a las 2 horas)	153
Figura 37. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a las 4 horas)	153
Figura 38. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a las 8 horas)	154
Figura 39. Perfil de disolución lote 011021 (horas vs cantidad de API disuelta)	157
Figura 40. Perfil de disolución lote 021021 (horas vs cantidad de API disuelta)	158
Figura 41. Perfil de disolución lote 031021 (horas vs cantidad de API disuelta)	158
Figura 42. Perfil de disolución lote 041021 (horas vs cantidad de API disuelta)	159
Figura 43. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a la hora)	160
Figura 44. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a las 2 horas)	161
Figura 45. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a las 4 horas)	161
Figura 46. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a las 8 horas)	162
Figura 47. Curva Granulométrica lote 020721	167
Figura 48. Curva Granulométrica lote 021021	168
Figura 49. Linealidad del método de disolución del API (lecturas a 330nm)	173

RESUMEN

En esta investigación se plantea la realización de un estudio de pre-formulación en el laboratorio Medigray, que permita bajo el enfoque de Calidad por Diseño (QbD) y el Diseño de Experimentos (DoE), obtener un medicamento de liberación prolongada que cumpla con los atributos críticos de la calidad en términos de disolución, para que se considere eficaz y seguro para el paciente. Para ello se utilizó la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) y su método de análisis de disolución ahí propuesto para el API utilizado, sin embargo, como el método no era para la misma forma farmacéutica, se realizó un protocolo de validación basado en el RTCA 11.03.39:06 y en la USP, con el fin de validar dicho método de análisis.

Por otro lado, con la intención de controlar y mitigar el riesgo, se cualificó y se cuantificó por medio de herramientas como el diagrama de Ishikawa y el Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE), el nivel de riesgo, ocurrencia, severidad y detectabilidad en torno a las materias primas, la mano de obra, el medio ambiente, el método y la maquinaria utilizados o involucrados con el proceso de producción del medicamento. Sumado a esto, se realizaron pruebas de reología y granulometría que permitieron prever el flujo del polvo para así conseguir un comprimido que cumpliera con todos los atributos críticos de la calidad, los cuales se estipularon en relación con el perfil de calidad objetivo del producto.

Todo lo anterior se realizó bajo un enfoque de investigación de tipo mixto con un alcance correlacional y un diseño experimental, ya que requirió de técnicas cualitativas y cuantitativas para llevarse a cabo, por medio de la evaluación de relaciones entre los parámetros críticos del proceso, los atributos críticos del material y los atributos críticos de la calidad; mientras que al mismo tiempo hubo manipulación de materias primas y realización de pruebas de tipo experimental para medir parámetros como absorbancia, flujo del polvo, granulometría, humedad residual, potencia, fuerza de ruptura, friabilidad y peso promedio.

Se concluye que el DoE permitió la comparación de diferentes factores para poder elegir la fórmula más idónea del medicamento, y así descartar factores que a nivel teórico afectarían la calidad del producto, pero a nivel práctico se mostraron como no significativos. De la misma forma, se concluye que es posible crear estrategias basadas en QbD y DoE para formular medicamentos evitando el método de prueba y error y con ello gastos innecesarios de recursos. Por último, se recomienda revalidar el método de análisis con la fórmula definitiva del medicamento.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

La búsqueda de la excelencia en el campo de la salud es y ha sido una constante en los procesos de fabricación de productos usados y/o consumidos por los seres humanos a través de la historia. Para ello, las industrias tratan de desarrollar productos de máxima calidad y que puedan ofrecer un producto seguro y eficaz. Esto se convierte en un problema y a la vez en un reto para la industria farmacéutica ya que, al diseñar medicamentos de liberación modificada, deben alcanzar perfiles de disolución que permitan cumplir con la dosificación adecuada del principio activo (API) durante el tiempo necesario. Como mencionan Cook et. al (2012, p.68): “el desarrollo de formulaciones de medicamentos no originales requiere la realización de estudios que pongan de manifiesto que estos son capaces de aportar la misma cantidad de principio activo que el producto de referencia”.

Esta capacidad de ofrecer por medio de evidencia experimental que el medicamento no original le otorgará al consumidor la misma cantidad de principio activo que brinda el medicamento de referencia, y que además es la necesaria para ejercer el efecto terapéutico deseado, es lo que hace que un medicamento multiorigen ofrezca calidad asegurando eficacia y seguridad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la correcta medicación implica que “el paciente correcto reciba el medicamento correcto en la dosis correcta, por la vía correcta y en el momento correcto” (2017, párr.6). Esto significa entonces que la liberación de un API contenido en una matriz de liberación modificada debe ser segura y eficaz para poder cumplir con lo mencionado anteriormente.

Este tipo de formulaciones representan uno de los mayores aciertos de la industria farmacéutica, ya que se han convertido en la forma de dosificación favorita para terapias farmacológicas que traten enfermedades y condiciones de salud crónicas. Edavalath y Shan (2012 p.6), mencionan que “en terapias a largo plazo para tratar enfermedades crónicas, las formulaciones convencionales requieren múltiples dosis para su administración y esto trae consigo severas desventajas, mientras que fórmulas de liberación prolongada logran mantener constantes los niveles de droga en sangre, reduciendo los efectos adversos e incrementando el margen de seguridad en medicamentos con alta potencia o estrecha ventana terapéutica”.

Sin embargo, para lograr que la matriz de una forma farmacéutica de liberación modificada permita que las correctas cantidades de principio activo se liberen y disuelvan en el tiempo previamente establecido, se deben estudiar desde la etapa de pre-formulación, los excipientes que brinden factibilidad técnica para que la liberación del principio activo cumpla con los parámetros establecidos en la literatura oficial (Farmacopea de Estados Unidos de América), así lo explica Villafuerte (2011, p.19): “los excipientes pueden agregar funcionalidad a los productos farmacéuticos para mejorar el desempeño de estos, considerándose diferentes niveles de importancia, que van desde la mejora de la solubilidad, la velocidad de disolución y la biodisponibilidad, hasta parámetros como la estabilidad y las propiedades mecánicas de las formas farmacéuticas”.

Por otro lado, la seguridad y eficacia del medicamento no van ligados solamente a su perfil de disolución. Otro parámetro crítico de la calidad de un medicamento es su estabilidad a través del tiempo, ya que se debe asegurar que impurezas y sustancias relacionadas al principio activo, no vayan a perjudicar la calidad del producto final ni la seguridad del consumidor, por lo que estudios de compatibilidad entre los materiales son importantes durante la pre-formulación para predecir la estabilidad que tendrá la formulación final del medicamento. Barrueco y sus compañeros (2013, p.175) explican que “para alcanzar máxima seguridad y eficacia en el desarrollo de medicamentos, se deben realizar estudios de estabilidad adecuados que sigan las directrices de las Farmacopeas y las normas del Comité Internacional de Armonización (ICH), para lograr alcanzar estabilidad fisicoquímica y microbiológica superior”.

Dicho esto, se entiende que los estudios de pre-formulación son importantes para poder cumplir posteriormente con los atributos críticos de la calidad del medicamento, con la finalidad de que haya factibilidad en el proceso en términos de tiempo y recursos. Para ello la industria trata de evitar cada vez más la metodología de prueba y error buscando en su lugar el enfoque de Calidad por Diseño (QbD), el cual como mencionan García, Vallejo y Mora “parte de objetivos predefinidos, del conocimiento del producto y de la comprensión y el control de los procesos, fortaleciendo el aseguramiento de la calidad, porque reduce integralmente el potencial de ocurrencia de las no conformidades del producto y de su proceso productivo” (2014, p.69).

Por todo lo anterior, esta investigación tratará de responder a la pregunta: ¿cómo diseñar una metodología orientada científicamente respetando los parámetros de calidad establecidos por referentes internacionales, que permita obtener un medicamento en forma de tabletas de liberación prolongada, viable técnicamente y con un perfil de liberación del API seguro y eficaz?

Objetivos

Objetivo General

Diseñar mediante el enfoque de Calidad por Diseño (QbD) un medicamento de liberación prolongada, que cumpla con los atributos críticos de la calidad en términos de disolución estipulados en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), durante el segundo y tercer cuatrimestre del año 2021 en Laboratorios Medigray.

Objetivos Específicos

Cuantificar el nivel de riesgo de fallo del cumplimiento del Perfil de Calidad Objetivo del Producto (QTPP) en la fabricación de tabletas de liberación prolongada por medio de estudios de pre-formulación, pruebas reológicas, diagrama de Ishikawa y matriz AMFE para la creación de una estrategia adecuada de mitigación y control.

Diseñar una estrategia basada en el enfoque de Calidad por Diseño y Diseño de Experimentos (DoE) que permita la selección de los materiales y sus concentraciones, así como las condiciones de los procesos de fabricación para la obtención de un medicamento de liberación prolongada que cumpla con el Perfil de Calidad Objetivo del Producto.

Validar la metodología creada por medio de la fabricación de un lote de prueba utilizando los materiales y procesos elegidos, para la demostración de la obtención de un producto terminado que cumpla con los atributos críticos de la calidad en términos de disolución estipulados en los referentes internacionales.

Justificación

Diseñar un medicamento trae consigo muchísimos aspectos que deben ser controlados y, sobre todo, previstos desde la etapa de pre-formulación para poder hacer un proceso eficiente en términos de recursos y tiempo a la hora de su fabricación, y en especial, para poder ofrecerle al mercado actual un producto que sea eficaz y seguro. Por ello se considera conveniente que se realicen metodologías como la que se plantea en esta investigación, que sirvan de guía para elegir los materiales y procesos necesarios que lleven al logro de medicamentos de calidad mediante un proceso factible. Lifshitz asegura que “es necesario estar consciente de que no basta que un medicamento contenga la sustancia activa en su formulación, sino que el fármaco debe ofrecer calidad farmacéutica, la cual tiene que ver con los excipientes, la disolución, la estabilidad, etc.” (2011, p.48).

Además, al proponer el enfoque de Calidad por Diseño y el método de Diseño de Experimentos para la pre-formulación de un medicamento de liberación prolongada, esta investigación servirá como punto de partida para que otras industrias farmacéuticas puedan también mejorar sus procesos de diseño y manufactura aplicando metodologías diferentes a la ya conocida ‘prueba y error’. Nwoko indica que Calidad por Diseño aplica el método científico al proceso, y menciona que:

La FDA identificó el enfoque de Calidad por Diseño como el ‘componente clave’ basado en el control de la calidad del proceso antes de los resultados finales del producto, ya que para aplicarlo la empresa comienza por comprender, paso a paso, el diseño del espacio, el diseño de la forma farmacéutica y el diseño de la fabricación del mismo (2013, p.1257).

Por todo lo anterior, uno de los beneficios que brindará este trabajo investigativo tiene que ver con la resolución y/o mejora de los actuales procesos de pre-formulación de medicamentos, tanto en Laboratorios Medigray como en otras industrias farmacéuticas que desarrollan medicamentos multi-origen. García, Vallejo y Mora mencionan en su investigación:

Calidad por Diseño ha planteado oportunidades y retos en términos de productividad, que han dado origen a la creación de modelos de manufactura más eficientes en la gestión de los insumos y del capital intelectual, siendo predecible que programas de aseguramiento de la calidad que lo involucren como uno de sus elementos esenciales, fortalezcan su capacidad de innovación (2015, p.69).

Por otro lado, a nivel social es de suma importancia que existan medicamentos que no solamente aseguren calidad siendo eficaces y seguros, sino que también sean opciones rentables para pacientes que no puedan acceder a productos de precios elevados para tratar sus enfermedades o padecimientos. Lifshitz expone la realidad actual externando que:

La velocidad de crecimiento de los precios de medicamentos supera a la de cualquier otro producto o servicio, haciendo que una parte importante de la población no tenga acceso a ciertos medicamentos que le son indispensables para mantenerse con vida, lo que los ha obligado a buscar alternativas menos costosas pero que sigan ofreciendo un producto de calidad en términos de eficacia y seguridad (2011, p.47).

De forma similar Lema indica:

Hay que partir de la base que el desarrollo y la producción de medicamentos es una actividad económica que se caracteriza por la preponderancia que asume el conocimiento y la información como estrategias para el desarrollo económico competitivo, sin olvidar que el producto final de esta empresa tiene un vínculo directo con el bienestar individual y social a través de su influencia en la salud, estando entonces el medicamento en un punto intermedio entre el bien del mercado y el bien social” (2015, p.84).

Es por ello que investigaciones como esta promueven beneficiar por un lado al consumidor promedio, permitiéndole obtener un producto más accesible (en comparación al producto de referencia) pero que siga ofreciendo seguridad y eficacia, y por otro lado, a Laboratorios Medigray quién se beneficiará al contar con estudios de pre-formulación que auguren un medicamento de calidad que les permitirá competir contra otros productos similares, actualmente en el mercado.

Siguiendo la línea del bienestar social, esta investigación es de suma importancia por el hecho de que su desarrollo permitirá obtener a futuro, un medicamento que se indica para tratar terapéuticamente a la población que sufre de dolores a nivel de colon por trastornos como la colitis ulcerativa, la cual en América Latina es una de las enfermedades que según datos va en aumento.

La incidencia y la prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se han incrementado en los últimos años en varios países de Latinoamérica. Esta comprende principalmente la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) o colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada o inclasificable (CI). (Yamamoto J. et. al, 2017, p.47).

De forma similar Sicilia B., Vicente R. y Gomollón F. mencionan:

En el mundo occidental se observó un marcado aumento de la incidencia tanto en EC como en la CU durante los años sesenta y setenta, mientras que en la actualidad las tasas tienden a estabilizarse en áreas de alta incidencia como en el norte de Europa y América, mientras que continúan subiendo en áreas de baja incidencia como Europa del sur, Asia y países subdesarrollados (2009, p.136)

Sin embargo, la importancia de la pre-formulación del medicamento propuesto en este trabajo investigativo no recae solamente en el principio activo, sino también en su sistema de liberación, la cual al ser de tipo prolongada podrá brindar una mayor adherencia terapéutica en el paciente y con ello mejoras en el objetivo del medicamento.

Los sistemas de administración del API en cuestión se han desarrollado para liberar cantidades máximas de este al tejido colónico, sin embargo, aunque son efectivas requieren regímenes de dosificación diarios múltiples e inconvenientes con 6-12 comprimidos o cápsulas al día, lo que puede provocar incumplimiento, mayor riesgo de exacerbación de CU y reducción de la calidad de vida (Lichtenstein G. et. al, 2007, p.95).

Los mismos autores continúan explicando la importancia de que los pacientes cumplan con la terapia prescrita, mencionando las ventajas de un régimen de dosificación menos extenso:

El incumplimiento del paciente con la terapia con el API en cuestión conduce a un aumento de 5 veces en el riesgo de brote de CU. Los datos preliminares sugieren que los regímenes de dosificación de una vez al día podrían ofrecer alguna ventaja sobre los regímenes de dosificación de varios días en términos de cumplimiento por parte del paciente. En un ensayo piloto para evaluar las tasas de cumplimiento después de un esquema de dosificación convencional o una vez al día en pacientes con CU, se demostraron tasas de cumplimiento significativamente más altas en el grupo de una vez al día en comparación con los grupos de dosificación más frecuentes (Lichtenstein G. et. al, 2007, p.95).

Por otro lado, es necesario aclarar que no solamente la pre-formulación del medicamento de liberación prolongada es importante, sino que la propuesta, tanto de una ruta de manufactura factible, como de una estrategia de control de riesgos del proceso, le aportaría un mayor nivel de calidad al producto final en comparación con otros medicamentos desarrollados por medio de otras metodologías, los cuales según Díaz y Castillo “deben cumplir con las especificaciones de las agencias reguladoras y cuando esto no ocurre, los fabricantes tienen que reiniciar el proceso e identificar las causas de la falla” (2020, p.12). No está de más mencionar que esta mejora que hipotéticamente se alcanzaría por medio de Calidad por Diseño, podría ponerse en práctica no solamente en productos nuevos, sino también en procesos de fabricación ya establecidos.

Como se mencionó anteriormente, al desarrollar una estrategia de control de riesgos del proceso de fabricación de un medicamento, se busca garantizar que este cuente con un mayor nivel de calidad por medio de la prevención del riesgo de fallo del cumplimiento del Perfil de Calidad Objetivo del Producto. Esto es relevante, ya que se podrá disminuir de forma significativa la ocurrencia de dichos fallos, sumado también a una disminución en la severidad en caso de que no se puedan evitar, y a un aumento en su detectabilidad. Así se indica en la guía Q9 de las Conferencias Internacionales de Armonización (ICH):

Un enfoque eficaz de la gestión de los riesgos para la calidad puede incrementar las garantías de una elevada calidad del medicamento

destinado, proporcionando un medio proactivo para identificar y controlar posibles cuestiones relacionadas con la calidad durante el desarrollo y la fabricación. El uso de la gestión de riesgos para la calidad puede además facilitar la toma de decisiones si surge un problema de calidad, proporcionando a las autoridades más garantías sobre la capacidad para tratar riesgos potenciales (2008, p.45).

Por último, esta investigación representará un gran aporte científico a nivel metodológico, ya que sus resultados contribuirán con información sobre cómo lograr diseñar un medicamento de liberación prolongada, por medio de una metodología respaldada científicamente, que permita desde la etapa de pre-formulación el cumplimiento de los atributos críticos de la calidad propuestos por entes internacionales, para así cumplir con el perfil de calidad objetivo del producto.

Antecedentes

Nacionales

En Costa Rica los autores Castillo L. et al., en el año 2019, publicaron la investigación “Desarrollo de tabletas de rupatadina fumarato de 10 mg de liberación inmediata: Un acercamiento a la Calidad por Diseño (QbD)”, la cual tuvo como objetivo desarrollar tabletas de liberación inmediata de fumarato de rupatadina por medio de compresión directa y a través de un enfoque de QbD. Los autores definieron el perfil de calidad objetivo del producto (QTPP) y los atributos críticos de la calidad (CQA), y realizaron pruebas de compatibilidad entre las materias primas de tres formulaciones prototipo, que a su vez fueron analizadas en términos de identificación, potencia y disolución, entre otras. Como resultado principal, encontraron que los tres prototipos cumplían con todos los criterios de aceptación en todas las pruebas evaluadas, concluyendo que el modelo de QbD les permitió obtener resultados satisfactorios en las tres formulaciones prototipo.

Internacionales

Pramod et al. en el año 2016 publicaron en la revista india “International Journal of Pharmaceutical Investigation” el trabajo titulado “Desarrollo de productos farmacéuticos: un acercamiento a QbD”, en la cual hacen una recopilación de términos y aspectos importantes que se deben seguir a la hora de desarrollar un medicamento utilizando el enfoque de QbD. La investigación se plantea como objetivo explicar el significado y la importancia de elementos clave de QbD como el perfil de calidad objetivo del producto, los atributos críticos de la calidad, análisis de riesgo y espacio de diseño, entre otros, todo esto para entender el desempeño de medicamentos dentro del espacio de diseño. Al mismo tiempo los autores discuten el Diseño de Experimentos y las herramientas de evaluación de riesgos concluyendo que QbD podría ayudar a que las industrias desarrollen productos con aprobación regulatoria utilizando ciencia basada en el control de riesgos.

Siguiendo este enfoque metodológico, en Croacia (2017), se llevó a cabo la investigación “Formulación y desarrollo farmacéutico de tabletas con matriz de liberación sostenida de fumarato de quetiapina utilizando un acercamiento a QbD”. En ella los autores Gavan, Porfire, Marina y Tomuta, se plantearon como objetivo el aplicar la metodología QbD para el desarrollo de tabletas de quetiapina de liberación sostenida. Para esto los autores definieron el QTPP por medio de la comparación contra la cinética de liberación de un producto innovador, mientras que los CQA fueron los porcentajes acumulados de API liberado después de ciertos intervalos de tiempo. Como resultado obtuvieron una cinética de liberación de orden cero y un perfil de disolución similar al del producto innovador, concluyendo que el enfoque QbD permitió el desarrollo rápido de tabletas de liberación sostenida con un comportamiento de disolución similar al del producto innovador.

La disolución estudiada en investigaciones como la anterior, es un parámetro muy importante a la hora de desarrollar medicamentos, por ello estudios como el realizado por Basalious et. al (Suiza, 2011), se consideran de alta importancia. Su investigación “Aplicación farmacéutica de QbD para mejorar la solubilidad y disolución de un fármaco de clase II (BCS) utilizando tensioactivos poliméricos e inhibidores de cristalización: desarrollo de tabletas de liberación controlada”; buscó aplicar QbD en una mezcla sólida que contenía vehículos hidrofílicos y/o tensioactivos poliméricos para facilitar el desarrollo de comprimidos de liberación controlada. Los autores identificaron los CQA y los CPP (parámetros críticos del proceso) basados en las cantidades de excipientes, técnicas de mezclado y evaporación del solvente, concluyendo que la mezcla realizada no solo mejoró la velocidad de disolución, sino que ayudó a controlar la liberación.

Otra publicación realizada en el mismo país y publicada por Jiwa et. al en el 2021 fue la titulada como “Herramientas críticas en la investigación de comprimidos: uso de un simulador de compresión y QbD para evaluar el efecto de los lubricantes en formulaciones de compresión directa”. Como objetivo principal este estudio se propuso aplicar los principios de QbD para el desarrollo de formulaciones, así como definir el QTPP y los CQA de un producto. Los autores utilizaron ibuprofeno DC 85W como fármaco modelo, Cellactose® 80 junto con MicroceLac® 100 como diluyente y estearato de magnesio, ácido esteárico y estearilfumarato de sodio como lubricantes. Los resultados de la formulación óptima revelaron que MicroceLac® 100 era el diluyente superior, mientras que el estearato de magnesio al 1% era el lubricante óptimo. El estudio concluye al resaltar el enriquecimiento de conocimiento que brinda al demostrar el efecto de los excipientes en la formulación, así como la mejora al utilizar el enfoque de QbD.

De forma similar en la revista *International Journal of Pharmaceutics* (Holanda, 2019), se publicó la investigación “Estudio del desarrollo farmacéutico temprano guiado por QbD: Producción de nano partículas lipídicas por homogenización de alta presión para el tratamiento de cáncer de piel”. En ella, los autores Amasya et. al, se plantearon como objetivo desarrollar un nuevo sistema de administración de fármacos contra cánceres de piel y queratosis actínica, analizando todas las variables del producto bajo el enfoque de QbD, debido a la compleja cantidad de ingredientes activos, materia prima y métodos de producción. Utilizaron el método de homogenización de alta presión para lograr la formulación óptima, y concluyeron que utilizando QbD es posible ahorrar tiempo y costos mientras se desarrolla una forma de dosificación semisólida prometedora para tratar el cáncer de piel.

También en Holanda en el año 2021, se publicó a cargo de los autores Rapalli et. al, la investigación titulada “Desarrollo y evaluación de formulaciones impulsadas por QbD de hidrogel tópico que contiene cubosomas cargados con ketoconazol”. En ella los autores se proponen desarrollar un hidrogel tópico que contenga cubosomas cargados con ketoconazol con concentraciones más bajas de surfactante utilizando el enfoque de QbD. Para alcanzar lo propuesto se realizó una evaluación de riesgos, seguida de una selección y optimización de las formulaciones mediante un diseño factorial. Como resultado el estudio de permeación ex vivo de cubosomas cargados con ketoconazol con hidrogel, reveló un patrón de liberación sostenida a través de la piel de la oreja de cabra con alrededor del 92,73% de liberación en 24 horas, concluyéndose que este hidrogel se puede utilizar para la administración tópica de fármacos.

Otro estudio que utilizó QbD para el desarrollo de un medicamento fue el titulado como “Formulación de un comprimido único de dosis fija con liberación modificada de amlodipina besilato y simvastatina, y su perfil farmacocinético: enfoque de QbD y análisis de riesgos”, publicado en el 2021 en Nueva Zelanda bajo la autoría de Kanwal et. al. En el estudio se formuló una tableta con matriz de liberación modificada de dos APIs para mejorar la adherencia terapéutica. Los autores identificaron los parámetros de liberación controlada de los APIs y luego formularon una tableta de liberación modificada por medio de QbD y análisis de riesgos. Como resultado encontraron que dependiendo de las formulaciones cambiaban las horas de liberación de ambos activos, concluyéndose con un estudio farmacocinético que la amlodipina se absorbió inmediatamente, mientras que la simvastatina durante 6 horas, acercándose a las 8 horas deseadas.

Algunas investigaciones universitarias de grado y post grado también hacen referencia al desarrollo de medicamentos por QbD. En la Universidad Nacional de Colombia (2016), García presenta su trabajo titulado “Desarrollo de una metodología basada en la gestión del conocimiento para la apropiación de la filosofía QBD en empresas del sector cosmético colombiano”, con el objetivo de desarrollar una metodológica para implementar el enfoque de QbD en empresas del sector cosmético, tomando como elemento orientador la Gestión del Conocimiento (GC). La investigación se realiza tomando referencias teóricas que reúnen las etapas del ciclo de vida del producto, y analizando modelos planteados por autores expertos en el área. Como resultado nacen estrategias para que las empresas implementen procesos para diseñar bajo QbD, concluyéndose el desarrollo de un modelo que explica la relación la GC con el enfoque de QbD.

Por último, en la Universidad de Chile, se presenta otro trabajo similar con el título “Aplicación del enfoque de QbD en el desarrollo galénico de comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto”, a cargo de Montenegro (2020). En esta investigación se trata de desarrollar un proyecto del Laboratorio Maver mediante la aplicación de QbD. Para ello, Montenegro determinó los CQA y el TPP para luego establecer una formulación basada en un producto de referencia, utilizando también herramientas como el análisis de riesgos y el Diseño de Experimentos. Dentro de los resultados, se reportan comprimidos masticables que cumplieron con el perfil objetivo propuesto. El autor concluye mencionando que su trabajo generó la información necesaria para evaluar, controlar y resolver inconvenientes técnicos u oportunidades de mejora que pudiesen presentarse durante el ciclo de vida del producto.

Proyecciones

1. Se pretende crear una fórmula inicial que teóricamente no presente indicios de interacciones entre materiales.
2. Se pretende comprobar la compatibilidad entre los materiales seleccionados por medio de pruebas de estabilidad, las cuales obtendrán su resultado a través del método farmacopeico de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)
3. Se espera identificar los atributos críticos de la calidad del producto, y basado en ellos, el perfil objetivo de calidad del producto, los atributos críticos de los materiales y los parámetros críticos del proceso.
4. Se proyecta realizar un diagrama de Ishikawa con todos los posibles riesgos que potencialmente afectarían en la calidad del producto.
5. Se proyecta por medio de un análisis modal de fallo y efecto, cuantificar la ocurrencia, la no detectabilidad y la severidad de los potenciales fallos antes identificados, para proporcionar controles que los disminuyan.
6. Se espera validar un método farmacopeico de disolución, que se utiliza para cuantificar el mismo principio activo, pero en diferente forma farmacéutica.
7. Se desea evidenciar que los parámetros de la validación se acepten según los estándares de calidad.
8. Se pretende realizar un diseño de experimentos (DoE) que permita encontrar la(s) variable(s) de mayor impacto
9. Se desea optimizar la(s) variable(s) de mayor impacto obtenidas en el Diseño de Experimentos.
10. Se espera obtener uno o más lotes que cumplan con los criterios de aceptación en cuanto a la prueba de disolución.
11. Se pretende modificar la fórmula en caso de ser necesario.
12. Se proyecta brindar una formulación que cumpla con todas las especificaciones y que alcance el perfil objetivo del producto.

Limitaciones

1. Cantidad de materiales disponibles en la empresa para elegir y proponer un primer lote piloto.

2. Cantidad de días que se visitaba la empresa por motivos laborales.
3. Disponibilidad de equipos y personal para realizar los procesos de compresión y demás operaciones unitarias.
4. Disponibilidad de equipos involucrados en las pruebas de calidad del producto terminado

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Industria Farmacéutica

La industria farmacéutica depende de los medicamentos para poder mantenerse a flote, los cuales son un activo de increíble valor para los consumidores en aras de mejorar su salud, siendo un ejemplo claro de esto la supervivencia en torno al cáncer, enfermedad que en 1960 mostraba una supervivencia a los 5 años de solamente el 10%, mientras que tras los avances farmacéuticos para 1990 esta cifra ascendió al 50%. Del Río cita al Prof. Lichtenberg, quien menciona que “en el periodo comprendido entre los años 1986 y 2000 los nuevos fármacos son los responsables del 40% de todo el aumento de la esperanza de vida, y los costes farmacéuticos producen un ahorro en los costes sanitarios de siete veces en relación a su propio coste” Lichtenberg (2007), citado por (del Río, 2016, p.16).

De esta forma se capta que esta industria tiene un alto compromiso con la salud y con el bienestar de todos los habitantes del planeta, considerándose implicada en la creación de productos innovadores; en la creación de empleo de calidad; en la actualización y formación continua de los profesionales en salud y de los representantes de los pacientes. Asimismo, las empresas farmacéuticas se identifican con el desarrollo científico y tecnológico, comprometiéndose responsablemente con la sociedad y trascendiendo el medicamento como tal, ya que pretenden aportar con alta calidad en la construcción de una sociedad más sana, equitativa y avanzada, por medio de medidas legales para controlar la falsificación de medicamentos para asegurar que lleguen de forma idónea a los pacientes (del Río, 2016, p.16).

Industria Farmacéutica en Costa Rica

Por su parte, la industria farmacéutica en Costa Rica se ha caracterizado por ser altamente competitiva, con una baja diferencia entre los precios de los diferentes laboratorios farmacéuticos debido a la competencia que existe entre ellos, ya que la mayoría de los productos son producidos por varias casas farmacéuticas a la vez. Por otro lado, “la débil protección a la propiedad intelectual ha impedido que las empresas extranjeras puedan resguardar sus derechos de patentes en el país, de tal forma que sus productos han podido ser reproducidos con relativa facilidad en el mercado nacional” (Ajún T., 2013, p.17). La misma autora explica que la competencia entre las farmacéuticas nacionales incrementa también debido a que muchos de los medicamentos que se comercializan son genéricos y han pasado al dominio público.

No está demás aclarar que en Costa Rica, el mercado de los medicamentos se encuentra dividido entre los sectores público y privado; para el primer caso, el ente conocido como la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) es quien se encarga de comprar los medicamentos y los productos médicos y quirúrgicos, por medio de licitaciones en las que participan empresas nacionales e internacionales (inscritas en el registro de proveedores), y en las que se decide con base en el mejor precio por volumen o por unidad y el mejor método de pago, sin tener preferencias de ningún tipo fuera de las antes mencionadas. Eso sí, el producto debe cumplir con todos y cada uno de los requisitos que el Ministerio de Salud establece en cuanto a la calidad, empaque, etiqueta, tamaño, seguridad y eficacia, entre otros aspectos (Ajún T., 2013, p.20).

Ajún menciona además que “la demanda del sector público es la más importante, pues es esta institución la que se encarga de la salud pública del país y vela por la eficiencia en el despacho de los medicamentos en los hospitales públicos” (Ajún T., 2013, p.20). Asimismo, la autora indica que el sector privado no tiene el mismo nivel de competencia que el público, debido a que en él se toman en cuenta variables diferentes por el hecho de que hay una intermediación por parte de la prescripción médica, la cual a su vez refleja las prioridades de su creador en cuanto al tipo, marca y cantidad de producto prescrito. Ante esto, los productos tratan de distinguirse en aspectos como la diferenciación, posicionamiento de la marca, calidad, efectividad y formas de presentación (Ajún T., 2013, p.21).

Empresa Farmacéutica Medigray.

Dentro de la industria farmacéutica del país se encuentra la compañía farmacéutica llamada Medigray o Inversiones Oridama S.A., la cual día a día se dedica a buscar atender las necesidades de la población costarricense en términos medicamentosos, con el fin de velar por la salud integral de los ciudadanos de forma ética y profesional, brindando sus servicios tanto en el sector público como en el privado, y de forma internacional en países centroamericanos, suramericanos y del caribe (Medigray, 2015). La empresa define su misión como la acción de “desarrollar, producir y comercializar medicamentos y cosméticos diferenciados con valor, mediante un vínculo de amistad y confianza, para lograr la satisfacción y el crecimiento de nuestros clientes, colaboradores y accionistas”. En cuanto a su visión, Medigray menciona que es el contribuir significativamente con la salud en América (Medigray, 2015).

Investigación y Desarrollo

Investigación y desarrollo es el nombre que generalmente tienen las partes o equipos de las empresas farmacéuticas encargadas de llevar a cabo la investigación farmacéutica para luego desarrollar drogas seguras y eficaces, siendo su misión el lograr un entendimiento completo del principio activo para poner a disposición tratamientos nuevos, seguros y eficaces hechos a partir de este. Bayona y Fajardo explican que el proceso de investigación y desarrollo es largo y riguroso, ya que sigue una serie de procedimientos que inician con la validación de dianas en donde tendrán acción terapéutica los medicamentos; para luego seguir con el desarrollo de moléculas potenciales que interactúen con el blanco escogido (2012, p.522).

Los mismos autores externan que también se deben comprobar la eficacia y seguridad de las moléculas en estudios con animales vivos de laboratorio, para luego proceder a comprobar su eficacia y seguridad en humanos mediante ensayos clínicos controlados. Asimismo, se explica que el proceso concluye con la aprobación de la comercialización del nuevo medicamento, pudiendo tomar esta serie de pasos, desde las etapas más tempranas del proceso hasta su disponibilidad en las manos de médicos y pacientes hasta 15 años (Bayona y Fajardo, 2012, p.523). No está demás mencionar que este proceso aplica en el desarrollo de medicamentos nuevos y originales, siendo diferente al caso de producir un medicamento multiorigen.

Control de Calidad

El control de la calidad se basa en evidencias científicas que permiten ofrecer servicios con mayores atributos de calidad y costos menores, estimulando la introducción sistemática del conocimiento científico a la práctica profesional, la educación continua y el desarrollo de la investigación clínica (García, Campoverde y Jaramillo, 2015, p.17). Los mismos autores explican que el departamento de control de calidad en una empresa “tiene la obligación de proporcionar un lugar adecuado para el almacenamiento de las materias primas, ya que de ellas depende el buen producto que se comercializará. Cualquier materia prima que no cumpla con las especificaciones aceptables se aislará de las que ya han sido aceptables y devueltas al proveedor en forma adecuada (Salud, 2010), citado por (García, Campoverde y Jaramillo, 2015, p.21).

Medicamento

Antes de entender el proceso de fabricación de un medicamento y/o lo que conlleva su etapa de pre-formulación es necesario entender su significado, el cual además se considera definición también para los términos ‘producto farmacéutico’ y ‘producto medicinal’. Un medicamento entonces se define como “toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra” (Cantafio F., 2017, p.4). Además, es importante comprender que dentro del mercado de los medicamentos podemos encontrar diferentes categorías, siendo una de ellas el origen del medicamento per se en cuestión de innovación, es decir, si es original o multiorigen.

Medicamento Original

Un medicamento original o innovador es aquel que como su nombre indica, representa un medicamento nuevo. Cantafio define este tipo de medicamento como “el producto farmacéutico que ha recibido la primera autorización de comercialización de parte de un organismo regulatorio, cuya legislación y estándares son equivalentes a los aplicados por la autoridad sanitaria de otro país” (2017, p.3). El mismo autor recalca la importancia de señalar que “se trata de una novedad relativa en términos regulatorios, a diferencia de la novedad absoluta que se emplea como requisito de patentabilidad” e indica que las características del medicamento original, “se comprueban a través de un proceso regulatorio que involucra la realización de estudios químicos, preclínicos, clínicos, la verificación de la capacidad tecnológica de producción y la garantía de la calidad (Cantafio F., 2017, p.4).

Medicamento Multiorigen

Por otro lado, un medicamento multiorigen no representa novedad, sino que más bien es un medicamento que en su proceso de pre-formulación y manufactura tuvo como referencia a otro similar. Cantafio en el año 2017 indicó que un producto farmacéutico multifuente es aquel que “es equivalente o alternativo farmacéutico, pudiendo ser terapéuticamente equivalente o no”. El autor explica que en caso de ser terapéuticamente equivalente se designaría también como intercambiable, y aclara que “en los documentos técnicos de la OPS (2011, p.3), este término es sinónimo de ‘medicamento genérico’ sin incluir en él las cuestiones vinculadas a la propiedad intelectual” (Cantafio F., 2017, p.3).

Principio Activo (API)

Dentro del medicamento se pueden encontrar los excipientes y el principio activo, siendo este último la sustancia que se encarga de realizar el efecto terapéutico en el paciente. Cantafio F. menciona que el Principio activo es “cualquier sustancia o mezcla de sustancias utilizada en un medicamento, para ejercer actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, atenuación, tratamiento o prevención de enfermedades o para tener un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas en el humano (Documento Técnico N° 10, Red PARF)” (2017, p.2). De forma similar, el Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo de España expone que un principio activo es “toda sustancia destinada a la fabricación de un medicamento, que está destinada a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica” (INSST, 2021).

Excipientes

Los excipientes, se utilizan en la formulación del medicamento con el fin de mejorar las propiedades de la forma farmacéutica final. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. explican que “se utilizan para mejorar propiedades como biodisponibilidad y estabilidad, las cuales son dependientes de los excipientes elegidos, su concentración e interacción con el API y entre sí” (2009, p.x). Los autores además indican que “los excipientes ya no pueden considerarse simplemente como ingredientes inertes o inactivos, y un conocimiento detallado no solo de las propiedades físicas y químicas, sino también de la seguridad, es esencial para los formuladores de todo el mundo” (Rowe R., Sheskey P. y Quinn M., 2009, p.x). Dentro de los principales, se encuentra el diluyente, el cual sirve para darla al comprimido un peso y tamaño óptimos.

Placebo

Antes de entrar en materia referente a las funciones de los excipientes, es necesario familiarizarse con el término ‘placebo’, el cual en algunas fuentes se define como una sustancia que carece API o efecto terapéutico por sí misma; en otros casos se puntualiza como “una intervención diseñada para simular una terapia médica, que no tiene efectos específicos para la condición en que está siendo aplicada” (Lam y Hernández, 2014, p.215). Los mismos autores indican que en términos de industria, la palabra placebo hace referencia a la mezcla de excipientes que acompañan al principio activo en una forma farmacéutica, pero sin la presencia de este último (Lam y Hernández, 2014, p.215).

Tipos de Excipientes

Agentes viscosantes.

Estos excipientes por su parte son a menudo polímeros hidrofílicos generalmente utilizados en formulaciones de formas farmacéuticas líquidas administradas por vía oral, con el fin de controlar propiedades como la palatabilidad (sensación agradable al consumirlo), la facilidad de vertido y en el caso de suspensiones, la velocidad de sedimentación de las partículas dispersas. El mecanismo de acción por el que un excipiente de este tipo puede generar cambios en la absorción gastrointestinal es debido a su hidrofilia, lo que hace que al formar complejos con los principios activos, estos entren menos en contacto con la solución y por ende exista una menor disolución y absorción posterior (Aulton M. y Taylor K., 2015, p.532).

Aglutinantes.

Dentro de la pre-formulación que se plantea en esta investigación, no se utilizarán excipientes de tipo desintegrante, debido a que se desea obtener una tableta de liberación prolongada y para ello, esta no debe tener como objetivo su desintegración. De forma contraria, es necesario utilizar un excipiente que permita mejorar la cohesividad con los otros excipientes y con el API. Este tipo de excipientes son los conocidos como aglutinantes y se usan “para asegurar que los gránulos y tabletas se puedan formar con la resistencia mecánica requerida, proporcionando cohesividad entre materiales, siendo el almidón, la sacarosa y la gelatina algunos de los más comunes” (Aulton M. y Taylor K., 2015, p.529).

Antiadherentes.

De forma similar a los lubricantes y deslizantes, los antiadherentes tienen la función de “reducir la adherencia entre el polvo y las caras del punzón y así evitar que las partículas se adhieran a los punzones. Esta adherencia puede provocar la acumulación de una fina capa de polvo en los punzones, lo que a su vez dará lugar a una superficie de la tableta desigual y mate con marcas o símbolos poco claros. Muchos lubricantes, como el estearato de magnesio, también tienen propiedades antiadherentes. Sin embargo, otras sustancias con capacidad limitada para reducir la fricción también pueden actuar como antiadherentes, como el talco y el almidón” (Aulton M. y Taylor K., 2015, p.532).

Colorantes.

Por otro lado, los colorantes se agregan a la formulación del comprimido o de la forma farmacéutica para ayudar a la identificación del producto por parte del paciente, así como para un mejor aspecto y una estrecha relación con el saborizante del medicamento. El colorante generalmente se coloca en la etapa de recubrimiento del comprimido, pero también podría ser incluido previo al proceso de compactación o compresión, siendo en este último caso agregado en forma de polvo insoluble o disuelto en el líquido o agente granulante, sin embargo, esto podría alterar el aspecto de la tableta al llevar a una variación de color por la migración del colorante soluble durante la etapa del secado (Aulton M. y Taylor K., 2015, p.519).

Desintegrantes.

Por otro lado, los desintegrantes se utilizan para romper o acelerar el proceso de desintegración del comprimido hasta partículas con una mayor área de superficie, esto con la finalidad de obtener un proceso de disolución más rápido del principio activo al entrar en contacto con los fluidos gastrointestinales (Aulton M. y Taylor K., 2015, p.519). Los mismos autores explican que si un comprimido falla en su proceso de desintegración habrá una absorción incompleta o tardía, evitando que el medicamento cumpla con su objetivo terapéutico. Además, se explica que el desintegrante debe ir de la mano con la fuerza de compresión aplicada, ya que un exceso de fuerza podría generar que cantidades correctas de desintegrante vean afectadas sus funciones, provocando efectos sobre la desintegración (Aulton M. y Taylor K., 2015, p.531).

Deslizantes.

Otro tipo de excipiente utilizado comúnmente en la formulación de sólidos son los deslizantes, los cuales tienen la tarea de mejorar la fluidez de la mezcla de polvos para contrarrestar el mal comportamiento reológico que en su mayoría tienen las sustancias activas de los medicamentos. Así lo proponen Aulton y Taylor al mencionar que “el papel del deslizante es mejorar la fluidez del polvo. Los deslizantes se utilizan en formulaciones para compactación directa, pero a menudo también se añaden a los gránulos antes de la formación de comprimidos para garantizar que se logre una fluidez suficiente de este” (2015, p.30). Los autores mencionan también que “el deslizante más comúnmente utilizado es probablemente la sílice coloidal, debido a que sus partículas se adhieren a las superficies de las partículas de los otros ingredientes”.

Diluentes.

Los diluentes o diluyentes son excipientes que se usan “para formar comprimidos de un tamaño adecuado para su manipulación, se requiere un límite inferior en términos de volumen y peso de polvo, por lo que una dosis baja de un fármaco potente requiere la incorporación de una sustancia en la formulación para aumentar el volumen total del polvo y, por tanto, el tamaño de la tableta. Este excipiente, conocido como relleno o diluyente, no es necesario si la dosis del fármaco por tableta es alta” (Aulton M. y Taylor K., 2015, p.526). Los mismos autores también mencionan que un buen diluyente debe ser inerte químicamente hablando, no ser higroscópico, ser biocompatible, tener un sabor aceptable, ser barato y poseer buenas propiedades biofarmacéuticas que no intervengan con la matriz de liberación del fármaco, sino que más bien faciliten su objetivo.

Edulcorantes.

Con respecto a los edulcorantes, van der Merwe, Steenekamp, Steyn y Hamman indican que estos excipientes se utilizaban en sus inicios únicamente para enmascarar sabores poco agradables o desagradables, sin embargo, explican que en la actualidad también son ampliamente utilizados como agentes promotores de la compresión y como promotores de la hidrofilia o la hidrofobia según el edulcorante utilizado (2020, p.18). Algunos ejemplos de edulcorantes utilizados actualmente en la industria farmacéutica son el sorbitol, el manitol, la dextrosa, la sacarina y la sucralosa. No está demás mencionar que muchos edulcorantes se utilizan en reemplazo del azúcar común para poder administrarle el medicamento a personas que padecen diabetes mellitus.

Formadores de matriz de liberación.

La matriz de un fármaco está compuesta por uno o varios excipientes considerados como formadores de matriz de liberación, los cuales se encargan de controlar la liberación del principio activo a partir del comprimido. Aulton y Taylor explican que “el formador de matriz es a menudo un polímero o un lípido que puede constituir una fracción significativa del peso total del comprimido”. Además, explican que “cuando el objetivo es aumentar la disolución del fármaco, el formador de matriz puede ser una sustancia soluble en agua, y el fármaco se disuelve o suspende como partículas finas en la matriz, pero cuando el objetivo es prolongar la liberación del fármaco, el formador de matriz puede ser una sustancia insoluble (un polímero o un lípido) o una sustancia que forma un gel en contacto con el agua” (Aulton M. y Taylor K., 2015, p.527).

Hidroxipropilmetilcelulosa.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se utiliza como excipiente formador de matriz de liberación en la formulación de medicamentos de liberación controlada con sistemas de matriz hidrófila. Según Ortega, Quirino, Noguez y Salazar, la compresión de una mezcla de un fármaco relativamente soluble con este excipiente, produce una matriz que en contacto con el agua, se hidrata e hincha, permitiendo que se forme un gel por el que el API difunde hacia el medio de disolución, por medio de la erosión que sucede en la capa externa de la forma farmacéutica, y de la disolución del activo en el interior de la matriz. Los mismos autores explican que la liberación se da “por la penetración del agua a la matriz, la disolución del fármaco superficial (liberación inmediata), seguida de hidratación, reblandecimiento y expansión de la matriz de HPMC, a través de la cual difunde el fármaco” (2016, p.60).

Lubricantes.

De forma similar, los lubricantes tratan de evitar que los comprimidos se queden adheridos a la maquinaria utilizada durante su expulsión. Aulton y Taylor señalan que “la función del lubricante es asegurar que la formación y expulsión del comprimido pueda ocurrir con baja fricción entre el sólido y la pared de la matriz, ya que la alta fricción durante la formación de tabletas puede causar una serie de problemas, incluida la calidad inadecuada de ellas (taponamiento, fragmentación de las tabletas durante la expulsión y rayones verticales en los bordes de las tabletas) e incluso puede detener la producción. Por tanto, los lubricantes se incluyen en casi todas las formulaciones de comprimidos” (2015, p.30).

Saborizantes.

Los saborizantes van muy ligados a los edulcorantes por su función, ya que son otro tipo de excipientes que se incorporan a la formulación con la finalidad de brindarle a la tableta o forma farmacéutica un sabor más agradable o placentero, así como para enmascarar un mal sabor. Aulton y Taylor explican que este problema de enmascaramiento de sabores se podría resolver también con un recubrimiento en el comprimido o en las partículas de la sustancia con el mal sabor, y aclaran que los agentes saborizantes son generalmente termolábiles por lo que no deben agregarse antes de los procesos que involucren calor, recomendándose mezclarlos con el granulado (Aulton M. y Taylor K., 2015, p.519).

Como se puede apreciar, los excipientes tienen un papel muy importante a la hora de formular un medicamento, por lo que deben ser elegidos pensando en el tipo de forma farmacéutica que se desea obtener, esto debido a que podrían afectar de forma significativa la liberación y disolución del principio activo, afectando indirectamente la absorción del fármaco y con ello las concentraciones plasmáticas en el paciente. Por ello, para lograr comprender a fondo por qué se elegirá un excipiente u otro en la pre-formulación que en esta investigación se plantea, es importante entender los términos que se utilizan para clasificar los medicamentos, tanto por su forma farmacéutica como por su sistema de liberación, con el fin de lograr un proceso de desarrollo farmacéutico idóneo.

Forma Farmacéutica

Una forma farmacéutica o forma galénica es según Lozano, Córdoba y Córdoba “la disposición a la que se adaptan los principios activos y los excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrada” (2012, p.4). Es decir, la forma final en la que el producto farmacéutico se le presenta al consumidor, usuario o paciente. Algunos ejemplos son los comprimidos, los jarabes, los supositorios y las cremas, sin embargo, dentro de cada ejemplo podrían existir subcategorías en cuanto al sistema de liberación, a la forma y/o al tipo de indicación, por ejemplo, dentro de los comprimidos se pueden encontrar opciones de liberación inmediata, liberación prolongada, efervescentes, masticables o dispersables, entre otras.

Comprimidos

Los comprimidos se pueden definir así por el hecho de que para su obtención es necesario aplicar fuerza de compresión sobre una mezcla de polvos, sin embargo, Lozano, Córdoba y Córdoba explica en forma amplia que “a pesar de que la Real Farmacopea Española limita a los comprimidos como preparaciones sólidas destinadas a la administración por vía oral, cada una de las cuales contiene una dosis única de uno o más principios activos, que se obtienen aglomerando por compresión un volumen constante de partículas, no hay que olvidar que también se diseñan comprimidos para administración por otras vías como rectal y vaginal” (2012, p.293). Además, el mismo autor menciona dentro de algunas de las ventajas de los comprimidos su versatilidad en cuanto a formas y tamaños, elevada exactitud de dosificación, facilidad de administración y posibilidad de enmascarar propiedades organolépticas desagradables.

Polvos.

Como se mencionó anteriormente, un comprimido es obtenido tras el proceso de compresión que se realiza sobre una mezcla de polvos que contienen generalmente principios activos y excipientes. Sin embargo, es necesario comprender que los polvos vistos desde una perspectiva más técnica son considerados como una colección de partículas sólidas, sueltas y secas que pueden ser de la misma o de distintas composiciones químicas. Además, “el término ‘polvo’, cuando se usa en el contexto de una forma de dosificación describe una formulación administrable, en la que el fármaco se ha mezclado con otros excipientes (también en polvo) para producir un producto final” (Aulton y Taylor, 2018, p.477).

Formas Farmacéuticas con Sistemas de Liberación Modificada

Una de las clasificaciones que se les da a las formas farmacéuticas tiene que ver con la velocidad de la liberación del principio activo, y es que dentro de los avances que se han realizado en el diseño de nuevas formas farmacéuticas se encuentra la posibilidad de brindarle a los usuarios un régimen de dosificación más sencillo de seguir, logrando así la posibilidad de tener una mejor adherencia terapéutica. Barata y Santos manifiestan que las formas farmacéuticas de liberación modificada se clasifican en formas farmacéuticas de liberación retardada, de liberación secuencial y de liberación prolongada, siendo todas definidas como “aquella en la que el fármaco se libera de una forma controlada en el lugar de acción, y esto es resultado de una modificación en la velocidad de liberación efectuada en el proceso de fabricación” (2012, p.181).

Comprimidos de liberación prolongada.

Como se menciona anteriormente, los sistemas de liberación modificada comprenden formas farmacéuticas como las de liberación prolongada, teniendo estas últimas la característica de contar con una “velocidad de liberación del fármaco menor que la de la forma farmacéutica de liberación inmediata” (Barata P. y Santos D., 2012, p.181). El Servicio Andaluz de Salud (SAS) agrega que en estos comprimidos al inicio del proceso de disolución se libera una cantidad suficiente de fármaco para producir efecto terapéutico, para que luego el resto del API se libere lentamente, lo que se logra por medio de un sistema matricial agregando un excipiente que lo cree, modificando el recubrimiento o aumentando el tamaño de las partículas (Servicio Andaluz de Salud (SAS), 2016).

Mecanismos por los que se lleva a cabo la liberación prolongada.

Difusión.

La difusión es uno de los mecanismos antes mencionados, el cual “es el proceso por el que la materia se transporta de un lugar a otro ubicado dentro del propio sistema, y es el resultado de un conjunto de movimientos moleculares aleatorios que ocurren en distancias cortas” (Barata P. y Santos D., 2012, p.183). Los autores también aclaran que “a menudo, los sistemas de liberación controlada para la difusión del fármaco están revestidos por una membrana polimérica o incrustados en una matriz polimérica y, de una forma general, los fenómenos se producen cuando el agua se difunde en la membrana o matriz y el fármaco se disuelve y se difunde fuera del polímero” (Barata P. y Santos D., 2012, p.183).

Erosión y degradación.

Otros mecanismos para lograr la liberación modificada de los medicamentos son la erosión y la degradación. Los autores además explican que al igual que en el proceso de difusión, el fármaco se encuentra dentro de una matriz, la cual se degrada para liberar el fármaco, proceso que involucra la dilatación, la degradación y la erosión. Ambos autores concluyen explicando que cuando la matriz es puesta en contacto con el agua y esta comienza a penetrar, el volumen de la matriz se mantiene relativamente constante debido a que mientras se hidrata el núcleo también se va erosionando, hasta que la velocidad de hidratación disminuye y la de erosión aumenta, logrando que la disolución del fármaco se complete (Barata P. y Santos D., 2012, p.184).

Vías de Administración de Medicamentos

Según la forma farmacéutica del medicamento, se establece la vía de administración del mismo, siendo esta definida como la ruta que sigue el API o el fármaco como tal con el objetivo de alcanzar el torrente sanguíneo y posteriormente su sitio de acción para generar el efecto terapéutico, siendo las más comunes la vía oral, la vía intravenosa, la intramuscular, la subcutánea, la vía rectal y la vía tópica. Sin embargo, se debe entender que no todos los medicamentos pueden presentarse en todas las formas farmacéuticas ni tampoco pueden ser administrados por todas las vías, siendo siempre una de ellas la más adecuada en función de sus características de degradación, sitio de absorción, excipientes que contengan (según algunos excipientes se podría usar la vía intramuscular pero no la endovenosa), etc. (Zabalegui y Lombrana, 2014, p.29)

Vía Oral

Esta es la vía de administración por la que el medicamento es introducido a través de la cavidad bucal, para que llegue al sistema gastrointestinal, donde se disolverá, liberará y/o desintegrará, para posteriormente ser absorbido y distribuido por la circulación sanguínea. Esta vía de administración se considera fácil y cómoda de usar en pacientes conscientes y sin obstrucción en el tracto gastrointestinal, siendo la vía de elección excepto en casos donde existan problemas de absorción del fármaco o alguna contraindicación, esto debido a las múltiples ventajas que ofrece, como por ejemplo el ser la vía más natural, cómoda y fácil de usar; el hecho de que permite retirar parte del medicamento mediante provocación del vómito o lavado gástrico en casos de intoxicación; y el permitir la administración de agentes absorbentes como el carbón activado (Zabalegui y Lombraña, 2014, p.29).

Sin embargo, la vía oral también puede presentar algunos inconvenientes, como por ejemplo la irritación gástrica, el no poder utilizarse en pacientes con vómitos o inconscientes, el tiempo muchas veces prolongado que tarda desde su administración y hasta la aparición del efecto terapéutico, el pH gástrico que podría degradar sustancias activas antes de ser absorbidas, las interacciones que podrían suceder con algunos alimentos, etc. (Zabalegui y Lombraña, 2014, p.29). Dentro de esta vía se encuentran las variantes bucal y sublingual, en la primera el fármaco se coloca bajo la lengua para una absorción rápida y la evasión de la metabolización hepática de primer paso, mientras que en la segunda variante el medicamento se coloca entre las encías y los labios o en la cara anterior de la mejilla y se disuelve por medio de la saliva (Zabalegui y Lombraña, 2014, p.29).

Tecnología Farmacéutica

Los excipientes mencionados anteriormente en conjunto con el API que formarán parte del producto farmacéutico deben pasar por diferentes procesos de manufactura que les permitan convertirse en la forma galénica deseada, para posteriormente ser administrados y/o dispensados a los pacientes. Para ello se realizan diferentes operaciones unitarias en donde los materiales se tamizan, mezclan, granulan, secan, muelen y comprimen, entre otras, para obtener las propiedades deseadas del producto farmacéutico. Así es como el término de tecnología farmacéutica entra en contexto, entendiéndose este como el conjunto de los conocimientos, las operaciones básicas y los procesos tecnológicos que se utilizan para alcanzar la formulación, elaboración y control de medicamentos, eficaces, seguros y estables (Lozano, Córdoba, y Córdoba, 2012, p.3).

Los mismos autores explican que “la tecnología farmacéutica se presenta hoy en día como una ciencia aplicada, con un alto contenido tecnológico y sanitario” la cual abarca el proceso desde el estudio de la transformación de los principios activos en medicamentos, hasta la valoración final del efecto terapéutico en los pacientes tras haberseles administrado el medicamento, sin embargo, aclaran que el aspecto fundamental de la misma, es el estudio de los métodos de elaboración de medicamentos, incluyendo todas sus implicaciones tecnológicas y biofarmacéuticas, es decir, de todo lo que conlleva el medicamento desde su diseño, hasta la elaboración de su forma farmacéutica adecuada con todas las operaciones unitarias que conlleva la producción (Lozano, Córdoba, y Córdoba, 2012, p.3)

Operaciones Unitarias

Las operaciones o procesos unitarios son parte del proceso de producción farmacéutico, ya que son todos los procesos por los que pasan los materiales hasta convertirse en su forma farmacéutica final, entre ellos el mezclado, la molienda y el granulado. Así lo definen Machuca y Hervás, al citar que las operaciones unitarias son “aquellos conjuntos de procesos de carácter tanto físico como químico que se aplican a una determinada cantidad de materia determinada” (2014, p.5). Más ampliamente, los autores explican que las operaciones básicas a las que se hace referencia son aquellas “operaciones comunes realizadas, basadas en procesos físicos y químicos, que se llevan a cabo en las distintas industrias, y que se centran en el movimiento de materia o flujo, sin que se produzca ningún tipo de reacción química para que las propiedades se mantengan constantes en el tiempo” (Machuca y Hervás, 2014, p.6).

Dispensado de materiales.

El dispensado de materiales es el primer paso que sufren las materias primas una vez que fueron obtenidos por la empresa que pretende hacer un lote del medicamento, ya sea de prueba o de producción. El proceso inicia con la pesada de los sólidos en un área de trabajo separada físicamente y que cumpla con todas las buenas prácticas de manufactura. Felton define esta etapa como el “proceso en el que se determina un peso definido de material, que se utilizará en la composición de una formulación o la fabricación de una forma de dosificación” (Felton, 2013). INVIMA (2016), por su parte menciona que la dispensación es “la segregación de un material de su envase original, para ser pesado, medido y colocado en envases limpios y etiquetados” (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016).

De forma similar, en el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) se especifica que durante el dispensado “las materias primas son fraccionadas por personal designado a tal fin, de acuerdo con un procedimiento escrito que garantice que se pesen o midan de forma precisa y exacta, en recipientes limpios y en un área específica para llevar a cabo dichas operaciones”. Además, en el mismo documento se explica que cada recipiente que contenga materia prima dispensada debe etiquetarse con el nombre de la materia prima, el código o número de lote o número de ingreso, el nombre del producto a fabricar, el código de lote del producto a fabricar, el contenido neto, la fecha de dispensado, el nombre y la firma de la persona que dispensó, y el nombre y firma de la persona que revisó (Sistema Costarricense de Información Jurídica, 2014).

Pulverización.

Una vez que el material fue dispensado se necesita que cuente con un tamaño de partícula adecuado para obtener una mezcla homogénea entre los materiales de la fórmula. Según Razuc et. al, “si los polvos no se encuentran finamente divididos, se requiere de un proceso que conlleve a la reducción del tamaño de partícula de los materiales denominado conminución, el cual se lleva a cabo generalmente por la técnica de pulverización, que implica el frotamiento continuo de un sólido en el interior de un mortero” (2019, p.12). De forma similar Hernández et. al indican que este proceso mecánico que se realiza por medio de molinos o micronizadores, utilizado con la finalidad de reducir el tamaño de partícula de materiales sólidos, importante por la influencia que tiene dicha característica en procesos como la mezcla, la fluidez y la velocidad de disolución (2010, p.105).

Tamizado.

El tamizado de polvos, es una operación que se realiza para separar aglomeraciones que se puedan volver a formar en los polvos una vez que fueron pulverizados, dicho de otra forma, su objetivo es separar distintas fracciones que componen un sólido granular o polvoriento utilizando para ello los tamices, los cuales a su vez son superficies agujereadas. No está de más mencionar que para que el proceso se lleve a cabo, debe existir movimiento en el sólido que será tamizado y en el tamiz como tal, para que así exista la oportunidad de que los aglomerados se rompan permitiendo que las partículas del sólido pasen a través de los agujeros del tamiz, y al mismo tiempo reteniendo alguna fracción más gruesa que se encontrara en el material (Bagué Serrano y Álvarez Cruz, 2012, p. 193).

Mezcla.

Una vez que los materiales poseen un tamaño de partícula ideal, se puede iniciar el proceso del mezclado de polvos, el cual tiene el propósito de “obtener una mezcla homogénea, esencial para lograr dosis uniformes (uniformidad de contenido del fármaco)” (Razuc et. al, 2019, p.13). Las mismas autoras explican además que existen diferentes métodos para llevar a cabo la mezcla, entre ellos la dilución geométrica y la adición alternada de materiales. Por su lado Lozano, Córdoba y Córdoba definen el mezclado como “una operación mediante la cual se produce la interposición de las partículas de cada componente de la mezcla entre las de los restantes componentes, con el objetivo de asegurar que la composición de las fracciones tomadas de una mezcla sea similar a la de la totalidad de esta, es decir, alcanzar la homogeneidad” (2012, p.33).

Métodos de mezclado.

Dilución geométrica.

Una dilución geométrica se utiliza cuando el principio activo se encuentra en proporciones muy bajas con respecto a la totalidad de la mezcla, es decir, cuando hay dos o más componentes en polvo en cantidades diferentes. Razuc menciona que “este método es confiable para lograr la distribución uniforme de principios activos potentes en dosis bajas”, y explica que se inicia con la mezcla entre el API y una cantidad igual de la mezcla de polvos hasta alcanzar uniformidad (mezcla A). Posteriormente se añade un segundo volumen de polvo igual a la mezcla que se obtuvo al inicio (mezcla A) y se mezcla. Por último las autoras aclaran que se debe continuar agregando de esta forma hasta la adición total del componente que se encuentra en mayor cantidad (Razuc et. al, 2019, p.14).

Adición alternada.

Por su parte, una adición alternada se realiza cuando es necesario mezclar cantidades relativamente iguales de dos o más componentes en polvo, es decir, cuando el principio activo se encuentra en altas proporciones con respecto a la totalidad de la mezcla. Razuc et. al, mencionan que se puede obtener una mezcla uniforme al adicionar y mezclar pequeñas porciones de cada componente y luego agregando cantidades pequeñas de cada uno en forma alternada (Razuc et. al, 2019, p.14). La adición alternada también puede realizarse añadiendo ambas partes de la mezcla al mismo tiempo y en su totalidad, sin necesidad de estar agregando pequeñas porciones de cada uno de ellos.

Tipos de mezcla según fuerza de cohesión.

Mezcla positiva.

Lozano define este tipo de mezclas como aquellas que “están compuestas por materiales como gases o líquidos miscibles que pueden mezclarse espontáneamente e irreversiblemente por difusión, y tienden a aproximarse a una mezcla perfecta”. La autora expone que en este tipo de mezclas las fuerzas de cohesión de los materiales son débiles, lo que significa que no es necesario una inversión energética adicional para llevar a cabo el proceso, siempre y cuando el tiempo disponible para ello sea ilimitado. En general, los materiales que se mezclan mediante un mezclado positivo no suelen presentar problemas durante la fabricación del producto (Lozano, Córdoba, y Córdoba, 2012, p.33) .

Mezcla negativa.

En la otra mano, una mezcla negativa es aquella en la que existen altas fuerzas de cohesión haciendo que los compuestos se separen, por lo que se requerirá mayor energía para conseguir la adecuada dispersión; Lozano coloca como ejemplo una suspensión, donde se produce una dispersión de sólidos en un líquido de baja viscosidad; o una emulsión, crema y/o suspensión viscosa, en la cual la tendencia de los compuestos es separarse lentamente. La misma autora recalca que este tipo de mezclas “generalmente, son más difíciles de producir y de mantener, por lo que requieren un mayor grado de mezclado que las mezclas positivas”. (Lozano, Córdoba, y Córdoba, 2012, p.33).

Mezcla neutra.

Por último, este tipo de mezcla es aquella que tiende a comportarse de manera estática, ya que sus compuestos “no tienen tendencia a mezclarse o disgregarse espontáneamente, siendo necesario un mayor esfuerzo para mezclarlos”. Además, la autora señala que durante el proceso de mezclado, el tipo de mezcla puede ir de un lado a otro, es decir, que se puede producir un cambio de mezcla negativa a neutra por un aumento de la viscosidad de la misma. Además, si el tamaño de la partícula, el grado de humedad o la tensión superficial cambia, el tipo de mezcla puede igualmente variar (Lozano, Córdoba, y Córdoba, 2012, p.33).

Tipos de mezcla según el orden de partículas.

Mezcla perfecta.

Visto desde otra perspectiva, las mezclas pueden categorizarse por el orden que toman las partículas de los componentes mezclados (polvo A y polvo B) una vez terminado el proceso. Es aquí donde entra el concepto de ‘mezcla perfecta’, la cual sucede cuando los polvos A y B poseen el mismo tamaño de partícula, densidad y forma, generando que cada partícula del polvo A se coloque al lado y de forma intercalada con las partículas del polvo B; Lozano explica que este tipo de mezcla no sucede en la práctica o sucede muy pocas veces, sucediendo cuando “una partícula se sitúa tan cerca como le es posible, y en contacto con la partícula adyacente del otro compuesto” (Lozano, Córdoba, y Córdoba, 2012, p.34).

Mezcla aleatoria.

A diferencia de la mezcla perfecta, este tipo se define como aquella que ofrece al finalizarse el proceso, la misma probabilidad de seleccionar un tipo específico de partícula (polvo A y polvo B) en cualquiera de las porciones o posiciones del mezclado, teniendo además la misma proporción de cada partícula en el total de la mezcla, es decir, si se selecciona una porción del resultado final de la mezcla, existirá un 25% de posibilidades de tomar dos partículas del polvo A, un 25% de posibilidades de tomar dos partículas del polvo B, y un 50% de posibilidades de tomar una partícula del polvo A junto a una partícula del polvo B, observándose que aunque los compuestos A y B no están perfectamente distribuidos, si se encuentran mezclados, y su porcentaje es similar. No está de más mencionar que para lograr este tipo de mezcla es necesario alcanzar el movimiento de partículas individuales (Lozano, Córdoba, y Córdoba, 2012, p.35).

Tipos de mezcla según el mecanismo de mezclado.

Mezcla de convección.

Este tipo de mezclas se realizan con cuchillas que se mueven a través del conglomerado de polvos, y hace referencia a la transferencia de grupos de partículas de un componente a zonas que se encontraban ocupadas por otros, es decir, cuando se generan transferencias de grupos grandes de partículas de una parte del lecho de polvo a otro. Sin embargo, el efecto esperado (mezcla aleatoria) no sucede si los grupos de partículas se mueven al mismo tiempo como una unidad. Según Lozano et. al, este tipo de mezclado es recomendado cuando se requiere mezclar sólidos con baja fuerza de cohesividad, ya que permite prevenir la segregación de componentes de la mezcla de forma eficaz (Lozano, Córdoba, y Córdoba, 2012, p.38).

Mezcla de cizallamiento.

Por su parte, la mezcla por corte o cizallamiento ocurre cuando una capa de material se mueve o fluye sobre otra capa, generando movimiento entre ellas a diferentes velocidades. Según Aulton y Taylor “esto ocurre cuando la separación de una aglomeración de polvos por mezcla convectiva crea un plano de cizallamiento o deslizamiento inestable, lo que hace que el lecho de polvo colapse”, los mismos autores también indican que “puede suceder en mezcladores de alto cizallamiento o volteo, donde la acción de dicho mezclador induce gradientes de velocidad dentro del lecho de polvo y por lo tanto, el corte de una capa sobre la otra” (Aulton y Taylor, 2018, p.179).

Mezcla por difusión.

Como se mencionó anteriormente, para lograr una verdadera mezcla aleatoria, se requiere del movimiento de partículas individuales, lo que sucede al aplicar este tipo de mezcla en el aglomerado de polvos, la cual se define como aquella que permite el movimiento de partículas por medio de la dilatación del lecho de polvo en movimiento, situación que se genera cuando por ejemplo en un mezclador giratorio o en un lecho fluído, las partículas de polvo se mueven por fuerzas gravitacionales o por movimiento forzado respectivamente, a través de espacios de aire que se forman entre ellas mismas (Aulton y Taylor, 2018, p.179). Los mismos autores indican que el proceso de mezclado, en general, depende del tipo de mezclador que se utilice, las condiciones del proceso de mezcla, las características de los polvos a mezclar y la fluidez de los mismos.

Escala de escrutinio.

Al finalizar el proceso de mezclado se obtiene un volumen alto de polvos que debe posteriormente separarse o dividirse en comprimidos o cápsulas (dosis individuales), con la necesidad de que cada una de estas dosis posea la concentración adecuada del principio activo, entrando en rigor la relación peso/volumen de la dosis individual también llamada ‘escala de escrutinio’. Este término hace referencia al “tamaño de muestreo a partir del cual una muestra homogénea se transforma en no satisfactoria debido a que se analiza un tamaño muy pequeño que se acerca a la escala de elementos individuales o de segregación mínima para sólidos” (Lozano, Córdoba, y Córdoba, 2012, p.35).

Granulación.

Generalmente, luego del proceso de mezclado y la verificación de sus controles de proceso, se recurre a la granulación, la cual se describe como la operación unitaria que se utiliza para aumentar el tamaño de partícula de la mezcla de polvos, es decir, que es la operación por la cual las partículas primarias de la mezcla se adhieren unas a otras, y así forman estructuras más grandes llamadas gránulos, los cuales luego de ser secados hasta niveles de humedad óptimos, son llevados a los tamaños de partícula necesarios para posteriormente pasar por una subetapa del mezclado con excipientes como lubricantes y deslizantes. La granulación además se realiza por motivos como: prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvos, mejorar el flujo y la compactación de la mezcla, ayudar a controlar la humedad del producto y facilitar su almacenamiento y transporte (Servicio Murciano de Salud, 2017, p.121).

Gránulo.

Como se mencionó anteriormente, los gránulos son el resultado de la adherencia entre partículas de la mezcla de polvo. Aulton y Taylor explican de una forma más completa que “los gránulos son agregados sólidos de partículas de polvo más pequeñas, es decir, partículas individuales que se producen para que se adhieran y formen entidades más grandes con propiedades mecánicas adecuadas en términos de robustez y friabilidad, pero que sean capaces de deformarse y unirse durante la compresión” (2018, p.477). Los mismos autores explican que los gránulos farmacéuticos tienen generalmente un tamaño entre 0,2 y 0,4 milímetros cuando son un producto intermedio para la formación de comprimidos, sin embargo, suelen ser más grandes cuando estos se preparan para su uso como forma galénica per se (1-4 mm) (Aulton y Taylor, 2018, p.477).

Etapas del mecanismo de granulación.

Nucleación y transición.

Al inicio de la granulación es cuando aparece la nucleación, la cual se define como el momento en el que las partículas de la mezcla de polvos se ponen en contacto entre ellas, por medio de movimientos de agitación que generan las interacciones de adhesión, que a su vez dan paso a la formación de pequeños núcleos. Por otro lado, la transición es la etapa que sucede cuando por medio de los mismos movimientos de agitación, a los núcleos ya formados se les unen nuevas partículas que dan paso a gránulos de tamaño cada vez mayor, los cuales generalmente se encuentran entre los 0.2 y los 0.5 milímetros, medida idónea para desarrollar cápsulas o comprimidos (Servicio Murciano de Salud, 2017, p.121).

Crecimiento de la bola.

Esta etapa se puede dar por 4 mecanismos diferentes, y se genera cuando la agitación continúa durante periodos más largos, los cuales permiten el crecimiento aun mayor de los gránulos formados. Estos 4 mecanismos son la coalescencia, que consiste en la unión de dos o más gránulos para formar uno más grande; la rotura, que consiste en el rompimiento de gránulos ya formados (por influencia de la agitación), los cuales liberan material que se unirá de nuevo a otros gránulos; la transferencia por erosión, que se da cuando la agitación aumenta el roce entre gránulos generando una transferencia de materia entre ellos, con la consecuencia de que unos aumentarán de tamaño y otros disminuirán el suyo; y la laminación, que se refiere a la adición de un segundo excipiente que rodea al núcleo formado inicialmente creando una lámina en el exterior del mismo (Servicio Murciano de Salud, 2017, p.122).

Tipos o vías de granulación.

Granulación por vía seca.

Este tipo de granulación utiliza presiones altas para poder alcanzar la agregación o adherencia entre partículas, y se lleva a cabo en una prensa de tableteo de alta presión, por medio de una doble compresión en la que se produce un fragmento grande llamado tableton; o por medio de una compactación por rodillo, la cual permite la introducción del producto entre dos rodillos que lo prensan hasta generar una lámina. Ambos casos dan como resultado un producto que se fragmenta por medio de molienda, para luego tamizarlo y separar el tamaño de partícula deseado. Posteriormente podría reutilizarse el polvo más fino para repetir el proceso y así evitar desperdicios del producto (Servicio Murciano de Salud, 2017, p.122).

Granulación por vía húmeda.

Esta otra forma de alcanzar la granulación implica el amasado de la mezcla de polvos usando un líquido de granulación (generalmente agua), el cual no debe ser tóxico y a su vez, debe ser volátil para que pueda eliminarse durante el secado. Al utilizar agua se alcanza una mayor protección contra la inflamabilidad, así como mayor razón económica y ecológica, no obstante, posee ciertos inconvenientes en temas de estabilidad del producto, ya que podría provocar hidrólisis en los materiales, o una sobreexposición al calor debida al tiempo que tarda para ser secado en comparación con otros solventes orgánicos, por su parte, estos últimos se usan cuando los fármacos son sensibles al agua, cuando se necesita una alternativa a la granulación seca, o cuando se necesita de un tiempo de secado considerablemente corto (Servicio Murciano de Salud, 2017, p.122).

Secado.

Una vez que se lleva a cabo la granulación por vía húmeda, se debe retirar o extraer el solvente utilizado por medio del secado, para así poder obtener un conjunto de gránulos con porcentajes de humedad óptimos. Esta operación unitaria se define como el proceso en donde se realiza una transferencia de vapor desde la superficie de los gránulos húmedos al fluido gaseoso que lo rodea, explicándose como un proceso de equilibrio en el que hay transferencia de agua y calor, el cual se realiza en productos farmacéuticos por medio de diferentes sistemas de lecho estático o discontinuo (bandejas y túneles de desecación), o también por medio de sistemas dinámicos (turbo-secaderos, cilindros de desecación, lecho fluido y/o nebulización) que aplican corrientes de aire caliente y/o microondas (Hernández, Porras, Moreno, y Zaragoza, 2010, p.105).

Secado por lecho fluido.

Este tipo de secado es un excelente método para obtener un buen contacto entre el aire de secado caliente y las partículas húmedas granuladas, en el que se producen condiciones de gran turbulencia debido a la fluidización, la cual da paso a altas velocidades de transferencia de calor y masa, y con ello, un secado rápido y eficiente de los gránulos. Este proceso de fluidización permite aumentar la eficiencia de la transferencia de calor y la eliminación de vapor en comparación con otros métodos como los utilizados por los secadores de bandeja estáticos, además ofrece otras ventajas como un menor tiempo para lograr el proceso de secado (lo que genera un ahorro energético y económico), menor riesgo de degradación en materiales termolábiles, menor riesgo de agregación al estar separados los gránulos en el proceso, entre otras (Aulton y Taylor, 2018, p.504).

Molienda.

Esta operación unitaria se utiliza generalmente después del secado de los gránulos para poder obtener un tamaño de partícula adecuado para la compresión del producto. La molienda en sí hace referencia al proceso en el cual hay un desgaste mecánico para disminuir el tamaño de partícula, aumentar el área de superficie, mejorar la biodisponibilidad, mejorar la eficiencia de la mezcla, facilitar la formulación del polvo en varias formas de dosificación y mejorar la solubilidad de los gránulos o de los materiales en sí. En el proceso se utilizan diferentes equipos que realizan operaciones como cortar, picar, triturar y moler, los cuales se determinan según las propiedades del polvo sólido, como el tamaño de partícula inicial y el que se quiere alcanzar (Felton, 2013, p.426).

La misma autora indica que en la mayoría de los casos, los polvos al inicio tienen un tamaño de partícula relativamente grande, lo que provoca que se tenga que recurrir a la trituración o molienda antes del proceso de mezclado; para ello se debe tomar en cuenta la energía mecánica que se va utilizar, con el fin de que no haya una deformación elástica o plástica de las partículas, deformación en piezas del equipo, fricción entre partículas o entre estas y las paredes del equipo, calor, sonido y vibración (Felton, 2013, p.426). De forma similar, Parikh explica que si los materiales son quebradizos, el método de fractura funcionará al hacerlos ceder, sin embargo, no sería así en caso de que el material sea plástico; y menciona que “para cualquier partícula existe la energía mínima requerida para fracturarla, siendo esta en los molinos más eficientes, menor del 1-2% del aporte de energía para fracturar partículas y crear nuevas superficies” (Parikh, 2021, p.596).

Mecanismos para reducir el tamaño de partícula.

Existen además diferentes mecanismos por los cuales se da la ruptura, sucediendo la mayoría de las veces en el punto o puntos más débiles del gránulo, es decir, en la interfaz creada entre el aglutinante y la partícula, en el puente formado por el aglutinante entre las partículas individuales del ingrediente que se granula, en defectos que se produzcan en las partículas de ingredientes individuales dentro del gránulo, o una combinación de los 4 factores. Es importante entender que la eficiencia de la molienda depende del material, de la naturaleza de la fuerza aplicada y de su magnitud, así como que los gránulos responderán como un material plástico a una fuerza lenta y como un material quebradizo a un impacto rápido (Parikh, 2021, p.597)

Tipos de molienda según el tipo de fuerza aplicada.

Un gránulo una vez formado y seco presenta una resistencia dependiente de enlaces fuertes formados por la fusión y recristalización de partículas, el material base utilizado, el tipo y la cantidad de agentes granulantes utilizados y el equipo encargado del proceso, por ello la fuerza aplicada elegida para moler o triturar el gránulo dependerá de todo esto y del tamaño de partícula que se quiera obtener, siendo generalmente utilizadas la fuerza de corte o cizalla, la fuerza de aplastamiento o compresión, la fuerza de impacto o de colisión directa a altas velocidades, y la fuerza de tensión, siendo esta última la que trabaja alargando una partícula hasta su separación (Parikh, 2021, p.597).

Molino de martillo.

Este tipo de molinos es uno de los que se utilizan más en la industria farmacéutica debido a su versatilidad, siendo su característica el generar un impacto de alta velocidad entre los martillos de movimiento montados en un rotor y las partículas de polvo, produciendo una amplia gama de tamaños de partículas (incluso hasta un tamaño de tipo micrométrico) pero con la desventaja de generar partículas más afiladas y con una forma más irregular que la producida por métodos de compresión; teniendo que controlarse el grado de reducción del tamaño de las partículas por medio de la fuerza impartida por los martillos y la apertura y forma de la malla del molino (Parikh, 2021, p.602).

Molino de cribado cónico.

Por otro lado, este tipo de molinos son eficaces para realizar moliendas en seco y en húmedo (materiales semiduros), ya que constan de una cámara de trituración con un impulsor que gira a velocidad variable, provocando una compresión o fuerzas de corte dentro de una malla en forma de cono; impartándole un patrón de flujo de tipo vórtice al material colocado en el compartimiento o tolva de alimentación, para que por medio de aceleración centrífuga se fuerce su trayectoria en espiral hasta la superficie de la malla cónica, provocando así, que el material sufra la reducción en su tamaño de partícula y se mezcla conforme sucede la molienda, haciendo con ello que este equipo sea más deseable en comparación con otros (Parikh, 2021, p.604).

Molino húmedo.

Los molinos húmedos son otro tipo de equipos utilizados para lograr la molienda de gránulos, sin embargo, en este caso no es necesario que los materiales hayan pasado previamente por un proceso de secado. Estos equipos se utilizan cuando existen situaciones como la necesidad de aumentar el área de superficie para obtener con ello, un secado más efectivo, para mejorar la uniformidad del tamaño de las partículas, mejorar la formación de los gránulos, evitar que partículas grandes se conviertan en polvo fino durante la molienda en seco, y para mezclar los ingredientes durante el proceso de la molienda. Además, para este tipo de equipo es necesario que los mezcladores sean de bajo cizallamiento, como los mezcladores planetarios, mezcladores sigma o mezcladores de cinta (Parikh, 2021, p.605).

Lubricación.

Esta operación es realmente considerada una subetapa de la mezcla, ya que es el proceso por el que se le agregan los lubricantes y deslizantes a los gránulos secos y con el tamaño de partícula deseado, para mezclar por un tiempo relativamente corto, y proceder a la compresión de las tabletas. Así lo indica Parikh, al mencionar que “una vez que la granulación se seca, generalmente es necesario dimensionarla, por medio de la mezcla con cualquier excipiente restante (generalmente, un lubricante o aromatizante)” (2021, p.389). Por otro lado, el mecanismo per se, se explica por medio de la formación de depósitos de lubricante en las partículas grandes, lo que reduce las fuerzas de fricción y/o cohesión entre ellas, ligándolo directamente a diferentes afectaciones en la densidad, humectabilidad y compactibilidad, así como la resistencia a la tracción y la liberación del fármaco in vitro (Wang, Osorio, Li y Muzzio, 2017, p.332).

Compresión.

Una vez se obtenga el gránulo del tamaño de partícula deseado y lubricado, se lleva a cabo el proceso de compresión, el cual consiste en la aplicación de una fuerza que compacta al polvo por medio de varios mecanismos que producirán como consecuencia un comprimido o tableta. Dentro de las etapas de esta operación unitaria, se encuentran la compresión inicial para acercar las partículas entre sí, seguida de una fase en la que las partículas muy compactas ya no reducen más el volumen entre ellas por simple movimiento, dando lugar a una formación compacta, en lugar de una compresión reversible de la masa. El comprimido entonces contará con la formación de uniones entre sus partículas, mientras que el grado de reducción de volumen durante el proceso estará relacionado con una serie de diferentes factores (Celik, 2011, p.1)

Es esta interacción entre las partículas y la zona superficial donde se genera, el área de superficie que se considera involucrada y efectiva en dicha interacción, sin embargo, se verá alterada por la fragilidad que conlleva a la fractura, así como por el flujo del polvo, y al mismo tiempo estará influenciada por factores como el tamaño de partícula, la forma de la partícula y la energía de superficie de las partículas de los materiales en la mezcla (Celik, 2011, p.2). Además, el mismo autor menciona que es necesario entender el hecho de que la relación entre las propiedades de los materiales y el proceso en sí es uno de los factores más importante en el enfoque de Calidad por Diseño (Quality by Design).

Desarrollo Farmacéutico

Una vez que se tiene información sobre el objetivo del medicamento, sus componentes y sus tipos según formas farmacéuticas, vías de administración y demás características, se debe comprender el término ‘desarrollo farmacéutico’, el cual según las guías ICH Q8 puede variar en términos de estrategias y enfoques, pudiendo tener estos últimos carácter empírico, sistemático o una combinación de ambos, siendo los sistemáticos (Calidad por Diseño), aquellos que incluyen por ejemplo, los conocimientos previos aplicados en la pre-formulación, los resultados de estudios que utilizan el Diseño de Experimentos, el uso de gestión de riesgos de calidad y el uso de la gestión del conocimiento a lo largo del ciclo de vida del producto (2017, p.12).

Las mismas guías indican que el desarrollo farmacéutico debe incluir como mínimo el perfil de calidad objetivo del producto (QTTP por sus siglas en inglés) pensado en función de la calidad, seguridad y eficacia del mismo, teniendo en cuenta, factores como la vía de administración, la forma de dosificación, la biodisponibilidad, la concentración y la estabilidad del medicamento; los atributos críticos de la calidad (CQA por sus siglas en inglés) del medicamento con la función de conocer, estudiar y controlar las características que tengan un impacto en la calidad del producto final; determinar los atributos de calidad críticos de las materias primas (CMA por sus siglas en inglés), así como seleccionar el tipo y la cantidad de excipientes para administrar el producto farmacéutico de la calidad deseada; seleccionar un proceso de fabricación apropiado; y definición de una estrategia de control (ICH guideline Q8 R2 on pharmaceutical development, 2017, p.13).

Pre-Formulación

La pre-formulación de un medicamento es según Chaurasia un grupo de estudios que se centran en las propiedades fisicoquímicas de un nuevo candidato a fármaco que podrían afectar el rendimiento del medicamento y el desarrollo de la forma farmacéutica deseada. El autor menciona también que estos estudios proporcionan información importante para el diseño de la formulación o para respaldar la necesidad de modificarla, y determina que las propiedades físico-químicas estudiadas proveen la información para luego realizar posibles combinaciones entre principios activos y excipientes sin que haya incompatibilidades obvias o respaldadas por teoría ya existente, con el objetivo de obtener a futuro un medicamento estable, efectivo y seguro (Chaurasia G., 2016, p.2313).

De forma similar Halbert menciona que la pre-formulación es la etapa inicial de la conversión de una molécula en fármaco, en la que se estudian diferentes propiedades químicas, físicas y biológicas que resultan tener una gran importancia en el producto final. Además, el autor indica que los estudios generalmente se realizan sobre pequeñas cantidades experimentales de material hasta alcanzar resultados aceptables para posteriormente continuar con el desarrollo del fármaco, y aclara que el objetivo de esta etapa del desarrollo de medicamentos es proporcionar información farmacéutica clave para tomar decisiones sobre el progreso, y en última instancia, llegar a estudios de formulación para el producto final, el cual se podrá colocar en el mercado (Brenner y Stevens, 2019, p.327).

Los mismos autores explican que la información requerida durante la pre-formulación estará influenciada por el producto final, la vía de administración deseada y el plan de desarrollo de la empresa, y recalcan la diferencia entre productores de medicamentos no innovadores y productores de innovadores, especificando que el primero solamente necesitará cubrir aspectos importantes para el tipo de producto en particular, mientras que el segundo tendrá que cubrir más aspectos, por ejemplo, para una tableta de un medicamento innovador se demandarán estudios in vivo (en humanos) que determinen la biodisponibilidad del principio activo, y para esto será necesario que exista una formulación intravenosa como referencia (Brenner y Stevens, 2019, p.327).

Por último, Halbert explica que al constituir la base de la farmacología posterior e influir en la farmacología preclínica, los estudios de pre-formulación deben ser integrales y no pasar por alto características importantes del producto y los materiales, para así evitar la eliminación del producto una vez esté en el mercado, la pérdida de sumas de dinero importantes y la propuesta efectiva que resuelva el problema (Brenner y Stevens, 2019, p.328). Por todo lo anterior es que estos estudios, aunque puedan realizarse por medio de diferentes enfoques metodológicos, como el método de ‘prueba y error’, deberían llevarse a cabo por vías más adecuadas, que prevean los riesgos desde antes de que sucedan para que se puedan evitar en el momento de llevar los estudios de pre-formulación a la etapa de producción del medicamento.

Calidad por Diseño (Quality by Design)

Para entender el método de Calidad por Diseño (QbD por sus siglas en inglés), primero es importante entender qué es calidad per se. Sobre este tema nos remontamos a los inicios de los 90's, donde Juran menciona que “a los ojos de los clientes, cuanto mejores sean las características del producto, mayor será la calidad, y a los ojos de los clientes, cuanto menor sea el número de deficiencias, mejor será la calidad” (Juran J., 1992, p.8-9). Este autor, considerado como el pionero de la Calidad por Diseño, menciona también que una calidad superior suele costar más, ya que de forma global el término calidad se asocia con la reducción de las tasas de error, del reproceso, del desperdicio, de las fallas de proceso, de la insatisfacción de los clientes y del tiempo para poner nuevos productos en el mercado, así como con el aumento del rendimiento.

Una vez entendido el término calidad, se puede entender el enfoque de Calidad por Diseño, el cual Weinberg define como “un acercamiento sistemático al desarrollo farmacéutico, que parte de objetivos predefinidos, haciendo énfasis en el conocimiento del producto y en la comprensión y el control de los procesos, fundamentándose en el empleo de ciencia verificable y en la toma de decisiones en función de la gestión del riesgo en calidad”. El mismo autor explica que de esta forma “se fortalece el aseguramiento de la calidad, al no limitarlo a la ausencia de desviaciones sino a una práctica que reduce integralmente el potencial de ocurrencia de las no conformidades sobre la base del conocimiento de las variables del producto y de su proceso productivo” (García O., Vallejo B. y Mora E., 2014, p.69).

Análogamente las guías ICH Q8 mencionan que el objetivo de la Calidad por Diseño en el desarrollo farmacéutico es “diseñar un producto de calidad y su proceso de fabricación para entregar consistentemente el rendimiento previsto del producto”. Además, en la misma guía se menciona que “la información y los conocimientos adquiridos a partir de los estudios de desarrollo farmacéutico y la experiencia en fabricación proporcionan comprensión para apoyar el establecimiento del espacio de diseño, especificaciones y control sobre la manufactura, convirtiéndose en la base para gestionar los riesgos de calidad, ya que la calidad no se puede probar en productos; sino que debe ser construida por diseño” (ICH guideline Q8 R2 on pharmaceutical development, 2017, p.8).

Las mismas guías aclaran que un enfoque mejorado de Calidad por Diseño (QbD) debe contar con una evaluación de la formulación y el proceso de fabricación, que incluya la identificación (por medio de la experimentación, el conocimiento previo y la evaluación) de los atributos de los materiales, los parámetros críticos del proceso que puedan tener repercusiones directas sobre el perfil de calidad objetivo del producto; así como usar una adecuada gestión de riesgos de calidad para establecer una estrategia de control que los mitigue y con ello, poder incluir propuestas para un espacio de diseño adecuado (ICH guideline Q8 R2 on pharmaceutical development, 2017, p.12).

Perfil de Calidad Objetivo del Producto

Este perfil es el que se proyecta alcanzar para el producto a desarrollar una vez diseñada la calidad del mismo, es decir, el objetivo que se quiere alcanzar en cuanto a calidad del producto se refiere. Según la guía ICH Q8, “las consideraciones para este perfil podrían incluir: el uso previsto en el entorno clínico, la vía de administración, la forma de dosificación y la forma de administración; también la concentración de dosis; el sistema de cierre del envase; los atributos que afectan las características farmacocinéticas (como la velocidad de liberación); y los criterios o atributos de calidad del producto farmacéutico apropiados para el producto comercializado previsto (por ejemplo, la disolución, la pureza y la estabilidad del medicamento), todo esto con la finalidad de asegurar un producto farmacéutico eficaz y seguro (2017, p.13).

Eficacia y Seguridad de los Medicamentos

La eficacia y seguridad de los medicamentos son las principales características y los puntos más importantes a la hora de producirlos. La eficacia por un lado, hace referencia al efecto del fármaco como tal (por ejemplo, reducir la hipertensión arterial), y se puede evaluar con exactitud y precisión sólo en las condiciones adecuadas, en donde los pacientes se seleccionan por criterios correctos, para que se les administre el medicamento bajo supervisión de expertos y dentro del contexto de un ensayo clínico controlado. La seguridad por otro lado, hace referencia a los efectos adversos que cause el medicamento durante una administración correcta, es decir, que si la administración (en la cantidad y vía de administración correcta según el fabricante), le provoca al paciente malestares graves, problemas adversos y/o intoxicaciones se considera poco seguro, ya que lejos de aliviar o mejorar el problema, está provocando uno nuevo (Lynch, 2021, párr.1).

Efectos adversos.

Una vez mencionado lo anterior, se puede entender que un medicamento es más seguro que otro equivalente cuando genera menos efectos adversos en cantidad y/o en intensidad, siendo estos todos los que le provoquen al paciente malestar, discapacidad y/o muerte a corto, mediano o largo plazo. Lynch menciona que, aunque se han realizado ensayos clínicos que han sido minuciosamente diseñados para comprobar la eficacia del medicamento, todavía existen dificultades para identificar los efectos adversos, en casos donde el tiempo necesario para desarrollarlos es más largo que el tiempo necesario para que se produzca el efecto terapéutico; o si el efecto adverso es raro y aparece solamente algunas veces o en dependencia de dosis altas (Lynch, 2021, párr.6)

Índice terapéutico.

Como se mencionó en el párrafo anterior, una de las razones de que aparezcan efectos adversos es la sobredosificación o uso de dosis peligrosas en el paciente, por ello, es que uno de los principales objetivos del desarrollo de medicamentos es tener presente el índice terapéutico del fármaco como tal, el cual se define como la ventana o espacio que hay entre las concentraciones mínima eficaz y la máxima tóxica del fármaco. Su importancia radica en que algunas situaciones que muchas veces se consideran insignificantes como las interacciones alimento-fármaco, las interacciones fármaco-fármaco o los errores no graves en la dosificación; se volverían críticas y tendrían efectos perjudiciales en la salud del consumidor si el índice terapéutico del medicamento es estrecho (Lynch, 2021, párr.11).

Atributos Críticos de la Calidad

Un atributo crítico de la calidad es según las guías ICH, toda característica física, química o microbiológica que al estar fuera de límites o rangos apropiados para asegurar la calidad deseada del producto farmacéutico, atentaría contra ella. También en la misma guía se aclara que los atributos críticos de la calidad (CQA por sus siglas en inglés), se asocian con la sustancia farmacéutica, los excipientes, los productos o materiales intermedios, y el producto farmacéutico, siendo generalmente los que se tienen un efecto sobre la dureza, la potencia, la liberación del fármaco y la estabilidad del producto. (ICH guideline Q8 R2 on pharmaceutical development, 2017, p.18).

De forma similar, si se habla sobre los atributos críticos de la calidad de los principios activos, las materias primas y los productos intermedios, se pueden incluir propiedades como la distribución del tamaño de partícula o la densidad aparente, las cuales afectan a los atributos críticos de la calidad del producto farmacéutico final. Por último, las guías ICH también mencionan que los atributos críticos de la calidad que derivan del perfil de calidad objetivo del producto y/o del conocimiento previo de los formuladores, se utilizan como guía del desarrollo del producto y del proceso en sí, siendo priorizados e identificados por medio de la gestión de riesgos de calidad con el objetivo de evaluar hasta qué punto impactan en la calidad del producto final en caso de sufrir variaciones (ICH guideline Q8 R2 on pharmaceutical development, 2017, p.18).

La Farmacopea de los Estados Unidos de América agrega en referencia a esta variabilidad, la necesidad de investigar su fuente y de tratar de reducirla si fuera posible, explicando que las dos causas más importantes se asocian con la formulación en sí (fármacos, excipientes o procesos de fabricación, entre otros), y con artefactos que a su vez se relacionan con el procedimiento de prueba (por ejemplo, tabletas que se adhieren a la pared del equipo). También se externa en la misma fuente bibliográfica, la importancia de la observación visual a la hora de comprender la fuente de variabilidad y sus causas, las cuales pueden encontrarse, tanto en la formulación como en el proceso de fabricación, por ejemplo la falta de uniformidad de contenido, las inconsistencias en el proceso, interacciones o interferencias con el excipiente y el cambio de textura de la forma farmacéutica en función de su estabilidad (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1186).

Espacio de Diseño

Según las guías ICH, el espacio de diseño es “la combinación e interacción multidimensional de variables de entrada (por ejemplo, los atributos de material) y parámetros de proceso que se ha demostrado que brindan garantía de calidad” (ICH guideline Q8 R2 on pharmaceutical development, 2017, p.10). En la misma guía se agrega que este espacio es propuesto por el solicitante, el cual puede desarrollar espacios de diseño independientes para cada operación unitaria o para varias de ellas en conjunto con la finalidad de dar como resultado un producto que cumpla con la calidad definida (ICH guideline Q8 R2 on pharmaceutical development, 2017, p.10).

Variables de Entrada y Salida

Las variables son todos aquellos parámetros que durante el proceso de fabricación y desarrollo farmacéutico se van a medir, controlar y/o estudiar. Según García, Vallejo y Mora, los espacios de diseño son eficientes cuando se han estudiado las variables de entrada (variables de operación y control del proceso), y la relación con las variables de salida (características de calidad en las que se reflejan los resultados obtenidos) que demuestran alcanzar el perfil de calidad objetivo del producto. Los autores mencionan que según la ICH la variación que se permite para las variables de entrada garantizando el cumplimiento de las especificaciones establecidas para las variables de salida, se logra “por medio de la exploración y de toda la información preexistente, acerca de la respuesta de un proceso o material frente al cambio de las variables de un sistema” (2014, p.73).

Atributos Críticos del Material

Como se mencionó anteriormente, para diseñar la calidad de un producto por medio del enfoque de Calidad por Diseño, es necesario tomar en cuenta aspectos como los parámetros críticos del proceso y los atributos críticos de los materiales a utilizar en la formulación, los cuales tendrán un efecto directo sobre los atributos críticos de la calidad del producto o medicamento. Estos atributos de las materias primas considerados como críticos, son todas aquellas características o propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas de los materiales de entrada que deben estar dentro de límites o rangos específicos según referencias tomadas a partir de entes internacionales, para así asegurar la calidad de salida deseada (Roshini y Yamini, 2019).

TBMED en su sitio web agrega que un material utilizado en un proceso industrial es sinónimo de materia prima, materias primas, reactivos, solventes, coadyuvantes de proceso e intermedios, entre otros, y deja claro que un atributo considerado como crítico en un material es toda característica que fuera de los límites de control afecta directamente la calidad del producto que se desarrolle (TBMED, 2020). La Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) por su parte, menciona que el éxito a la hora de fabricar un producto robusto proviene del uso de excipientes y procesos bien definidos, que además entreguen de forma constante un producto de calidad (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1062).

En este mismo documento, se recalca por ende, la importancia de identificar y controlar las propiedades de los ingredientes, para el aseguramiento de que cada uno de los excipientes utilizados desempeñe la función para la cual fue seleccionado; y se explica de forma similar a los anteriores autores, que un atributo crítico del material debe estar dentro de un límite o intervalo apropiado para asegurar el cumplimiento de los atributos críticos de la calidad de los medicamentos, no solamente después de su producción inmediata, sino durante todo su ciclo de vida. Asimismo, la USP exterioriza que la mayoría de los atributos críticos de los materiales, se convierten en pruebas de una monografía oficial (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1062).

Por último, es importante comprender que la identificación de los atributos críticos de los materiales necesitan de una comprensión clara y bien estudiada de los atributos críticos de la calidad del medicamento, de los procesos de fabricación, y de las propiedades de cada ingrediente como tal; y además, que la variabilidad en los materiales puede generar también diferencias o afectaciones en el producto final y su calidad, por lo que los fabricantes deben prever dicha variabilidad entre los lotes de cada material y entre los proveedores del mismo, contando con medidas de control apropiadas y validadas que aseguren el cumplimiento de los atributos críticos de los materiales, demostrando que estos se mantienen dentro de los límites requeridos (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1062).

Especificaciones Técnicas de los Materiales

Debido a lo antes indicado, los materiales por sí solos deben contar con especificaciones técnicas determinadas por entes regulatorios especializados en la fabricación y formulación de medicamentos, que aseguren su calidad y su correcto estado físico y químico previo a su uso en la fabricación del medicamento. Estas especificaciones son, según la Real Academia Española, aquellos documentos en los que se prescriben los requisitos técnicos que debe reunir un producto, proceso, servicio, material o sistema, que tengan que ver con los niveles de calidad o las propiedades de su uso, su seguridad, dimensiones, símbolos, pruebas y métodos de prueba, en otras palabras, cada una de las características exigidas a un producto por parte de una norma técnica (Real Academia Española, 2020, párr.1).

Dentro de las especificaciones técnicas de los materiales utilizados en esta investigación se encuentran: el estado del material de empaque, el cual además de estar correctamente rotulado e identificado, no debe presentar daños o alteraciones de ningún tipo para así asegurar la calidad del producto, protegiéndolo de la luz, evitando que haya contacto con el exterior y brindando la resistencia necesaria para que en caso de existir una ruptura, el producto no se exponga; el estado general del producto, que hace referencia a la no evidencia de contaminación, alteraciones, descomposición (visible), olores irregulares o partículas extrañas; los códigos internos correctos, que deben estar en el rotulado y coincidir con lo indicado por el fabricante, además del certificado de análisis y la etiqueta de identificación interna; y el aspecto del recipiente, el cual debe notarse limpio y libre de contaminantes.

Por su parte, la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), indica dentro de las especificaciones técnicas para los productos que en ella se encuentran, las características organolépticas del producto, que son aquellas referentes a la descripción (olor, aspecto, color y/o sabor); la solubilidad del producto en diferentes solventes como agua y/o alcohol; la identificación del material para asegurar que el producto deseado fue el que se adquirió, la pérdida por secado para poder identificar la cantidad de agua en los productos; y el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras, que son estudios que determinan si hay presencia de dichos microorganismos, y en caso de haberlo, la cantidad de los mismos (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.2092).

Descripción.

Según la USP, las características a nivel de olor, sabor, color y aspecto no están destinadas para su aplicación como pruebas de identificación o contenido de sustancias, sin embargo, puede recurrirse a ellas para ayudar a identificar los materiales, por lo que se utilizan como parte de las especificaciones técnicas de los mismos. Sin embargo, se debe tener mucho cuidado al verificar el sabor y el olor, debido a que por la naturaleza peligrosa de muchas sustancias y excipientes, estas acciones podrían ser perjudiciales para la salud, por ejemplo, al determinar el olor de una sustancia volátil, este podría ser agradable (aceite de menta), pero también existe la posibilidad de que sea desagradable (dióxido de azufre) o potencialmente peligroso ante la exposición prolongada (alquitrán de huifa) (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.2093).

Solubilidad.

La solubilidad de un material o excipiente hace referencia a la cantidad de dicho material o excipiente que puede disolverse en un solvente hasta alcanzar un equilibrio entre el soluto en solución y el exceso (no disuelto) (Aulton y Taylor, 2018, p.19). En la USP se muestra como un valor aproximado de una sustancia que se disuelve en cierto soluto, o más bien, como las partes de solvente requeridas para disolver una parte de soluto. La sustancia se describe entonces como muy soluble si se necesita menos de 1 parte de solvente por cada parte de soluto, fácilmente soluble si se necesitan de 1 a 10 partes, soluble cuando son necesarias de 10 a 30 partes, moderadamente soluble si son requeridas de 30 a 100 partes, poco soluble cuando el mismo rango va de 100 a 1000, muy poco soluble de 1000 a 10000; y como insoluble cuando se necesitan más de 10000 partes de solvente por cada parte de soluto (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.6).

Certificado de análisis.

En la USP se menciona la ‘Guía para el Certificado de Análisis de Excipientes Farmacéuticos a Granel’, como el documento internacional guía a la hora de preparar y usar adecuadamente un Certificado de Análisis (COA), para todos los excipientes farmacéuticos a granel destinados a ser utilizados en medicamentos para uso humano, para uso veterinario y productos biológicos; siendo este documento preparado y emitido por el proveedor, quien asegura que sus materiales fueron fabricados, procesados, envasados y conservados según lo estipulado por las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). El usuario del excipiente es quien recibe el COA, el cual debe ser claro y exacto para lotes específicos destinados a ser utilizados en la industria farmacéutica (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1136).

Asimismo, si en el COA se han proporcionado las garantías de cumplimiento adecuadas, no será necesario que el usuario realice el análisis de todos los parámetros de especificación, no obstante, si esta información no se encuentra en el COA, el usuario del material deberá efectuar pruebas de identificación adecuadas en cada lote recibido antes de autorizar su uso en la fabricación del medicamento. De la misma forma, los usuarios antes de utilizar los materiales deben conocer los sistemas de control del proveedor y su cumplimiento con las BPM, a través de auditorías apropiadas o de la calificación del proveedor, ya que es responsabilidad de quien usará el material, el verificar los datos analíticos contenidos en el COA considerados esenciales o críticos durante el desarrollo del medicamento (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1136).

Una vez comprendida la importancia del certificado de análisis de un excipiente, se debe verificar que aspectos como el origen e identidad del excipiente, el fabricante, el lugar de fabricación, la identidad del excipiente (nombre farmacopeico y comercial, el grado del material y las denominaciones farmacopeicas aplicables), el número de lote, fecha de fabricación, fecha de caducidad, fecha recomendada de reevaluación, el código del material y la información relacionada al mismo se incluyan; así como los resultados reales de las pruebas que sean pertinentes a la cantidad del material cubierto en el COA, con el nombre de la prueba, el resultado, los criterios de aceptación o especificaciones y una referencia al método de prueba utilizado, entre otros (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1137).

Requisitos de envasado y almacenamiento.

Como se mencionó anteriormente, una de las especificaciones técnicas de los materiales es que el material de empaque en el que el proveedor entrega la materia prima, debe cumplir con ciertas características que aseguren la calidad del excipiente. La USP define el sistema de envase como “el conjunto de los componentes del envase que contienen y protegen al material, incluyendo los componentes del envase primario y secundario, y manifiesta que un envase primario es aquel que contiene y está en contacto directo con el ingrediente farmacéutico, siendo sus componentes todos aquellos que se encuentren en contacto directo con el artículo, teniendo la obligación de no interactuar física o químicamente con este, para evitar fallas en el cumplimiento de los requisitos de seguridad, identidad, contenido, calidad o pureza de dichos artículos (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.477).

Por otro lado, en el mismo documento se aclara que los componentes del envase secundario son aquellos que no están en contacto, ni podrán entrar en contacto directo con el artículo, pero que otorgan protección extra al producto. También es necesario comprender que para los API, el envase de elección debe ser de carácter impermeable, bien cerrado, y resistente a la luz de ser necesario; mientras que para los excipientes, el envase adecuado se reporta únicamente como aquel que se encuentre bien cerrado, debido a que por los altos volúmenes que se manejan de excipientes, los envases pueden ir desde un tambor hasta vagones cisterna. Asimismo, para ambos materiales se deben proporcionar envases que los protejan de la humedad, congelación y calor excesivo durante su transporte y distribución (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.477).

Pruebas microbiológicas.

Estas pruebas contenidas y especificadas en la USP, permiten determinar si los materiales o medicamentos, poseen presencia, ausencia o presencia limitada de microorganismos específicos que puedan ser detectados como *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium spp.*, o *Candida albicans*, entre otros. Las pruebas, además fueron diseñadas con el fin de determinar si una sustancia o preparación cumple con las especificaciones establecidas de calidad microbiológica (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.122). Por otro lado, el recuento total de microorganismos aerobios (RTMA) y el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL) se utilizan para detectar colonias de hongos y/o de bacterias (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.122).

Impurezas comunes.

Las impurezas comunes por su parte, se definen como aquellas especies en fármacos y/o productos farmacéuticos que no poseen una actividad biológica indeseable significativa en las cantidades presentes, siendo estas obtenidas a partir de la síntesis, preparación o degradación de los artículos per se. Sin embargo, en algunas ocasiones, se pueden detectar impurezas que representan un riesgo potencial para la salud, por lo que muchas veces se vuelve necesario realizar evaluaciones diferentes que garanticen que las impurezas detectadas cumplen con los requisitos establecidos por entes internacionales, en este caso, por la Farmacopea de los Estados Unidos de América (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.331).

Parámetros Críticos del Proceso

Por otro lado, un parámetro crítico del proceso de producción o formulación es según la ICH Q8 aquel “cuya variabilidad tiene un impacto en un atributo crítico de la calidad y, por lo tanto, debe monitorearse o controlarse para garantizar que el proceso produzca la calidad deseada”. Además, en el mismo documento se agrega que como parte de la estrategia de control “se deben identificar los parámetros críticos del proceso que deben ser monitoreados o controlados (como por ejemplo, el punto final de la granulación, el flujo de la mezcla de polvos o el tamaño de partícula del granulado) para asegurar que el producto sea de la calidad deseada” (ICH guideline Q8 R2 on pharmaceutical development, 2017, p.18).

Flujo de la mezcla de polvo.

Al inicio del desarrollo de un comprimido se deben tomar en cuenta aspectos considerados como parámetros críticos del proceso relacionados a la mezcla de polvos inicial, dentro de ellos la fluidez, propiedad que predice el rendimiento y el procesamiento de la unidad de dosificación desde su compresibilidad. Según Mohan, la propiedad de fluir de un polvo farmacéutico es esencial para asegurar un llenado adecuado de la matriz durante la compresión (2012, p.1581). Aulton y Taylor complementan esta información indicando que el flujo de los polvos tiene que ver con la presencia de fuerzas de cohesión y adhesión que producen que las partículas se peguen entre sí o a otras superficies respectivamente, y mencionan que la adhesión es un método útil para caracterizar la fuerza de fricción que evita la fluidez de los polvos (Aulton y Taylor, 2018, p.190).

Tamaño de partícula.

Por otro lado, una vez que se analiza el flujo de la mezcla de polvos y se considera adecuado para continuar con el proceso, se debe tomar en cuenta otro aspecto crítico relacionado con el tamaño del gránulo, precisamente para mejorar o modificar el flujo de polvos antes de su compresión. Aulton y Taylor explican que las partículas finas con una relación entre su superficie y su masa muy alta son más adhesivas y/o cohesivas que las partículas mayores de 250 μm , las cuales tienden a fluir mucho mejor, y recalcan que a tamaños por debajo de 100 μm , los polvos muestran problemas para fluir, mientras que a tamaños menores a los 10 μm son altamente adhesivos y/o cohesivos y resisten el flujo por gravedad (Aulton y Taylor, 2018, p.191).

Homogeneidad de la mezcla.

La homogeneidad de la mezcla se considera un parámetro crítico del proceso debido a que de él depende que el comprimido cumpla con los atributos críticos de la calidad relacionados a la disolución, uniformidad de unidades de dosificación y potencia entre otros. La mezcla entonces se realiza cuando un producto contiene más de un componente, con el fin de asegurar la distribución uniforme de los componentes, la apariencia uniforme, y la liberación del fármaco en el lugar correcto y a la velocidad deseada; asociándose a una mala homogeneidad del granulado, un tiempo de mezcla incorrecto, una velocidad de mezcla equivocada, una granulometría incorrecta, un tipo no ideal de mezclador, o una forma y tamaño de partícula no adecuado etc. (Salazar Macian, 2015, p.104)

Contenido de humedad.

El contenido de humedad en la muestra es otro de los parámetros que deben controlarse debido a su efecto potencialmente dañino en el producto final y su calidad. Este parámetro se calcula durante la operación del secado, y es inadecuado cuando el secado tarda menos tiempo del que debería, produciendo un contenido de agua residual por encima de los valores adecuados para que la molienda y la compresión se lleven a cabo idóneamente (Salazar Macian, 2015, p.377). De forma similar Aulton y Taylor agregan que un material que se va a comprimir debe tener preferiblemente propiedades plásticas (es decir que posea la capacidad de permanecer deformado una vez se deforme), y explican que el agua modifica esta propiedad, ya que altera las características mecánicas del material que lo contenga (2018, p.405).

Desarrollo del Proceso de Manufactura

Una vez definidos los atributos críticos de la calidad, el perfil de calidad objetivo del producto, los atributos críticos de los materiales y los parámetros críticos del proceso; se puede plantear el desarrollo de manufactura del producto en cuestión, para lo cual se deben considerar los parámetros críticos del proceso, junto con las opciones disponibles para llevarlo a cabo y la idoneidad del equipo utilizado, ya que toda esta información debe ser la base para la mejora del proceso, la validación, la verificación continua y cualquier requerimiento de control del proceso en sí, todo con el objetivo de identificar cualquier parámetro crítico que deba monitorearse o controlarse por medio de sistemas de medición que permiten el seguimiento de los atributos críticos o los puntos finales del proceso (ICH guideline Q8 R2 on pharmaceutical development, 2017, p.8).

Estrategias para Identificación de Riesgo

Para entender lo que engloba una estrategia para identificar riesgos, es necesario entender lo que significa por sí mismo el riesgo, el cual se define como la combinación de la probabilidad y la gravedad de que ocurra un daño. Una vez entendido esto, se puede ver a la gestión de riesgos como el conjunto de herramientas que cuentan con un valor añadido en el sistema de calidad de productos, y que buscan sobre todas las cosas la protección del paciente. Las guías ICH explican que la fabricación y la utilización de medicamentos y sus componentes, representan peligro si se hacen de forma inadecuada, lo que sumado al riesgo que se asocia con la calidad de los mismos, hace que sean productos de alto monitoreo y exigencia (ICH guideline Q9 on quality risk management, 2015, p.2).

Dentro de las mismas guías se recalca la importancia de que la calidad del producto se mantenga durante toda su vida útil, significando esto que un enfoque eficaz de la gestión de los riesgos para la calidad del producto, debe proporcionar un medio proactivo que identifique y controle las posibles variables que se relacionen con la calidad antes mencionada durante el desarrollo, la fabricación y la vida útil del medicamento. Esto permite facilitar una toma de decisiones más fundamentadas en caso de que surja un problema de calidad, más garantías a las autoridades sobre temas de capacidad de una compañía para tratar riesgos potenciales, y también permite mejorar el alcance y el nivel de la supervisión directa por parte de dichas autoridades (ICH guideline Q9 on quality risk management, 2015, p.2).

De forma más específica, los principios básicos en la gestión de riesgos para la calidad, dictan que la evaluación de estos debe basarse en conocimientos científicos y estar completamente relacionada a la protección de los pacientes; y que el nivel de esfuerzo, de detalle y el volumen de documentación que se invierta en la gestión de riesgos y su identificación, debe de estar relacionada con el nivel del riesgo como tal. Tras todo lo antes mencionado, se puede ver la gestión de riesgos para la calidad como un proceso sistemático que consiste en valorar, controlar, comunicar y revisar los riesgos que pueden afectar a la calidad de un medicamento durante toda su vida útil (ICH guideline Q9 on quality risk management, 2015, p.3).

Este proceso en sus inicios puede incluir pasos a seguir como la definición del problema y/o el riesgo; la recopilación de los antecedentes y/o datos acerca del potencial peligro; el daño o el impacto sobre la salud que sea relevante para la fase de valoración de riesgo; la identificación de un líder y los recursos necesarios para el proceso; y la definición de un calendario, de los documentos que se crearán y del nivel adecuado para cada toma de decisiones durante el proceso. Conjuntamente a los pasos antes mencionados, se debe estar al tanto de que el personal encargado de tomar las decisiones debe asegurar que hay un proceso definido, utilizado y revisado para gestionar estos riesgos (ICH guideline Q9 on quality risk management, 2015, p.4).

Valoración del Riesgo.

Esta parte del proceso consiste en la identificación de los peligros, el análisis y la evaluación de los riesgos asociados a la exposición de dichos peligros; y comienza con una descripción del problema bien definida o con una pregunta que involucra el riesgo. Posteriormente se elige la herramienta más adecuada para la gestión del riesgo, así como la información requerida para responder la pregunta sobre el riesgo. Entre las preguntas más frecuentes que se pueden plantear sobre el riesgo se encuentran: ¿qué podría salir mal?, ¿qué probabilidad hay de que suceda?, y ¿cuáles son sus consecuencias?, siendo estas relacionadas con la detectabilidad, la ocurrencia y la severidad respectivamente (ICH guideline Q9 on quality risk management, 2015, p.7).

En las mismas guías se explica que la robustez de los datos adquiere una gran importancia para que la valoración del riesgo sea eficaz, ya que determina la calidad del resultado. Asimismo, se indica que es necesario conocer las fuentes de incertidumbre relacionadas generalmente con la falta de conocimiento de tipo científico, con la falta de entendimiento de los procesos, con las procedencias de los daños y/o con la probabilidad de detectar los inconvenientes; para luego establecer una estimación cuantitativa del riesgo, la cual será de gran utilidad para una consecuencia particular en un momento dado (ICH guideline Q9 on quality risk management, 2015, p.8).

Identificación, Análisis y Evaluación de Riesgo

A la hora de identificar el riesgo, se trata de responder a la pregunta: ‘¿qué podría salir mal?’. Para ello se utiliza de forma sistemática la información necesaria para encontrar los peligros asociados al problema o riesgo, información que puede ir desde hechos ya sucedidos hasta análisis teóricos, opiniones documentadas y preguntas o dudas de las partes implicadas. También en este momento se identifican las posibles consecuencias, para posteriormente iniciar con el análisis del riesgo, el cual no es más que “un proceso cualitativo o cuantitativo en el que se unen la probabilidad de que suceda y la gravedad de los daños”, siendo muchas veces de gran utilidad en esta parte la capacidad de detectar un daño (detectabilidad). Por último, la evaluación del riesgo hace referencia a la comparación entre el riesgo identificado y analizado contra los criterios de este (ICH guideline Q9 on quality risk management, 2015, p.7).

Diagrama de Ishikawa

Para identificar los diferentes riesgos antes mencionados se recurre al uso de diferentes herramientas que permitan manejar los datos de forma ordenada y documentada, entre ellos el diagrama de Ishikawa o diagrama de espina de pescado, el cual es una representación gráfica del vínculo entre un resultado y los factores capaces de influir en dicho resultado, ofreciendo una imagen a nivel general de las causas que generan un efecto específico, siendo las principales etapas en su elaboración, la definición del problema, la elaboración gráfica per se, el análisis de la información que ofrece el diagrama, el análisis de los factores principales o los que podrían modificarse, y la creación de un plan de acción considerando la información obtenida en el paso anterior (Botezatu, et. al, 2019, p.1).

La creación de este diagrama ofrece ventajas como el obtener una mejor comprensión de un proceso o de un equipo, iniciar con un proceso considerado como innovador, facilitar el proceso de aprendizaje y el cambio de ideas, mejorar el manejo de los factores con capacidad de provocar efectos menos beneficiosos, y establecer eventualmente la necesidad de elaborar normas técnicas, entre otras (Botezatu, et. al, 2019, p.2). De forma similar, Luca señala que en este diagrama generalmente se agrupan las causas en categorías mayores para lograr identificar las fuentes de variación, siendo estas las personas (involucradas en el proceso); los métodos; las máquinas; los materiales; las mediciones (datos para evaluar su calidad); y el medio ambiente (ubicación, tiempo, temperatura y la cultura en las que opera el proceso) (Luca, 2016, p.1).

Estrategia para Control de Riesgo

Una vez que se haya realizado una estrategia efectiva para detectar el riesgo, es necesario contemplar otra que sirva para controlar el riesgo. Las guías ICH Q9 mencionan que el control de riesgos incluye las decisiones tomadas para reducir y/o aceptar los riesgos del proceso, con el objetivo de reducirlo hasta un nivel aceptable por medio de esfuerzos equivalentes a la importancia del riesgo en sí, por ejemplo, tomando en cuenta el análisis de costos versus beneficios para desarrollar niveles eficientes de control del riesgo (ICH guideline Q9 on quality risk management, 2015, p.8). En las mismas guías se explica que esta estrategia podría centrarse en preguntas como: “¿El riesgo está por encima de un nivel aceptable?, ¿qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?, ¿cuál es el balance adecuado entre beneficios, riesgos y recursos?, y ¿se introducen nuevos riesgos al controlar los riesgos ya identificados?”

Esta reducción de riesgo antes mencionada tiene su fundamento en procesos que evitan o reducen un peligro que atenta contra la calidad del producto en caso de exceder niveles aceptables, por medio de procesos que mejoren la detección de los peligros y de los riesgos para la calidad. Sin embargo, a la hora de poner en práctica medidas que reduzcan el riesgo se podrían provocar nuevos riesgos o aumentar la importancia de otros ya existentes, por lo que se recomienda volver a valorar el riesgo para determinar sus niveles en cuanto a severidad, detección y ocurrencia, una vez esté establecido este proceso de mitigación de fallos (ICH guideline Q9 on quality risk management, 2015, p.8).

Por otro lado, es necesario comprender que en algunos casos no se puede eliminar el riesgo de forma total, ni siquiera con el mejor proceso de gestión de riesgos para la calidad, por lo que se debe aceptar el riesgo, así como el hecho de que se pueden aplicar estrategias para encargarse de él, las cuales pueden reducirlo hasta niveles específicos y aceptables (ICH guideline Q9 on quality risk management, 2015, p.8). Finalmente, se debe pensar en el riesgo y su gestión como algo continuo dentro del proceso de gestión de calidad, en donde se revisen los resultados y se siga aplicando la estrategia de control seleccionada al inicio, eso sí, con la posibilidad de incluir nuevas decisiones en la gestión, aceptación y control del riesgo (ICH guideline Q9 on quality risk management, 2015, p.9).

Por último, es de suma importancia saber cómo llevar a cabo la metodología para gestionar un riesgo que atente contra la calidad, siendo de suma importancia acá, el análisis de la probabilidad, la gravedad y la capacidad de detección del riesgo, por medio de observaciones, tendencias y demás información utilizable en métodos como el Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE), el Análisis por Árbol de Fallos (AAF) o el Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC), entre otros; siendo todas estas herramientas estadísticas de gran apoyo al utilizarlas en la industria farmacéutica, para el control de la calidad de medicamentos (ICH guideline Q9 on quality risk management, 2015, p.9).

Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE).

Tras la realización de un diagrama de Ishikawa que identifique los factores influyentes sobre los resultados asociados a la calidad del producto (y su vínculo como tal), es necesario recurrir a una herramienta como el análisis modal de fallos y efectos (AMFE), el cual, al ser una metodología que analiza la calidad, seguridad y fiabilidad de un sistema en términos de funcionamiento, permite determinar la severidad, la ocurrencia y la detectabilidad de los posibles errores de dicho diseño, con el objetivo de prevenir dichos atentados a la calidad. Este análisis se aplica por medio del estudio sistemático de los fallos (modos de fallo) y sus causas, el cual tiene como objetivo la corrección de los diseños para evitar la aparición de las fallas (Cuatrecasas y González, 2017, p.111).

Para el desarrollo de un AMFE es necesario que exista coordinación y entendimiento entre todo el equipo que se involucra, el cual generalmente es pluridisciplinar, ya que involucra a todos los departamentos involucrados en el diseño del producto o en el proceso de este, tomando en cuenta diferentes criterios para lograrlo. Asimismo, todo este equipo debe tener claro que los objetivos de este modelo son el analizar los fallos que pueden afectar al producto en desarrollo o fabricación, las consecuencias de dichas fallas, la identificación de los modos de fallo y la priorización de estos sobre los efectos del producto, la determinación de los sistemas de detección para los distintos modos de fallo, y el aseguramiento de los mismos por medio de revisiones frecuentes (Cuatrecasas y González, 2017, p.112).

Modos de fallo, efectos y causas.

Los modos de fallo son la manera en que una pieza o sistema puede fallar potencialmente respecto a especificaciones antes otorgadas, o cuando no se cumplen o satisfacen las funciones para las que fue diseñado el producto, siendo muchas veces indetectables por los clientes, pero sí influyentes en la calidad del producto. Estos modos de fallo generalmente no se encuentran en condiciones normales de trabajo, por lo que se deben tomar en cuenta las condiciones extremas de funcionamiento para encontrarlos. Por su parte los efectos del fallo son las consecuencias de que los fallos hayan sucedido, y las causas son todos aquellos factores que desencadenan el modo de fallo, las cuales deben ser descritas de forma concisa y clara, con el fin de llevar a cabo acciones de carácter correctivo dirigido a ellas (Cuatrecasas y González, 2017, p.116).

Controles.

Una vez detectados los posibles fallos que puedan aparecer, sus causas y los efectos que generarían, se deben realizar diferentes controles para evitar que sucedan y en caso de no poder hacerlo, al menos lograr detectarlos. Estos controles “deben llevarse a la práctica siempre que estén incluidos en las especificaciones de ingeniería o cuando sean normas industriales de obligado cumplimiento”, sumado a esto, cualquier otro tipo de control que sea considerado como necesario “debe estar acorde con las acciones recomendadas, y en el caso de un diseño completamente nuevo, es recomendable el uso de controles generales que ya estén planeados desde antes y que se puedan adaptar a las características del nuevo diseño” (Cuatrecasas y González, 2017, p.117).

Coefficiente de ocurrencia.

El coeficiente de frecuencia u ocurrencia se define como la probabilidad de que ocurra un modo de fallo, calificándola con valores de entre 1 y 10, siendo el 1 la probabilidad más baja de que ocurra y 10 la más alta; y se relaciona con dos aspectos necesarios para que suceda el modo de fallo: que se produzca la causa, y que esta esté precedida por el modo de fallo en sí, siendo este coeficiente el producto de ambos aspectos (Cuatrecasas y González, 2017, p.118). Estos mismos autores explican que a veces el cálculo de estas probabilidades es difícil en la práctica, por lo que se recomienda realizar una valoración basada en la experiencia. Asimismo, mencionan que tras las mejoras propuestas, el objetivo es reducir el valor de la probabilidad, por medio del cambio del diseño, para que se reduzca la probabilidad de aparición del fallo, o por medio del incremento o la mejora de los sistemas de control para impedir que se produzca.

Coefficiente de gravedad.

Por otro lado, este coeficiente representa la valoración del perjuicio o daño ocasionado al cliente o paciente consumidor, y depende solamente del efecto del fallo, clasificándose también en una escala de 1 a 10, siendo 1 el daño menos peligroso o severo y el 10 el daño que represente más deterioro en términos de insatisfacción del cliente, peligro en la salud del consumidor, costo y tiempo para reparar el daño, etc. (Cuatrecasas y González, 2017, p.120). Los autores indican la existencia de varias alternativas para reducir el valor de este coeficiente, destacando la corrección del diseño por medio de la modificación del elemento o de los elementos que causan el modo de fallo.

Coefficiente de detección.

El coeficiente de detección por su lado, hace referencia a la probabilidad de que la causa y/o el modo de fallo se detecten en caso de suceder, y se clasifican de la misma forma que los dos coeficientes anteriores entre valores de 1 a 10, siendo 1 el caso en el que se detecten de forma más efectiva los fallos o sus causas, y 10 los casos más indetectables. De forma más específica se podría ver este coeficiente como un coeficiente de no detección, ya que representa la probabilidad de que no pueda detectarse el fallo o su causa antes de que el producto esté en las manos del cliente; siendo recomendaciones de Cuatrecasas y González, el añadir o mejorar los sistemas de control de calidad, y/o la modificación del diseño (2017, p.121).

Índice de prioridad de riesgo (IPR).

Por último, el índice de prioridad de riesgo (IPR), es el que se obtiene por medio de la multiplicación de los tres coeficientes antes explicados, con el objetivo de priorizar todos los fallos y poner en práctica las acciones que los corregirán. Este valor se clasifica en una escala que va de 1 a 1000, siendo 1 el valor más seguro de todos, ya que significa que el modo de fallo tiene extremadamente pocas posibilidades de suceder, es completamente detectable y no grave; mientras que 1000 indicaría un modo de fallo con altas posibilidades de suceder, de alta gravedad y muy poco detectable. Una vez comprendido esto, se puede entender que este índice representa la probabilidad de que se produzca el fallo, la gravedad de que lo haga y la posibilidad de que no se detecte antes de llegar al paciente o consumidor (Cuatrecasas y González, 2017, p.121).

Causas del modo de fallo.

Los riesgos anteriormente mencionados, son causados a partir de diferentes fuentes, clasificándose dichas causas como ‘causas raíz’ o como ‘causas contribuyentes’; las primeras son aquellas acciones y/o condiciones que generan una situación, disconformidad o fallo no deseado real o potencial, de forma directa o en cadena. Las causas contribuyentes, por su lado, son aquellas que, aunque podrían aumentar el riesgo de que ocurra un error o disconformidad, por sí mismas no causarían el problema y para analizarlas generalmente se necesita observar de cerca las condiciones existentes y las acciones asociadas. Aparte de estos dos tipos de causas, se puede mencionar la ‘causa aparente’, la cual es una causa obvia o inmediata, debido a que es el evento o acción que precede de forma inmediata a la no conformidad (Asociación Española de Empresas Tecnológicas de Defensa, Seguridad, Aeronáutica y Espacio, 2020, p.6).

Fallos asociados al factor humano.

El error asociado a los seres humanos es todo aquel que se da por medio de la toma de decisiones, acciones u omisiones cometidas por personas que se desvían de la práctica y del producto considerado como ideal, aceptable o de calidad, que pueden provocar consecuencias incapaces de ser aceptadas. Algunas veces estos fallos se relacionan con mala praxis mientras que otras veces se vinculan a un estado interno de la persona, diferenciándose también en errores (realizados sin intención) e incumplimientos (realizados con intención), relacionados con el factor humano, es decir, con los aspectos que le conciernen de alguna forma o en alguna medida a la participación humana (Asociación Española de Empresas Tecnológicas de Defensa, Seguridad, Aeronáutica y Espacio, 2020, p.5).

Errores basados en reglas.

Este tipo de errores sucede cuando los trabajadores o encargados de las labores aplican de forma errónea las reglas referentes a la ejecución de tareas que se les fueron asignadas, o a la solución de los problemas en situaciones conocidas o esperadas. Según TEDAE, dichos fallos “suelen aparecer como resultado de la aplicación de reglas equivocadas o erróneas a una situación que es correctamente valorada, o buenas reglas que son utilizadas en una situación que no es la adecuada; de igual forma, se producen cuando aparecen las primeras excepciones a las reglas” (Asociación Española de Empresas Tecnológicas de Defensa, Seguridad, Aeronáutica y Espacio, 2020, p.5).

Errores de conocimiento.

Los errores asociados al conocimiento se producen durante la enseñanza o adquisición de los conocimientos teóricos y/o prácticos que tienen que ver con la ejecución de una tarea, en donde el trabajador debe ejercer un control efectivo de esta para poder realizarla con éxito. Estos errores se dan por falta de información y/o formación, escasez de ellas o poco conocimiento de práctica. Ante esto, es necesario entender que las acciones se realizan sobre los conocimientos que el trabajador posee, no estando asociadas a una rutina, procedimiento o regla específica; y que según se vaya practicando dicha labor, se van obteniendo mayores niveles de destreza y confianza, lo que le permite al operario pasar al actuar en un modo basado en reglas y capacidades (Asociación Española de Empresas Tecnológicas de Defensa, Seguridad, Aeronáutica y Espacio, 2020, p.5).

Errores basados en habilidades: slips y lapsus.

Dentro de los errores asociados al factor humano se encuentran también los basados en las habilidades, los cuales se producen cuando hay despistes, distracciones y/o fallos asociados a la percepción y la atención de quien realiza la tarea. Los slips o deslices son errores asociados a la motora, que se dan durante la secuencia de ejecución de una labor, al realizar una acción que no se debió haber efectuado, o bien que se llevó a cabo en un momento que no debía. Por su parte los lapsus son errores relacionados a la memoria, que se dan cuando durante la realización de una tarea, no se llevan a cabo acciones necesarias debido a la omisión o al olvido de la misma (Asociación Española de Empresas Tecnológicas de Defensa, Seguridad, Aeronáutica y Espacio, 2020, p.5).

Errores asociados a transgresiones.

Estos errores se dan cuando por diferentes motivos suceden faltas o incumplimientos, por ejemplo, las transgresiones de rutina suceden cuando se decide hacer el trabajo de forma más rápida y esforzándose menos; las transgresiones de tipo necesarias ocurren cuando es imposible cumplir con las labores siguiendo las reglas, por motivos como falta de personal, falta de espacio o falta de tiempo; las transgresiones excepcionales aparecen cuando se realizan eventos arriesgados en situaciones consideradas como extraordinarias, por ejemplo al arriesgar la vida para salvar a otra persona en peligro; y las transgresiones por alarde, que suceden cuando se rompen las reglas con el fin de buscar el riesgo, para parecer mejor, más habilidoso o más inteligente dentro del grupo de trabajadores (Asociación Española de Empresas Tecnológicas de Defensa, Seguridad, Aeronáutica y Espacio, 2020, p.5).

TEDAE menciona en su guía para el análisis de causa raíz relacionada al factor humano, que “la elaboración de distintas formas farmacéuticas implica una serie sucesiva de procesos, los cuales pueden tener influencia sobre la calidad de la forma farmacéutica, pudiendo producirse graves errores en el proceso de transformación: desde la recepción de materias primas, pasando por las diferentes fases de elaboración y envasado, hasta el análisis final del producto” (Asociación Española de Empresas Tecnológicas de Defensa, Seguridad, Aeronáutica y Espacio, 2020, p.5). En la misma guía se menciona que “es necesario conocer las principales causas de error, que pueden acaecer en un proceso de elaboración de una forma de dosificación y a partir de aquí, organizar todo el proceso para eliminarlo preventivamente”

Fallos asociados a los equipos.

En cuanto a los fallos que se asocian a los equipos se encuentran los que tienen que ver con la variación del equipo, los relacionados a un ajuste diferente, aquellos asociados al envejecimiento y al manejo descuidado, y los ligados al mal mantenimiento y/o calibración. El Reglamento Técnico sobre buenas prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano N° 35994-S, menciona que el soporte de balanzas y otros equipos sensibles debe ser competente para poder contrarrestar las vibraciones que afecten su agilidad; que los equipos deben estar calibrados de acuerdo al rango de medida de los materiales a medir, así como diseñados, construidos y ubicados de forma tal que faciliten su limpieza, mantenimiento y uso; con el fin de evitar contaminación cruzada y aspectos que influyan en la calidad (Sistema Costarricense de Información Jurídica, BPM, 2014)

En el mismo documento se menciona que “los equipos deben contar con un código de identificación único y con un procedimiento en el cual se especifiquen en forma clara las instrucciones y precauciones para su operación” (Sistema Costarricense de Información Jurídica, BPM, 2014). Asimismo, se indica que durante la reparación y el mantenimiento no deben aparecer riesgos para la calidad del producto en desarrollo, mientras que la limpieza debe llevarse a cabo según procedimientos escritos y un registro de los mismos. La calibración por su parte, deberá realizarse a intervalos específicos e idóneos que se hayan establecido de acuerdo con un programa escrito que contenga las frecuencias, límites de exactitud, precisión y previsiones para acciones de tipo preventivas y también de tipo correctivas (Sistema Costarricense de Información Jurídica, BPM, 2014)

Fallos asociados a los materiales.

Por otra parte, los fallos asociados a los materiales usados en la producción pueden suceder por variaciones entre distintos proveedores de la misma sustancia, por variaciones entre distintas partidas del mismo proveedor, o por variaciones dentro de una misma partida. Ante esto en el Reglamento Técnico sobre buenas prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano N° 35994-S, se especifica que “las paredes, pisos y techos deben ser lisos y con curvas sanitarias, mientras que los espacios deben ser independientes, cerrados, limpios, iluminados y con condiciones controladas de temperatura y humedad (cuando se requiera) (Sistema Costarricense de Información Jurídica, BPM, 2014).

Fallos asociados al medio ambiente.

Este tipo de fallos se asocian con condiciones ambientales como la humedad, el número de partículas, la temperatura, la contaminación microbiana, y el flujo y los diferenciales de presión del aire, que podrían producir contaminación cruzada (Salazar, 2015 p.33). El Reglamento Técnico sobre buenas prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano N° 35994-S, las instalaciones deben diseñarse, remodelarse y mantenerse de forma idónea para la realización de las operaciones, bajo una estructura que tienda a minimizar el riesgo de errores y que permita la limpieza y el mantenimiento efectivo, evitando la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad (Sistema Costarricense de Información Jurídica, BPM, 2014).

Asimismo, “deben estar ubicadas en un ambiente tal, que consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos; mientras que las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no deben influir negativamente, directa o indirectamente en los productos durante su producción y/o almacenamiento, por lo que en los casos que se requieran condiciones especiales de temperatura y humedad, estas deben establecerse, controlarse y vigilarse (Sistema Costarricense de Información Jurídica, BPM, 2014). En general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos que tenga que ver con condiciones ambientales, debe estar controlado (Sistema Costarricense de Información Jurídica, BPM, 2014).

Fallos asociados al proceso.

Según Salazar, los fallos asociados al proceso tienen que ver con procedimientos inexactos, procedimientos inadecuados y negligencias fortuitas. (Salazar, 2015 p.33). Ante esto, el Reglamento Técnico sobre buenas prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano N° 35994-S expone que “de conformidad con las autorizaciones de fabricación, en las operaciones de producción se debe cumplir procedimientos claramente definidos con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas, en donde todas las operaciones de manejo de materiales y productos, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas y debidamente registradas (Sistema Costarricense de Información Jurídica, BPM, 2014).

Acciones preventivas y correctivas.

Ante los errores y/o fallos antes mencionados, se deben tomar acciones que tengan la capacidad de prevenirlos y/o corregirlos, es decir, acciones capaces de eliminar la causa de una potencial no conformidad u otra situación no deseable. Por su lado las acciones preventivas son aquellas a las que se recurre cuando se quiere prevenir que algo suceda, mientras que las acciones correctivas son las que se toman para evitar la recurrencia del error (ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system, 2015, p.10). Asimismo, se pueden realizar también acciones de contención, las cuales se utilizan para controlar y mitigar el impacto de un problema ya en desarrollo, con el fin de proteger al cliente. En este último caso se toma en cuenta la corrección inmediata, la comunicación inmediata del fallo y la verificación de que el problema no se agravó más.

Según Salazar Macián, la detección de un error involucra el ser consciente de que el sistema analizado presenta puntos débiles o asociados al fallo, por lo que se debe investigar la causa última para evaluar la posible presencia o repetición del error, el cual pudo no haberse detectado en otros lotes producidos en las mismas condiciones, siendo parte de los equipos, los procesos, ensayos analíticos, en la formación y entrenamiento del personal, y/o en la documentación. El mismo autor externa que en cuanto a las correcciones referentes a los errores asociados con los equipos se encuentran: la modificación de los intervalos de mantenimiento, la reparación del equipo, y la sustitución de instrumentos de medición entre otros, recalándose la necesidad de documentar todo lo que se realice (Salazar Macian, 2015, p.432).

De la misma forma, en los procesos productivos las correcciones van desde la verificación de los rangos de temperatura, tiempos, agitación, pH, humedad, etc., así como el ajuste de los mismos para obtener un producto de calidad consistente. El mismo autor indica que para los ensayos clínicos se puede recurrir a mejorar la descripción de los equipos y de los sistemas, cambiar de medida volumétrica a determinaciones de peso, verificar la estabilidad y la concentración de los reactivos empleados, así como aumentar dichas características (con el fin de que sean menos sensibles durante el ensayo), y mejorar y detallar la descripción del método, y la formación y capacitación del personal (Salazar Macian, 2015, p.433).

Del mismo modo se explica que en cuanto a la corrección de errores relacionados con la formación y entrenamiento del personal, se puede “mejorar la metodología, modificar la frecuencia y duración de las sesiones impartidas, aumentar el control de los conocimientos adquiridos, ser más estricto en la formación práctica de manejo de equipos, instrumentos, programas informáticos y operaciones manuales” (Salazar Macian, 2015, p.433). Por último, el mismo autor indica que para corregir errores documentales, se puede “introducir un esquema más riguroso, o mayor detalle, tal vez agregando ejemplos prácticos para facilitar la comprensión, simplificando los contenidos por eliminación de lo superfluo, etc.” (Salazar Macian, 2015, p.433).

Controles de Proceso

Una vez detectados los riesgos, se debe plantear una estrategia de control ante la aparición de estos. Anteriormente se mencionó la estrategia para detectar y medir el nivel de ocurrencia y gravedad de posibles fallas, sin embargo, no solamente se deben detectar los riesgos, sino que se debe plantear una forma de mitigarlos por medio de controles del proceso de fabricación del medicamento. Las guías ICH Q10 definen el control de procesos como “un conjunto planificado de controles que derivan de la comprensión de los procesos en sí, para asegurar el rendimiento del proceso y la calidad del producto”. Las mismas guías también agregan que es necesario llevar a cabo controles de procesos para asegurar que el rendimiento en cada etapa de la producción del fármaco se está dando de forma idónea, asegurando así la calidad del producto e identificando áreas de mejora continua (ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system, 2015, p.11).

Dentro de las mismas guías se expone que el sistema de seguimiento o control del proceso debe utilizarse por medio de la gestión de riesgos de la calidad, incluyendo parámetros y atributos relacionados a los API y excipientes de los productos farmacéuticos, así como condiciones de operación de instalaciones y equipos, especificaciones de productos terminados, frecuencia de monitoreo y métodos asociados al control como tal. Además, se debe proporcionar herramientas y métodos para la medición y el análisis de los parámetros y atributos identificados en la estrategia de control; e identificar las fuentes de variación que afectan el desempeño del proceso (ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system, 2015, p.11).

Pruebas de Incompatibilidad

Estas pruebas se realizan una vez se tengan los materiales propuestos tras la pre-formulación, con el fin de identificar incompatibilidades entre excipientes, entre excipientes y principios activos, y entre dos o más principios activos, debido a que la naturaleza química de los excipientes muchas veces produce interacciones con el principio activo lo que ocasiona inestabilidad del medicamento o degradación del mismo; un ejemplo claro de esto es cuando se producen reacciones de hidrólisis, las cuales se pueden evitar colocando fármacos altamente hidrolizables en excipientes neutros en lugar de en otros con carácter ácido o alcalino, ya que en estos últimos ambientes, son menos estables lo que a su vez los convierte en candidatos susceptibles a sufrir hidrólisis, Gallardo (2003), citado por Viquez (2021, p.9).

Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).

Las pruebas de compatibilidad se pueden realizar mezclando el API de la formulación con cada uno de los excipientes elegidos, para hacer estudios de potencia por medio de la cromatografía líquida de alta resolución, y posteriormente comparar dichos resultados contra resultados obtenidos de la misma forma y a partir de la misma mezcla, pero luego de haberse mantenido esta en cámaras de estabilidad. El método de HPLC permite separar analitos en una gran variedad de muestras y matrices, permitiendo que el operador o analista obtenga información cualitativa cada vez más compleja y detallada, siempre bajo cuatro parámetros operativos constituidos por la fase móvil y estacionaria, el analito, la propagación y la separación (García de Marina y Yusá, 2016, p.9).

Estos aspectos antes mencionados deben cumplir con ciertos requisitos indispensables, la fase móvil y la fase estacionaria por ejemplo, deben poseer naturaleza polar opuesta si no se disolvería el relleno columnar; los analitos por su lado, deben ser solubles en la fase móvil y con igual polaridad a ella para que se pueda dar el arrastre compitiendo contra la fase estacionaria; los analitos también, deben propagarse a través de la columna y deben salir antes del final del análisis (elución), y, deberán separarse (como objetivo deseable). No está demás mencionar que este estudio se realiza por medio de un cromatógrafo de HPLC o cromatógrafo de líquidos, el cual posee una bomba que se encarga de mover los fluidos, un inyector que coloca la muestra en el flujo columnar, una columna que separará por retención los analitos, un detector que se encarga de la detección del análisis y un sistema de datos que muestra los resultados graficados y cuantificados (García de Marina y Yusá, 2016, p.11).

Pruebas de estabilidad.

El Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10, menciona que la estabilidad es la “capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas, para la zona climática IV” (RTCA 11.01.01:10, 2010). Una vez entendido esto, se puede comprender que las pruebas de estabilidad son “pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas, los productos semielaborados o los productos terminados, empleándose estas también para determinar el periodo de validez del medicamento en su envase primario original y en condiciones de almacenamiento especificadas” (RTCA 11.01.01:10, 2010).

Estudios de estabilidad acelerados.

Sin embargo, para las pruebas de compatibilidad, lo que se necesita es colocar la muestra en estudios de estabilidad acelerados, los cuales son “estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento” (RTCA 11.01.01:10, 2010). Estos estudios incluyen temperaturas elevadas y porcentajes de humedad altos, con el fin de observar si el principio activo y los excipientes se degradan ante estas condiciones, para comparar el peor escenario con el escenario real, en donde si la mezcla no sufre ninguna alteración, probablemente tampoco lo haga en condiciones de temperatura y humedad normales.

Pruebas Reológicas

Dentro de los controles de procesos, se encuentran las pruebas reológicas de los polvos, las cuales se realizan al inicio de la etapa de fabricación del medicamento con el objetivo de determinar el flujo de la mezcla de polvos o del gránulo formado tras la granulación, y así tomar decisiones para mejorar dicha característica. Normalmente se utilizan cuatro métodos (y sus variantes) para determinar la fluidez del polvo entre los que destacan: el ángulo de reposo y el índice de Hausner o índice de compresibilidad; teniendo que ser ambos prácticos, útiles, reproducibles, sensibles y con la capacidad de producir resultados significativos (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1450).

Ángulo de reposo.

Este método se utiliza para determinar las propiedades de fluidez de los sólidos, y se relaciona directamente con la fricción entre las partículas o con la resistencia de estas a moverse. El mismo se define como “el ángulo tridimensional constante (con respecto a la base horizontal) que adopta un montículo de material en forma de cono, el cual se origina mediante diferentes métodos” (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1450). La USP además indica que pueden existir dificultades experimentales a la hora de ponerlo en práctica “debido a la separación del material y a la consolidación o aireación del polvo a medida que se forma el cono”; no obstante, la misma fuente bibliográfica menciona que a pesar de estas dificultades, el método sigue siendo utilizado por su valor al predecir problemas durante la fabricación de medicamentos.

La misma farmacopea explica que en la literatura se mencionan ejemplos de formulaciones con un ángulo de reposo entre 40° y 50° que se han fabricado con éxito, indicando también que un ángulo de reposo de 25 a 30 grados se considera excelente, uno de 31 a 35 se considera bueno, de 36 a 40 grados es considerado como adecuado o sin necesidad de modificar fluidez, mientras que si va de 41 a 45 grados es pobre, de 46 a 55 grados muy pobre, y mayor a 66 grados extremadamente pobre, especificándose que si el ángulo de reposo supera los 50°, el flujo ya es considerado como poco aceptable para el proceso de fabricación. (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1451).

Compresibilidad del polvo o índice de Hausner y Carr.

Por otro lado, el índice de Hausner hace referencia a la relación entre la densidad aparente y la densidad por asentamiento (densidad compactada) de un polvo (propiedades que al verse afectadas influyen sobre la fluidez del polvo), y se usa como un indicador de la capacidad de flujo del mismo, el cual expresa a su vez la capacidad o disposición del polvo para ser comprimido. Según la USP, en un polvo con buena fluidez o que fluye libremente las interacciones entre las densidades antes mencionadas son menos relevantes y muestran valores más cercanos entre sí, al aplicar la fórmula $(V_0 - V_F)/V_0$, en donde V_0 es el volumen aparente sin asentar y V_F es el volumen final asentado (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.453).

Densidad aparente.

Al determinar la densidad aparente de un sólido, se puede conocer el volumen que ocupa su masa conocida, incluyendo los espacios entre las partículas y la porosidad de la mezcla, y se define como la relación entre la masa de una muestra de polvo sin asentar o compactar y su volumen, incluyendo en el volumen el aportado por los espacios vacíos entre las partículas (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.450). Esta densidad depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de la distribución espacial de estas, y se expresa en gramos por mL (g/mL) aunque la unidad internacional es el kilogramo por metro cubico ($1 \text{ g/mL} = 1000 \text{ kg/m}^3$) porque las mediciones se hacen usando probetas.

La USP indica que las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo “dependen de la preparación, el tratamiento y el almacenamiento de la muestra, es decir la forma en que se manipuló”, por ello es que el más leve cambio o perturbación del lecho de polvo puede causar un cambio en la densidad aparente, haciendo sumamente difícil la reproducibilidad a la hora de medirla y teniendo que informar los resultados junto con la especificación de cómo se hizo la prueba. Por último, se puede medir la densidad aparente por medio de la medición del volumen de una muestra de polvo de peso conocido en una probeta graduada, o bien midiendo la masa de un volumen conocido de polvo que haya sido pasado a través de un volúmetro a un vaso (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.450).

Prueba de distribución del tamaño de partícula (Granulometría).

Esta es otra prueba que se debe realizar como método de control de procesos, debido a que permite clasificar los polvos y los gránulos según su distribución de tamaño de partícula, característica de suma importancia porque influye de forma directa en el flujo del polvo, en la compresibilidad y en la disolución del comprimido. La granulometría se recomienda realizarla por medio de un tamizado mecánico si la mayoría de las partículas superan los $75 \mu\text{m}$ aproximadamente, y el tamizado con chorro de aire o el sónico para partículas más pequeñas que no pasarán por el tamiz debido a que su bajo peso ejerce fuerzas insuficientes en comparación con las fuerzas de adhesión y cohesión superficial, lo que provoca que las partículas se aglomeren entre sí y al tamiz (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.785).

Según la USP, en términos farmacéuticos, el tamizado es el método granulométrico de preferencia para clasificar polvos o gránulos en función del tamaño de partícula, sin embargo, también indican que hay factores limitantes en el método, como la necesidad de contar con una cantidad de muestra apreciable (generalmente como mínimo 25 gramos), y la dificultad que presentan polvos o gránulos con carácter oleoso que obstruyen los orificios del tamiz; por ello se debe tamizar en condiciones favorables que no agreguen más inconvenientes, por ejemplo, en condiciones que no generen ni pérdida ni aumento del contenido de humedad de la muestra (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.785).

Es importante saber que los tamices analíticos que se utilizan en esta prueba, constan según la USP, “de una malla de alambre, de tejido simple, que se asume deja aberturas casi cuadrangulares y que está sellada en la base de un recipiente cilíndrico abierto”, mientras que el método analítico consiste en apilar los tamices uno sobre el otro en orden ascendente de tamaño de orificio, y luego colocar el polvo de muestra en el tamiz superior, sometiendo la torre o cascada de tamices a agitación durante un tiempo específico, para luego determinar con el peso exacto del material que se retuvo en cada tamiz, el porcentaje, en peso, del mismo (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.785).

Ensayo de contenido en mezcla de polvos.

Según la USP, este muestreo se lleva a cabo como parte de un proceso de estimación, con el interés primario de medir el porcentaje de algún analito en la totalidad del polvo a granel, para obtener una muestra representativa que brinde información con un buen nivel de confianza, considerándose ideal aquel que se define como “un proceso en el que todas las partículas o al menos todas las porciones de igual tamaño de la población tienen la misma probabilidad de ser seleccionadas en la muestra” (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1202). La Farmacopea de los Estados Unidos de América, menciona, además, que la criticidad o importancia al obtener una muestra representativa de un lote recae en el hecho de que sin ella todos los análisis e interpretaciones de datos adicionales acerca del lote obtienen un carácter dudoso.

De forma conjunta, se indica en la misma fuente bibliográfica que los procedimientos deben tener carácter reproducible, y debido a la tendencia que poseen los polvos a la segregación, a la hora de extraer muestras representativas se requiere de una estrategia adecuada, que incluya “la determinación de la población y la selección del tamaño de la muestra, un procedimiento de recolección de muestras y un método de reducción del tamaño de la muestra, así como un resumen de pre-cálculos que demuestren que el plan de muestreo generará muestras que caractericen de manera exacta a la población dentro de un nivel declarado de aceptación” (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1203). Este ensayo de contenido sirve para determinar atributos críticos de la calidad como la potencia y la humedad en la mezcla de polvos antes de tabletear los comprimidos.

Diseño de Experimentos (DoE)

El Diseño de Experimentos es “la aplicación del método científico para generar conocimiento acerca de un sistema o proceso, por medio de pruebas planeadas de forma adecuada” (Gutiérrez y de la Vara, Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.4). Los autores antes mencionados, indican que esta metodología se ha consolidado a través del tiempo como un conjunto de técnicas estadísticas e ingenieriles, que permiten entender mejor los escenarios que denotan relaciones entre causas y efectos. Por otro lado, para entender el significado del Diseño de Experimentos, es necesario primero comprender términos como ‘experimento’, ‘unidad experimental’, o ‘variables de respuesta’, entre otros.

Experimento y Unidad Experimental

El término ‘experimento’ se refiere a un cambio en las condiciones en que opera un sistema o en que se realiza un proceso, con el objetivo de medir el efecto de dicho cambio sobre una o varias propiedades de un producto o de un resultado, permitiendo aumentar el conocimiento acerca del sistema para con ello mejorar el desempeño. Por otro lado, una unidad experimental es la pieza o muestra que se utiliza para concebir un valor que represente el resultado del experimento, por ejemplo, en una investigación que plantea el objetivo de reducir piezas defectuosas en un proceso que produce muchas piezas en corto tiempo, la unidad experimental sería una cierta cantidad de piezas que se produzcan en las mismas condiciones experimentales (Gutiérrez y de la Vara, Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.4).

Variables de Entrada y Variables de Salida

Por su parte, las variables de salida son aquellas que permiten conocer el efecto o los resultados de cada prueba experimental realizada, es decir, que pueden ir desde características de la calidad de un producto, hasta variables que miden el comportamiento y desempeño de un proceso; mientras que las variables de entrada son variables de proceso o características de los materiales experimentales que se pueden fijar en un nivel dado, y se distinguen porque para cada uno de ellos existe una o varias formas de cambiar o manipular el nivel de operación. Algunos de los factores que se controlan generalmente durante el proceso son la temperatura, el tiempo de residencia, la cantidad de cierto reactivo, el tipo del mismo, el método de operación, la velocidad, y la presión, entre otros (Gutiérrez y de la Vara, Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.8).

Variables de Ruido (No Controlables)

Estas por su lado, son variables o características de los materiales que conforman el producto, así como métodos que no se pueden controlar mientras se lleva a cabo el experimento o la operación del proceso, siendo algunos de los factores ambientales que no se controlan de forma general: la luz, la humedad y la temperatura, entre otros; el estado anímico de los operadores, la calidad del material recibido del proveedor (interno y/o externo). Sin embargo, es necesario hacer la salvedad de que una de estas variables no controladas podría convertirse en una variable controlada siempre que se posea el mecanismo y/o la tecnología para realizarlo (Gutiérrez y de la Vara, Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.5).

Niveles y Tratamientos

Estos términos son de suma importancia a la hora de comprender y analizar un Diseño de Experimentos, y a la hora de realizar uno. Los niveles son los diferentes valores que se le asignan a cada factor estudiado dentro del DoE, mientras que los tratamientos o puntos de diseño, son una combinación de niveles de todos los factores estudiados. Por ejemplo, si en un experimento se estudia el cómo influyen la velocidad y la temperatura (probándose ambas con dos niveles, los cuales podrían ser ‘alta’ y ‘baja’), cada combinación de niveles será un tratamiento, los cuales se verán analizados en las corridas. En este mismo ejemplo entonces habrá cuatro tratamientos con diferentes combinaciones de variables y sus niveles: velocidad y temperatura altas, velocidad y temperatura bajas, velocidad alta y temperatura baja; y velocidad baja y temperatura alta (Gutiérrez y de la Vara, Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.6).

Aleatorización.

La aleatorización tiene que ver con el orden de las corridas en las que se analizará cada uno de los tratamientos, significándose que dichas corridas experimentales se harán al azar y con material también seleccionado de forma aleatoria, “aumentando así la probabilidad de que el supuesto de independencia de los errores se cumpla, lo cual se considera como requisito para la validez de las pruebas de estadística realizadas” (Gutiérrez y de la Vara, Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.9). Los mismos autores explican que la aleatorización también es una manera de asegurar que diferencias no significativas producidas por materiales, equipo y demás factores no controlados, se repartan homogéneamente en todos los tratamientos.

Bloqueo y repetición.

El primer término hace referencia a la acción de tomar en cuenta a todos los factores que puedan afectar la respuesta observada, entendiéndose que al bloquear, se supondría que el subconjunto de datos obtenidos dentro de cada bloque será más homogéneo en comparación con el conjunto de datos total, es decir, que si se quiere evitar la inconstancia que se puede dar por ejemplo, entre los resultados de dos operadores diferentes, se podría bloquear el operador de forma tal que solamente uno de ellos realice todas las pruebas del experimento. En la otra mano, Gutiérrez y de la Vara explican, que “repetir es volver a realizar un tratamiento, pero no inmediatamente después de haber corrido el mismo tratamiento, sino cuando corresponda de acuerdo con la aleatorización (Gutiérrez y de la Vara, Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.9).

Población y muestra

El primer término hace referencia a una colección o a la totalidad de los posibles individuos, objetos o medidas de interés (especímenes) que se estudian en una investigación, pudiendo ser poblaciones finitas cuando son pequeñas, las cuales permiten medir o evaluar a todos los individuos para lograr alcanzar resultados considerados como exactos sobre los parámetros o características analizadas; o poblaciones infinitas cuando son tan grandes, que se vuelve imposible y poco rentable poder medir a todos los individuos contenidos en ella. En este último caso se recurre a la medición de una muestra representativa de la población en estudio, para que, con base en las características analizadas o medidas en ella, se puedan hacer afirmaciones no exactas acerca de los parámetros de la población total (Gutiérrez y de la Vara, Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.14).

Arreglo factorial o matriz de diseño

Una matriz de diseño es el aglomerado de puntos experimentales o tratamientos que pueden formarse al tomar en cuenta todas y cada una de las posibles combinaciones que pueden hacerse con los niveles elegidos para cada uno de los factores investigados. Gutiérrez y de la Vara explican que si se tienen dos factores, uno de ellos con tres niveles y el otro con dos, se podrían construir 3×2 combinaciones que dan lugar al diseño factorial '3x2', el cual adquiere este nombre por la cantidad de tratamientos que lo componen (6). Los mismos autores agregan que un diseño factorial 2^k , consiste en un diseño con 'k' factores, todos con 2 niveles de prueba; mientras que un diseño factorial 3^k significa que posee 'k' factores y cada uno de ellos tiene 3 niveles de prueba (Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.130).

Diseño factorial

Un Diseño de Experimentos de tipo factorial tiene como objetivo el estudio del efecto que generan varios factores sobre una o varias respuestas, siempre que se tenga el mismo interés de estudio sobre todos los factores, es decir, determinar una combinación de niveles de los factores o variables elegidas en la que se obtenga el mejor desempeño del proceso estudiado. Es importante saber que estos factores antes mencionados pueden ser de tipo cualitativo, entrando acá las máquinas, tipos de materiales, operadores, y presencia o ausencia de una operación; o de tipo cuantitativo, dándose como ejemplo los rangos de temperatura, humedad, dureza, presión, velocidad, cantidades de materiales, entre otros (Gutiérrez y de la Vara, Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.130).

Los mismos autores explican que para estudiar la influencia de cada uno de los factores elegidos sobre la variable de respuesta, es necesario que se elijan al menos dos niveles de prueba para cada uno de ellos, por ejemplo, si se van a elegir como factores la temperatura y el tipo de aglutinante, se pueden elegir como niveles para la temperatura los rangos 'alta' y 'baja'; mientras que se podrían poner los aglutinantes 'A' y 'B' como niveles para el segundo factor. Por otro lado, los autores indican que con el diseño factorial completo se corren aleatoriamente todas las posibilidades de combinaciones que se pueden dar entre los niveles de los factores estudiados (Gutiérrez y de la Vara, Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.130).

Diseño Factorial Fraccionado

Este tipo de diseño se lleva a cabo cuando la cantidad de factores requiere de una cantidad muy alta de tratamientos, por ejemplo, en un diseño factorial completo de tipo 2^7 , existirán 7 factores con 2 niveles cada uno, lo que significaría que se requieren 128 corridas para observar el comportamiento de los 128 tratamientos en estudio, imposibilitándose esto en la práctica. Gutiérrez y de la Vara, explican que es necesario recurrir a una estrategia que permita reducir el número de corridas experimentales, pero que al mismo tiempo evite el mínimo de pérdidas en lo que a información valiosa se refiere, siendo acá cuando se utiliza el diseño de tipo fraccionado, el cual permite sacrificar información poco importante para lograr un diseño más manejable en cuanto al número de tratamientos (Gutiérrez y de la Vara, Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.230).

Diagrama de Pareto

Este diagrama es una herramienta que se utiliza para detectar los problemas que tienen más importancia, por medio de la aplicación del principio de Pareto, el cual explica que hay muchos problemas sin importancia frente a solamente unos cuantos, los cuales se categorizan como graves, ya que por lo general el 80% de los resultados totales se originan en el 20% de los elementos. La gráfica, además permite identificar visualmente en una sola revisión las minorías representantes de características vitales a las que hay que ponerle atención con más intensidad, para así utilizar todos los recursos necesarios que permitan la puesta en práctica de una acción correctiva sin malgastar esfuerzos. Este diagrama en resumen permite asignar un orden de prioridades sobre la organización de diversas clasificaciones de datos por orden descendente (EALDE Business School, 2013, p.2).

Pruebas de Calidad y de Desempeño de Medicamentos

Según la Farmacopea de los Estados Unidos de América, los procedimientos analíticos y los criterios de aceptación que se proponen para evaluar medicamentos se dividen en dos categorías, los que evalúan los atributos generales de la calidad del producto, y los que evalúan el desempeño del producto, el cual es un atributo específico de la calidad que se asocia generalmente a la biodisponibilidad y disolución del medicamento. Las pruebas de calidad pretenden evaluar atributos como el contenido, las impurezas, la uniformidad del contenido, el pH, el contenido de agua y el contenido microbiano, entre otras; mientras que las pruebas de desempeño evalúan la liberación de fármacos in vitro a partir de las formas farmacéuticas, con pruebas como las que determinan disolución del API (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.72).

Identificación

Esta prueba es la que permite confirmar que el producto contiene el fármaco declarado en el etiquetado mediante la identificación del API, por medio de métodos como la comparación del tiempo de retención de la muestra con el sujeto de estudio en inyecciones estándar por medio de cromatografía. También se puede llevar a cabo por medio cromatografía en capa delgada, espectrofotometría, y espectroscopia en el infrarrojo cercano, entre otros; teniendo la elegida que ser capaz de distinguir entre el API, los excipientes presentes, y en caso de existir, los productos de degradación. La USP menciona que los resultados deben ser comparados contra los obtenidos a partir de un estándar de referencia (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.72)

Valoración

Esta prueba, por su parte, es de carácter específico y se realiza para determinar la potencia o contenido del medicamento, el cual se considera ideal cuando coincide con el 100% de la cantidad reportada en la etiqueta, y aceptable (en la mayoría de los casos), cuando se obtiene una variación del $\pm 10\%$ de la cantidad esperada (100% reportado), debido a que se toma en cuenta la variabilidad de la fabricación y la estabilidad durante la vida útil, respaldando que dicha variación en un atributo de calidad tiene una menor probabilidad de ocasionar un impacto adverso perceptible en el resultado clínico deseado. No está demás aclarar que los criterios de aceptación de 95,0%-105,0% se usan cuando se analizan los medicamentos con un índice terapéutico estrecho (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.73)

Impurezas

Otro criterio que se debe analizar es el contenido de impurezas en el fármaco y los excipientes usados en la fabricación del medicamento, ya que estos pueden presentar impurezas del proceso, subproductos sintéticos y/o impurezas inorgánicas y orgánicas, que podrían generarse por degradación del fármaco durante la fabricación del producto y/o durante su vida útil, o por situaciones de interacciones entre el fármaco y los excipientes. La USP clasifica las impurezas como orgánicas (materiales iniciales, subproductos, materiales intermedios, productos de degradación, reactivos, ligandos, catalizadores, etc.), inorgánicas (reactivos, ligandos, catalizadores, metales pesados, sales, adyuvantes de filtración y otros materiales), y disolventes residuales, que son líquidos orgánicos que se usan como vehículos para la preparación de soluciones en la síntesis de un fármaco (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.73)

Contenido Volátil

Para realizar esta prueba, la USP indica que se debe tener consideración especial a las formas farmacéuticas en las cuales el contenido de agua es un potencial atributo de la calidad, así como en los productos en los que se emplean disolventes para la fabricación del medicamento, y menciona que se debe analizar la cantidad de disolventes volátiles por medio de la prueba de ‘pérdida por secado’ u otra técnica adecuada (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.73). Sin embargo, para sustancias que parecen contener agua como el único componente volátil, la prueba ‘determinación de agua’ puede ser suficiente, la cual puede realizarse por medio de diferentes métodos (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.740).

Friabilidad de las Tabletas

Este procedimiento es, al igual que la determinación del contenido volátil, específico para tabletas, y se caracteriza por medir la capacidad de dichas formas farmacéuticas para soportar tensiones mecánicas, y para resistirse a la formación de astillas y a la abrasión en su superficie (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.73). Dicho esto, una tableta se considerará con alta friabilidad cuando pueda erosionarse mecánicamente durante su manipulación, ya que están sujetas a tensiones por colisiones entre sí y con otras superficies sólidas durante el proceso de fabricación, lo que resulta en la pérdida de partículas o grupos de partículas de su superficie, observándose con ello, un cambio reductivo y progresivo del peso de la tableta, así como cambios de apariencia (Aulton y Taylor, 2018, p.545).

Fuerza de Ruptura de las Tabletas (Dureza)

Este parámetro mide la integridad mecánica de las tabletas, que es según la USP, la fuerza requerida para provocar el rompimiento en un plano específico. Esta ruptura se considera una falla en las tabletas, debido a que las mismas deberían ser capaces de resistir la manipulación y el transporte en la planta de fabricación, hacia los centros de venta o despacho de medicamentos y en las manos del consumidor, por ello es que la resistencia mecánica de las tabletas adquiere una importancia considerable y es un factor que se mide en forma rutinaria como una especificación de control de calidad, siendo el valor de la fuerza aplicada para provocar la rotura, conocido comúnmente como dureza (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1567).

Valoración del pH

Este parámetro o medición se define como el valor dado por un sensor potenciométrico adecuado (pH-metro), apropiadamente estandarizado, y un sistema de medición comúnmente llamado ‘medidor de pH’, el cual también podría incluirse dentro del sensor de pH, quien a su vez es el encargado de enviar la señal de pH de manera digital a un dispositivo externo, como una computadora; un sistema de adquisición de datos, una terminal u otro dispositivo controlado por microprocesadores. Ahora bien, la USP hace la salvedad de que por definición, el pH es igual a $-\log_{10} [aH^+]$, donde aH^+ es la actividad del hidrógeno (H^+) o del ión hidronio (H_3O^+) y la actividad de iones de hidrógeno se aproxima de manera muy cercana a la concentración de iones de hidrógeno (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.595).

Uniformidad de Unidades de Dosificación

Antes de entender qué es lo que se determina en esta prueba, es necesario comprender que las unidades de dosificación son formas farmacéuticas que contienen una dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad, mientras que el término ‘uniformidad de unidades de dosificación’, hace referencia al grado de uniformidad que hay entre las unidades de dosificación en términos del contenido del fármaco (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.727). Una vez entendidos los términos, es importante conocer que existen dos formas de medir este parámetro, una es mediante la uniformidad de contenido y la otra, mediante la variación de peso. La primera se refiere a determinar el contenido individual de fármacos en un número específico de unidades de dosificación, con el fin de determinar si los contenidos individuales son lo suficientemente cercanos a la cantidad declarada (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.74).

En la otra mano, la variación de peso se utiliza como alternativa para calcular la uniformidad del contenido en condiciones diferentes o especiales, tales como soluciones contenidas en envases de dosis única y en cápsulas blandas; sólidos como polvos, gránulos y sólidos estériles envasados en contenedores unitarios y que no contienen sustancias activas o inactivas agregadas; sólidos envasados en envases unitarios, con o sin sustancias activas o inactivas agregadas, que hayan sido preparados por liofilización a partir de soluciones verdaderas en sus envases finales y que declaren este método de preparación; y cápsulas duras, tabletas sin cubierta o tabletas recubiertas con películas que contengan 25 mg o más de un fármaco que a su vez, corresponda al 25% o más, en peso, de la unidad de dosificación (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.727).

Disolución

Este término (haciendo referencia al proceso en el que un sólido se disuelve en un líquido), puede considerarse compuesto de dos etapas consecutivas, la primera en donde sucede una reacción interfacial que da como resultado la liberación de moléculas del sólido a la fase líquida (solvente o medio de disolución); y la segunda, en la que las moléculas de soluto migran o viajan a través de la capa límite que rodea el cristal sólido hasta la mayor parte de la solución; siendo necesario para que sucedan ambas etapas, que la fuerza de atracción entre el disolvente y el soluto sea mayor que la fuerza de cohesión entre las partículas que conforman el sólido, para que las moléculas al salir de la superficie sólida se incorporen a la fase líquida (Aulton M. y Taylor K., 2015, p.20).

Por tanto, se deduce que la disolución es una prueba fisicoquímica *in vitro* que mide la calidad y el desempeño del medicamento en diferentes formas farmacéuticas, con el objetivo de comprobar que el medicamento administrado oralmente cumple con el perfil de disolución bajo el que fue diseñado, para a su vez, demostrar que el producto es eficaz y seguro para el paciente. Esta prueba se lleva a cabo en diferentes tipos de aparatos, los cuales en la farmacopea se identifican como aparato 1 (aparato con canastilla), aparato 2 (aparato con paleta), aparato 3 (aparato de cilindro oscilante) y aparato 4 (o aparato con celda de flujo) (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.521).

De forma muy resumida, el aparato 1 (aparato con canastilla) consta de una canastilla en donde se coloca la unidad de dosificación seca al comienzo de cada prueba; en el aparato 2 (aparato con paleta), se utiliza una paleta conformada por un aspa y un eje como elemento de agitación; en el aparato 3 (cilindro oscilante) se compone de un grupo de vasos de vidrio en forma de cilindro y con fondo plano, un grupo de cilindros también de vidrio y mallas de un material no absorbente ni reactivo, que se fijan a la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes; y en el aparato 4 (celda de flujo), la diferencia radica en que el equipo consta de un depósito y una bomba para el medio de disolución, una celda de flujo y un baño de agua que mantiene al medio de disolución (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.522).

Medio de disolución y volumen de disolución.

Dentro de la disolución, es necesario tomar en cuenta factores no solamente relacionados al aparato, sino también al medio en el que se realizará la prueba, el cual deberá seleccionarse una vez se cuente con los datos físicos y químicos del fármaco y de la unidad de dosificación, así como con propiedades claves del producto farmacéutico como la solubilidad y la estabilidad del API en solución. La USP revela que dentro de las propiedades de la forma farmacéutica capaces de afectar la disolución se encuentran el mecanismo de liberación y la velocidad de desintegración, la cual es afectada por aspectos como la dureza, la friabilidad y/o la presencia de potenciadores de solubilidad (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1186).

De la misma forma, la USP explica que los medios típicos de disolución incluyen elementos como ácido clorhídrico, soluciones amortiguadoras en pH fisiológico (1,2-7,5), fluido intestinal o gástrico simulados (con o sin enzimas), agua y surfactantes, entre otros; y deja claro que la prueba de disolución no necesita solamente de un aparato idóneo para realizarse, sino también del medio de disolución adecuado y del volumen de este correcto, revelando que para aparatos con canastillas o paletas, el volumen del medio de disolución normalmente va de 500 mL a 1000 mL, siendo 900 mL el volumen más común, y pudiendo aumentarse entre 2 y 4 L, por medio del uso de recipientes más grandes y una justificación adecuada (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1186).

Tiempos de disolución.

La importancia de las pruebas de disolución radica en la analogía que se puede realizar entre los resultados que arroja y la situación in vivo en el paciente, por ello es que se debe utilizar un método que sea exacto, preciso, lineal y sobre todo confiable, con el que se pueda demostrar que el fármaco se libera de forma adecuada bajo condiciones gástricas (ácidas), o intestinales típicas. Ahora bien, los tiempos de duración son de suma importancia para la disolución, así como los tiempos de muestreo, debido a que cuanto más tiempo se encuentre la forma de dosificación en el medio, mayor será su disolución. La USP indica que para las formas farmacéuticas de liberación inmediata, la duración del procedimiento es usualmente entre 30 y 60 minutos, siendo necesario en la mayoría de los casos suficiente, la especificación de un solo tiempo (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1188).

Sin embargo, algunas veces para cumplir con algunos requisitos, determinar comparaciones y desempeño del producto pueden exigir tiempos adicionales, por medio de los cuales se logra una adecuada caracterización de la fase ascendente y de la fase de meseta de la curva de disolución. Con respecto a esto, la USP menciona que según la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA), “los fármacos altamente solubles y de alta permeabilidad formulados como productos que se disuelven rápidamente no requieren estar sujetos a un perfil de comparación siempre que se demuestre una liberación de 85% o más de la sustancia activa dentro de los primeros 15 minutos”, significando esto, que solamente se requiere una prueba de un solo punto; no obstante, la misma USP concluye mencionando que la mayoría de los productos no caen dentro de esta categoría (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1188).

Por otro lado, para productos de disolución lenta, se indica que los tiempos útiles sobrepasan generalmente los primeros 60 minutos de disolución, mientras que en los casos de formas farmacéuticas de liberación prolongada, se deben seleccionar al menor 3 tiempos de caracterización del perfil de liberación del fármaco in vitro, existiendo la posibilidad de que se necesiten más tiempos de muestreo para aceptar la aprobación del producto. Además, se aclara que se debe elegir un tiempo inicial entre 1 y 2 horas, para demostrar la no liberación masiva; un tiempo intermedio para definir el perfil de liberación in vitro de la forma farmacéutica; y un tiempo final para comprobar el proceso de liberación completa (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1188).

Muestreo.

En cuanto al muestreo, además de los tiempos adecuados, se debe tomar en cuenta la forma de realizarlo. La USP menciona que se puede llevar a cabo el muestreo por método manual o automático, siendo el primero aquel en el que se emplean jeringas de plástico o vidrio, una cánula de acero inoxidable generalmente curva para permitir el muestreo del vaso, un filtro y/o un soporte para este; mientras que para el segundo, se utilizan muestreadores automáticos que pueden ser total o semi-automatizados. Asimismo, en la misma fuente se dice que “dado que los laboratorios regulatorios pueden realizar las pruebas de disolución mediante un muestreo manual, es necesario que se valide el muestreo automático” (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1189).

Filtros.

Durante el muestreo, es necesario utilizar filtros para evitar que las muestras contengan partículas no disueltas del fármaco que entren en análisis y luego se disuelvan. Ante esto la USP señala que por medio de la filtración, se logran remover los excipientes insolubles para que no causen interferencias en las lecturas, turbidez o precipitados significativos; lográndose esto con filtros con tamaño de poro entre 0,45 a 70 μm , o con filtros con poros más grandes en casos donde la interferencia del excipiente es alta, el filtrado tenga una apariencia turbia o el filtro se obstruya. Dentro de los tipos de filtros comunes se encuentran el filtro de profundidad, disco de filtro y filtro de flujo (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1189).

Análisis espectrofotométrico.

Una vez que se tienen las muestras preparadas y listas para analizar, se llevan al espectrofotómetro, el cual generalmente utiliza celdas cuya longitud de paso varía entre 0,02 y 1 cm con el objetivo de evitar la dilución de la muestra; seguido a esto se inicia el análisis, durante el cual las soluciones estándar se analizan sólo a una concentración igual al 100% de la concentración de la dosificación, o a diferentes concentraciones si se está analizando el perfil de disolución. Según la USP, la absorbancia media del blanco no debe exceder el 1 % del estándar ya que, valores superiores deberán evaluarse caso por caso. En la misma fuente se indica que la desviación estándar relativa para estos análisis de UV generalmente no supera el 2%, y que la absorptividad se calcula al dividir la absorbancia estándar media por la concentración, dividida por la longitud de paso de la celda de flujo (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1191).

Validación de Métodos de Análisis

Es necesario comprender que todas las pruebas de análisis antes mencionadas, utilizadas para analizar y medir la calidad y el desempeño de los medicamentos, no siempre son métodos oficiales estipulados y aprobados por las farmacopeas internacionales. Por esta razón, es que se deben realizar validaciones de métodos en casos particulares, por ejemplo, cuando se deba recurrir a metodologías no farmacopéicas. Estas validaciones son alternativas que poseen el objetivo de analizar un artículo oficial que puede o no estar en formas farmacéuticas oficiales, demostrando por medio del análisis de la linealidad, exactitud, especificidad, precisión, límite de cuantificación y robustez que la medición es adecuada (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.711).

Validación de la Prueba de Disolución

El procedimiento de disolución de la USP, se define como una prueba de desempeño que requiere de un aparato adecuado, un medio de disolución conveniente y condiciones de prueba útiles, que provean un método discriminatorio lo suficientemente resistente y reproducible, para que sea capaz de ser transferido entre laboratorios, para con ello, aportar datos que permiten por medio de la comparación contra criterios de aceptación, aceptar o rechazar el producto final o en proceso. Estos criterios de aceptación antes mencionados, deben ser fieles representantes de varios lotes con la misma composición nominal y el mismo proceso de fabricación, así como del desempeño del producto en estudios de estabilidad (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1184).

Dentro del mismo documento, se explica que el método debe ser discriminatorio, es decir, que posea la capacidad de distinguir variantes en la composición o en el proceso de fabricación influyentes en el desempeño in vivo del medicamento; mientras que también debe demostrar adecuadamente los cambios de mayor importancia que sufre el fármaco durante el tiempo que se encuentra en estudios de estabilidad, causados por factores como la temperatura, la humedad, y/o la fotosensibilidad, dando como resultado datos que no sean demasiado variables, es decir, que no posean una desviación estándar relativa de más del 20% durante los primeros 10 minutos, ni más del 10% en tiempos superiores (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1185).

Especificidad / interferencia del placebo.

Como se mencionó anteriormente, se debe demostrar por medio de análisis de linealidad e intervalo, exactitud, especificidad, precisión, límite de cuantificación y robustez que la medición arrojada por el método utilizado en la disolución es adecuada. La especificidad o interferencia con el placebo, es necesaria específicamente para demostrar que los resultados no se ven afectados por los ingredientes del placebo, otros fármacos activos o productos de degradación, produciendo entorpecimientos en las lecturas, que pueden determinarse pesando las muestras de la mezcla del placebo y disolviéndolas en el medio de disolución a las concentraciones que se puedan encontrar durante la prueba (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1190).

La USP también especifica que para productos de liberación prolongada, es más apropiado emplear el placebo como la forma farmacéutica terminada, debido a que esta liberará los excipientes de la misma forma en que lo haría el producto terminado. De igual forma, se exterioriza que los resultados de las interferencias reportadas no deben exceder el 2%, ya que de otra forma podría requerirse una modificación del método en términos de longitud de onda o tipo de técnica de lectura (cromatografía líquida de alta eficacia, por ejemplo) para evitar dicha interferencia. Además, se hace la salvedad de que cuando están presentes otros principios activos en la unidad de dosificación, o cuando hay niveles de degradación altos, se deberá demostrar que éstos no afectan demasiado los resultados, con valores menores al 2% antes mencionado (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1190).

Linealidad e intervalo.

Por su parte, la linealidad y el intervalo se llevan a cabo comúnmente por medio de soluciones del fármaco, que se preparan a concentraciones desde una concentración inferior a la más baja concentración esperada en la disolución, hasta una concentración mayor de la concentración más alta esperada en la misma, creadas a partir de una solución madre común. La Farmacopea de los Estados Unidos de América, explica que generalmente la linealidad se calcula utilizando un programa de regresión de cuadrados mínimos adecuado, con el cual debería obtenerse un coeficiente de correlación (r^2) mayor o igual a 0.98, sino de otra forma se podría determinar el método como no lineal, y por ende, no válido (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1190).

Precisión.

En la misma fuente bibliográfica se explica que la precisión toma en cuenta la repetibilidad y la precisión intermedia, siendo la primera determinada al repetir mediciones de las soluciones muestra y/o estándar, a partir de las cuales se calcula la desviación estándar (RSD) de múltiples inyecciones o lecturas espectrofotométricas para cada solución estándar, o a partir de los datos de linealidad o exactitud. Por otro lado, la precisión intermedia puede evaluarse para determinar los efectos de eventos o situaciones que ocurren a nivel aleatorio sobre la precisión del procedimiento analítico, evaluándose un lote bien caracterizado de un producto farmacéutico con estrecha uniformidad de contenido, o placebos e ingredientes activos para lograr identificar la precisión intermedia (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1191).

Además, se menciona que durante el análisis las variaciones a considerar son los días, los analistas y el equipo, por lo que los perfiles de disolución de una misma muestra, las soluciones estándar y medios a utilizar en la prueba, pueden ser elaborados y preparados por dos analistas diferentes, en días diferentes y con concentraciones alta y baja (para evitar tantas concentraciones diferentes). Por último, se detalla que un criterio de aceptación aceptable es cuando “la diferencia en el valor medio entre los resultados de disolución en cualquiera de las dos condiciones que empleen la misma concentración no excede un 10% absoluto en tiempos con menos de 85% disuelto, y no excede un 5% para los tiempos por encima de 85%”; sin embargo, se indica que pueden también utilizarse otros límites (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1191).

Exactitud y recuperación.

Para estos criterios, la USP menciona que generalmente para llevar a cabo el análisis se preparan muestras múltiples que contengan API y cualquier otro ingrediente de la mezcla en la forma farmacéutica (excipientes, materiales de recubrimiento, etc.) en concentraciones que varían por debajo del rango más bajo esperado y por arriba del rango más alto esperado en términos de liberación del fármaco; haciéndose la salvedad de que para fármacos de poca solubilidad, podría prepararse una solución madre en una cantidad pequeña de solvente orgánico (que no exceda el 5%), y luego diluir a la concentración final requerida con medio de disolución; mientras que en el caso de concentraciones muy bajas, puede ser conveniente preparar una solución madre. Asimismo, se especifica que el nivel de recuperación se encuentra normalmente entre 95% y 105% de la cantidad agregada (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1191).

Robustez.

La robustez, por su lado, se define como el estudio del efecto de cambios pequeños y deliberados en las condiciones de la disolución, y se lleva a cabo normalmente en las etapas finales del desarrollo del producto, por medio de un número de repeticiones (3 o 6) que depende de la precisión intermedia. La USP explica que de los parámetros sujetos a variaciones dependen del procedimiento y del tipo de análisis, incluyéndose la composición del medio, el pH, la velocidad de agitación, la temperatura y el volumen de disolución; mientras que para los análisis realizados en HPLC, los parámetros pueden incluir desde la composición de la fase móvil hasta la longitud de onda, entre otros (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1191).

Una vez comprendido todo lo que engloba la creación de un medicamento (desde su punto de pre-formulación y hasta su administración), se puede observar que la calidad es un criterio o característica obligatoria y no discutible, debido a su efecto sobre la salud de los pacientes consumidores, los cuales esperan que al administrar un fármaco en cualquier tipo de forma farmacéutica, se obtenga un beneficio que supere el riesgo, traducido en la mejora de sus dolencias o padecimientos, así como en la prevención de enfermedades ante las cuales poseen predisposición o alta posibilidad de padecimiento. Es esta la razón por la que para la pre-formulación planteada en esta investigación, se abordó la calidad desde el enfoque de Calidad por Diseño, con el objetivo de evadir métodos más empíricos como el de prueba y error.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la Investigación

Este trabajo investigativo cuenta con un enfoque de tipo mixto, ya que en él se medirán diferentes variables propias de los excipientes y del principio activo utilizados en la pre-formulación antes de mezclarlos; pero también se tratará de comprender el comportamiento de cada uno de ellos para que dato por dato, se pueda llegar a una perspectiva más general y se planee mejor el uso y las mezclas entre ellos. Una investigación cuantitativa según Hernández, Collado, y Baptista, “representa un conjunto de procesos, es secuencial y probatorio” (2014, p. 4). Además, los autores mencionan que en este tipo de enfoque investigativo:

Cada etapa precede a la siguiente sin eludir pasos, ya que se tiene un orden riguroso, (con la posibilidad de redefinir alguna fase), siempre partiendo de una idea que va acotándose, para que una vez delimitada, se deriven objetivos y preguntas de investigación, de las cuales se establecen hipótesis y determinan variables; para luego trazar un plan para probarlas, medirlas en un determinado contexto, y analizarlas para luego extraer una serie de conclusiones.

Los mismos autores explican también que “un enfoque cuantitativo refleja la necesidad de medir y estimar magnitudes de los problemas de investigación, es decir: ¿cada cuánto ocurren y con qué magnitud?, sin embargo, lo hace considerando lo que se ha investigado anteriormente”. Así mismo, señalan que la recolección de los datos se fundamenta en la medición, y se lleva a cabo al utilizar procedimientos estandarizados y aceptados por una comunidad científica para que la investigación sea creíble y aceptada por otros investigadores. Además, un enfoque cuantitativo hace que la investigación sea lo más objetiva posible para que al final, “se pretenda confirmar y predecir los fenómenos investigados, buscando regularidades y relaciones causales entre elementos. Esto significa que la meta principal es la formulación y demostración de teorías” (Hernández, Collado, y Baptista, 2014, p.7).

Diferiendo de lo anteriormente expuesto, un trabajo cualitativo según Hernández, Collado, y Baptista, “busca principalmente la ‘dispersión o expansión’ de los datos e información” (2014, p. 10). Además, los autores mencionan que este tipo de investigación:

Puede desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos. Con frecuencia, estas actividades sirven, primero, para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes; y después, para perfeccionarlas y responderlas. La acción indagatoria se mueve de manera dinámica en ambos sentidos: entre los hechos y su interpretación, y resulta un proceso en el que la secuencia no siempre es la misma, pues varía con cada estudio (Hernández, Collado, y Baptista, 2014, p. 7).

Alcance y Diseño de la Investigación

Sumado al enfoque, se considera que la investigación tiene un alcance correlacional y un diseño experimental. Con respecto al alcance, se evaluarán las relaciones entre los parámetros críticos del proceso, los atributos críticos de la calidad, y las características de los materiales que se utilizarán en la pre-formulación del medicamento de liberación prolongada, para poder prevenir los posibles errores y altercados que se puedan dar durante el proceso. Además, se analizarán las posibles relaciones entre los materiales, sus cantidades a utilizar y el efecto de esto sobre los atributos críticos de la calidad del producto. Hernández, Collado y Baptista mencionan que un enfoque correlacional “tiene como finalidad conocer la relación o grado de asociación que exista entre dos o más conceptos, categorías o variables en una muestra o contexto en particular” (2014, p. 93). Los mismos autores, también mencionan que:

En ocasiones sólo se analiza la relación entre dos variables, pero con frecuencia se ubican en el estudio vínculos entre tres, cuatro o más variables. Para evaluar el grado de asociación entre dos o más variables, en los estudios correlacionales primero se mide cada una de éstas, y después se cuantifican, analizan y establecen las vinculaciones. Tales correlaciones se sustentan en hipótesis sometidas a prueba (2014, p. 93).

En la otra mano, el diseño experimental de la investigación es considerado como tal, debido a que por medio de la manipulación de materias primas y una serie de pruebas experimentales (con un previo estudio y análisis de riesgo elaborado), se medirán las características categorizadas como atributos críticos de la calidad de la pre-formulación. Los autores Hernández, Collado y Baptista (2014, p.129) referencian a Fleiss (2013); O'Brien (2009) y Green (2003) al decir que el término experimento se refiere a “un estudio en el que se manipulan intencionalmente una o más variables independientes (supuestas causas antecedentes), para analizar las consecuencias que la manipulación tiene sobre las variables dependientes (supuestos efectos consecuentes), dentro de una situación de control para el investigador”.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Para la realización de esta investigación se tomarán en cuenta artículos científicos y trabajos de grado y posgrado que hayan sido publicados entre el año 2011 y el 2021, que utilizarán el enfoque de Calidad por Diseño, Diseño de Experimentos, y/o que hayan utilizado Gestión de Riesgos en un proceso industrial a nivel farmacéutico. Además, que mencionen el método o la forma en que realizaron una pre-formulación de algún medicamento de liberación prolongada, y/o que basen su investigación en la formulación o pre-formulación de un medicamento de liberación prolongada. Además, se utilizarán fuentes de información como libros y páginas confiables de bases de datos científicos que permitan obtener características sobre excipientes y principios activos, sus características, incompatibilidades y usos.

También serán utilizados los artículos científicos que tengan como tema central el comportamiento fisicoquímico de alguno de los materiales que se planea utilizar en la pre-formulación del medicamento propuesto en esta investigación, así como los datos de referentes internacionales para cumplir con la seguridad y eficacia del medicamento. Por otro lado, no se tomarán en cuenta fuentes de información que se encuentren en otro idioma diferente al español o inglés. Tampoco se tomarán en cuenta artículos científicos o trabajos de grado que se hayan publicado antes del año 2011, ni procedentes de revistas poco confiables.

Variables de la Investigación

Unidades de Análisis

Tabla 1. Unidades de Análisis

Objetivo	Variable	Indicador	Definición Conceptual	Definición Operacional
Cuantificar el nivel de riesgo de fallo del cumplimiento del Perfil de Calidad Objetivo del Producto en la fabricación de tabletas de liberación prolongada por medio de pruebas reológicas, diagrama de Ishikawa y matriz AMFE para la creación de una estrategia adecuada de mitigación y control.	Nivel de riesgo.	La creación de una estrategia adecuada de mitigación y control de riesgos.	El riesgo de una actividad puede tener dos componentes: la posibilidad o probabilidad de que un resultado negativo ocurra y el tamaño de ese resultado. Por lo tanto, cuanto mayor sea la probabilidad y la pérdida potencial, mayor será el riesgo (Echemendía B., 2011, p. 471)	Pruebas reológicas, diagrama de Ishikawa y matriz AMFE
Diseñar una estrategia basada en el enfoque de Calidad por Diseño y Diseño de Experimentos que permita la selección de los materiales y los procesos de fabricación para la obtención de un medicamento de liberación prolongada que cumpla con el Perfil de Calidad Objetivo del Producto.	Estrategia basada en el enfoque de Calidad por Diseño y DoE	Obtención de un medicamento de liberación prolongada que cumpla con el perfil de Calidad Objetivo del Producto.	“Una estrategia es una búsqueda deliberada de un plan de acción que cree y desarrolle una ventaja competitiva de la empresa. También puede describirse como el modelo de objetivos, propósitos o metas y el plan de cómo alcanzarlas (Henderson, 1989 y Andrews, 1971)” (Martínez D. y Milla A., 2012, p. 5).	Utilizando el enfoque de Calidad por Diseño y DoE
Validar la metodología creada por medio de la fabricación de un lote piloto utilizando los materiales y procesos elegidos para la demostración de la obtención de un producto terminado que cumpla con los atributos críticos de la calidad estipulados en los referentes internacionales.	Metodología	Validación de la metodología que permita la obtención de un producto terminado que cumpla con los atributos críticos de la calidad estipulados en los referentes internacionales.	La metodología se define como la ciencia del método o como el conjunto de métodos que se siguen en una investigación científica o en una exposición doctrinal. Por otro lado, un método es un procedimiento que se sigue en las ciencias para hallar la verdad y enseñarla (Real Academia Española, 2020, párr. 1)	Fabricación de un lote piloto utilizando los materiales y procesos elegidos.

Fuente: Elaboración propia (2021)

Instrumentos

Instrumento Cualitativo

Diagrama de Ishikawa

Este diagrama es una representación gráfica del vínculo entre un resultado y los factores capaces de influir en dicho resultado, la cual ofrece una imagen a nivel general de las causas que generan un efecto específico, siendo las principales etapas en su elaboración la definición del problema, la elaboración gráfica per se, el análisis de la información que ofrece el diagrama, el análisis de los factores principales o los que podrían modificarse, y la creación de un plan de acción considerando la información obtenida en el paso anterior (Botezatu, et. al, 2019, p.1). De forma similar, Luca señala que en este diagrama de causa y efecto, generalmente se agrupan las causas en categorías mayores para lograr identificar las fuentes de variación, siendo estas las personas, los métodos, las máquinas, los materiales, las mediciones y el medio ambiente (Luca, 2016, p.1).

Instrumentos Cuantitativos

Análisis modal de fallos y efectos (AMFE)

Una matriz AMFE es una metodología que analiza la calidad, seguridad y fiabilidad de un sistema en términos de funcionamiento, la cual permite determinar la severidad, la ocurrencia y la detectabilidad de los posibles errores de dicho diseño, con el objetivo de prevenir los posibles atentados a la calidad. Este análisis se aplica por medio del estudio sistemático de los fallos (modos de fallo) y sus causas, el cual tiene como objetivo la corrección de los diseños para evitar la aparición de las fallas. Para su desarrollo es necesario que exista coordinación y entendimiento entre todo el equipo que se involucra, el cual generalmente es pluridisciplinar (Cuatrecasas y González, 2017, p.111).

Diseño de experimentos

El Diseño de Experimentos es según Gutiérrez y de la Vara, “la aplicación del método científico para generar conocimiento acerca de un sistema o proceso, por medio de pruebas planeadas de forma adecuada” (2012, p.4). Los autores antes mencionados, indican que esta metodología se ha consolidado a través del tiempo como un conjunto de técnicas estadísticas e ingenieriles, que permiten entender mejor los escenarios que denotan relaciones entre causas y efectos. Por otro lado, para entender el significado del Diseño de Experimentos, es necesario

primero comprender términos como ‘experimento’, ‘unidad experimental’, o ‘variables de respuesta’ entre otros (Gutiérrez y de la Vara, Análisis y Diseño de Experimentos, 2012, p.4)

Prueba de disolución

Esta prueba puede considerarse compuesta de dos etapas consecutivas, la primera en donde sucede una reacción interfacial que da como resultado la liberación de moléculas del sólido a la fase líquida, y la segunda, en la que las moléculas de soluto migran o viajan a través de la capa límite que rodea el cristal sólido hasta la mayor parte de la solución (Aulton M. y Taylor K., 2015, p.20). Visto de otra forma, la disolución es una prueba fisicoquímica in vitro que mide la calidad y el desempeño del medicamento en diferentes formas farmacéuticas, con el objetivo de comprobar que el medicamento administrado oralmente cumple con el perfil de disolución bajo el que fue diseñado, para a su vez, demostrar que el producto es eficaz y seguro para el paciente (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.521).

Protocolo de validación

Una validación es según el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06, el procedimiento que sirve para crear documentos que sirven como pruebas para demostrar bajo un carácter científico, que un método analítico tiene las características de desempeño adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas para las que fue hecho, lo que implica “la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad y del error sistemático y al azar de un procedimiento, no sólo dentro de la calibración sino en el análisis de muestras reales” (Sistema Costarricense de Información Jurídica, 2009). De forma más clara, Álvarez C. menciona que un protocolo de validación “un plan documentado que describe como investigar la fiabilidad y reproducibilidad del proceso de manufactura del producto” (2018, p. 99)

Pruebas reológicas

Son aquellas que se realizan al inicio de la etapa de fabricación del medicamento con el objetivo de determinar el flujo de la mezcla de polvos o del gránulo formado tras la granulación, y así tomar decisiones para mejorar dicha característica. Normalmente se utilizan cuatro métodos (y sus variantes) para determinar la fluidez del polvo entre los que destacan: el ángulo de reposo y el índice de Hausner o índice de compresibilidad; teniendo que ser ambos prácticos, útiles, reproducibles, sensibles y con la capacidad de producir resultados significativos (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.1450).

Prueba de distribución del tamaño de partícula (Granulometría).

Esta prueba se debe realizar como método de control de procesos, debido a que permite clasificar los polvos y los gránulos según su distribución de tamaño de partícula, característica de suma importancia porque influye de forma directa en el flujo del polvo, en la compresibilidad y en la disolución del comprimido. Este método granulométrico es de preferencia para clasificar polvos o gránulos en función del tamaño de partícula, por medio de tamices colocados uno sobre el otro en orden ascendente de tamaño de orificio, y luego colocar el polvo de muestra en el tamiz superior, sometiendo la torre o cascada de tamices a agitación durante un tiempo específico, para luego determinar con el peso exacto del material que se retuvo en cada tamiz, el porcentaje, en peso, del mismo (United States Pharmacopeial Convention, 2015, p.785).

Procedimientos y recursos

Para los estudios de pre-formulación:

1. Se consulta el inventario de la empresa para seleccionar los potenciales materiales a utilizar.
2. Se consultan fuentes bibliográficas de confianza para determinar las incompatibilidades reportadas para cada material seleccionado, así como información sobre sus propiedades físicas y químicas.
3. Se realizan 4 mezclas diferentes con los excipientes elegidos y el API.
4. Se envasan con protección a la luz y se envían a las cámaras de estabilidad por un mes.
5. Se determina si el método contenido en la Farmacopea Británica para determinar la potencia del API es lineal (debido a que se utiliza para una forma farmacéutica diferente).
6. Se analizan las mezclas luego de salir de las cámaras de estabilidad

Para la detección del perfil de calidad objetivo del producto:

1. Se determinan los factores que afectan directamente la liberación del medicamento y con ello su disolución.

Para la elaboración del diagrama de Ishikawa:

1. Se investiga la forma de realizar un diagrama de Ishikawa en términos de forma y contenido.
2. Se eligen los procesos para fabricar el producto en términos de operaciones unitarias.
3. Se hace una lluvia de ideas con los diferentes factores que pueden influenciar en la calidad del producto que se quiere pre formular en términos del medio ambiente, las máquinas, los materiales, la mano de obra y los métodos.

Para la elaboración del análisis modal de fallas y efectos:

1. Se utiliza el diagrama de Ishikawa como referencia para elegir los modos de fallo potenciales relacionados a los materiales, al proceso de fabricación del medicamento y al producto final.
2. Se subdividen los modos de fallo potenciales según el proceso en el que podría suceder.
3. Se asocian los modos de fallo potenciales con los efectos inmediatos que producirían, y con las causas que los generarían.

4. Se estudian los controles actuales en la empresa para mitigar la aparición de los modos de fallo potencial seleccionados.
5. Se le da un valor en escala de 1 a 10 en términos de severidad, ocurrencia y capacidad de no detección, a los modos de fallo elegidos.
6. Se calcula el valor del índice de prioridad de riesgo inicial (IPR) y se categoriza como muy alto, alto, medio, bajo o mínimo según sus valores.
7. Se crean planes de acción que de forma directa puedan reducir la probabilidad de causa y de no detección de los modos de fallo potenciales.
8. Se recalcula la severidad, ocurrencia y no detección de los modos de fallo una vez aplicados los planes de acción propuestos.
9. Se recalcula el índice de prioridad de riesgo con los nuevos valores de ocurrencia, severidad y no detección, para luego recategorizar el nivel de riesgo como muy alto, alto, medio, bajo o mínimo.

Para la elaboración del Diseño de Experimentos (DoE):

1. Se analizan los factores que afectan en mayor medida la disolución de un fármaco
2. Se eligen los 5 cinco factores que más repercusiones se cree tendrán sobre la disolución del producto final, así como dos niveles para cada uno, y se crea un diseño factorial fraccionado.

Para la elaboración de los lotes de prueba planteados en el DoE:

1. Se redacta el instructivo de manufactura para cada lote de prueba.
2. Se dispensan los materiales necesarios y se etiquetan por número de lote, nombre y gramos dispensados.
3. Se procede a mezclar el API, el aglutinante (povidona o almidón pregelatinizado según sea el caso) y el diluyente (celulosa microcristalina) durante 5 minutos.
4. Se procede a colocar la mezcla de polvos en el mezclador planetario y se inicia la granulación con agua a velocidad constante por 5-10 minutos.
5. Se seca el granulado por medio de lecho fluido hasta alcanzar un valor entre 1% y 3% de humedad relativa.
6. Se colocan los gránulos secos en el molino con malla #20 a 3500 o 4500 rpm según corresponda.

7. Se mezcla con la matriz de liberación (hipromelosa) durante 10 minutos.
8. Se prosigue adicionando el talco y el estearato de magnesio y mezclando por 3 minutos.
9. Se inicia la etapa de compresión adicionando la mezcla de polvos al alimentador del equipo.
10. Se ajusta el volumen de la cámara de compresión y la fuerza de los punzones para obtener tabletas con un peso de $850\text{mg} \pm 25\text{mg}$ y una dureza de 160 – 180 Newton (N) o 200 - 220 N según corresponda.
11. Se completa la compresión.
12. Se determina la friabilidad de los comprimidos.
13. Se empaacan las tabletas en recipientes con protección lumínica y se rotulan por número de lote.

Para la elaboración del protocolo de validación:

1. Se consultan en el RTCA 11.03.39:06 y en la USP los requisitos necesarios para validar el método analítico y se elabora el protocolo siguiendo las pautas encontradas.

Para la validar la prueba de disolución:

1. Se realiza la validación del método para la prueba de disolución, tomando en cuenta la especificidad, linealidad, exactitud, precisión, repetibilidad y reproducibilidad (según lo estipulado en la USP y en el RTCA 11.03.39:06).
2. Se completa el reporte de validación con los resultados obtenidos para control interno y regulatorio de la empresa.

Para realizar las pruebas de disolución:

1. Se prepara el medio de disolución.
2. Se ajusta el pH del medio de disolución.
3. Se prepara el disolutor estableciendo la temperatura (37 ± 0.5 °C), el pH del medio (pH=7.5), el volumen de cada vaso (900 mL) y las rpm (100rpm) en el aparato de paletas (aparato 2).
4. Se pesan 3 muestras (tabletas) de cada lote de prueba y se agregan en los vasos del disolutor.
5. Se toman muestras por medio de un filtro y se llevan a la concentración adecuada para analizar en el equipo de espectrofotometría Ultravioleta Visible (UV-VIS) a una longitud de onda de 330nm.

6. Se realiza la lectura del medio de disolución como solución blanco.
7. Se realiza la lectura de 3 soluciones estándar preparadas con materia prima (API).
8. Se realiza la lectura de cada muestra a la hora, a las 2 horas, a las 4 horas y a las 7 horas aproximadamente de estar contenidas en el disolutor.
9. Por medio de Excel se calculan las concentraciones de API detectadas por el UV-VIS en cada tiempo de muestreo y para cada muestra analizada.
10. Si el lote analizado no cumple con los criterios de aceptación de la prueba de disolución propuesta por la Farmacopea de los Estados Unidos de América en dos momentos de muestreo seguidos se deja de analizar para los siguientes tiempos.

Para realizar las pruebas reológicas:

1. Se toma una muestra suficiente de polvo posterior a la molienda y previo a la compresión.
2. Se determina la densidad aparente y la densidad compactada por medio de una probeta de 50mL.
3. Se calculan los índices de Hausner y Carr por medio de las densidades aparente y compactada.
4. Se utiliza un embudo para dejar caer sobre una superficie plana y sin vibraciones una muestra de polvo que formará un cono, a partir del cual se obtendrá la altura y el radio para calcular el ángulo de reposo.

Para realizar la prueba de granulometría:

1. Se utiliza una cascada de tamices con mallas de diferente tamaño.
2. Se pesa cada tamiz y también la cantidad de polvo a analizar.
3. Se coloca la muestra de polvo (posterior a la molienda y previo a la compresión) pesada previamente en el tamiz superior.
4. Se colocan los tamices en una base vibratoria por 10 minutos.
5. Se pesa cada tamiz y se verifica por diferencia la muestra de polvo retenida en cada uno de ellos.

Proceso para la Recolección y Análisis de Datos

Este trabajo investigativo se llevará a cabo en las instalaciones de una empresa farmacéutica nacional, la cual será la encargada de proveer todos los materiales, equipos, reactivos y herramientas necesarias para el alcance de los objetivos específicos aquí planteados. La elaboración del diagrama de Ishikawa y del análisis modal de fallo y efecto, se realizará por medio de la recopilación de información y del estudio de las características fisicoquímicas del principio activo y de los excipientes, así como también, de los riesgos asociados a los atributos críticos de la calidad del producto. Por otro lado, el Diseño de Experimentos de tipo factorial fraccionado se realizará tomando en cuenta las sugerencias de la empresa, así como la información recolectada sobre los factores que afectan en mayor medida la disolución de un producto farmacéutico.

Asimismo, se recurrirá al programa ‘Minitab’ para poder crear el Diseño de Experimentos antes mencionado, en donde además se agregarán los resultados obtenidos en la disolución de los diferentes lotes de prueba analizados, para obtener al mismo tiempo los resultados del DoE. Dicha prueba de disolución se validará tomando como referencia fuentes de información como la Farmacopea de los Estados Unidos de América, la Farmacopea Británica y el Reglamento Técnico Centroamericano, para la creación del protocolo de validación. Además, el análisis del producto final obtenido se realizará por medio del equipo de espectrofotometría Ultravioleta Visible (UV-VIS), en el que se colocarán muestras extraídas de la prueba de disolución en los tiempos que estipula el método de análisis (una vez que se encuentre validado).

Tras la recolección de los datos de disolución del producto obtenidos en el análisis espectrofotométrico, se realizarán cálculos matemáticos por medio de una plantilla de Excel perteneciente a un documento ya establecido por la empresa farmacéutica. Por último, el análisis de los resultados matemáticos se realizará tomando como referencia los atributos críticos de la calidad del producto, así como los resultados obtenidos en el Diseño de Experimentos. Para este punto se intentará proponer una fórmula del medicamento que cumpla con el perfil de calidad objetivo del producto, sin embargo, de no ser posible se realizará un nuevo DoE con diferentes factores y niveles considerados como más influyentes en la calidad del producto final.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

A continuación, se muestran los resultados obtenidos tras todo el proceso experimental, recopilatorio y práctico realizado durante la presente investigación, con el fin de alcanzar los objetivos específicos antes mencionados.

Estudios de Pre-Formulación

Los materiales y excipientes se seleccionan a partir de los inventarios de la empresa con el fin de no retrasar el inicio de la investigación y evitar compras sin una comprobada necesidad. Desde el punto de vista de la pre-formulación, para una tableta de liberación prolongada, se necesita el principio activo, los excipientes para mejorar el flujo de la mezcla de polvos, un diluyente para alcanzar el peso deseado de tableta, el excipiente formador de la matriz de liberación y un aglutinante que mejore las fuerzas de cohesión. Tras esta premisa, se eligen los excipientes contenidos en la tabla 2, tomando en cuenta las incompatibilidades teóricas estudiadas en diferentes fuentes bibliográficas.

Tabla 2. Materiales elegidos durante los estudios de pre-formulación

Material	Función	Incompatibilidades
Principio activo	Activo con efecto terapéutico	Susceptible a la fotólisis directa por la luz solar.
Hipromelosa	Formador de matriz de liberación	Incompatible con algunos agentes oxidantes. Dado que es no iónica, la hipromelosa no formará complejos con sales metálicas u orgánicas iónicas para formar precipitados insolubles.
Povidona	Aglutinante	Forma aductos moleculares en solución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salicílico, fenobarbital, tanino y otros compuestos. La eficacia de algunos conservantes puede verse afectada negativamente por la formación de complejos.
Celulosa microcristalina	Diluyente	Incompatible con agentes oxidantes fuertes.
Talco	Deslizante	Incompatible con compuestos de amonio cuaternario.
Estearato de magnesio	Lubricante	Incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro. Se debe evitar con materiales oxidantes fuertes. No se puede utilizar en productos que contengan aspirina, algunas vitaminas y la mayoría de las sales alcaloides.

Fuente: Elaboración propia (2021), con base en Handbook of Pharmaceutical Excipients (2009).

En la tabla 2 se puede observar que ninguno de los materiales posee interacciones entre sí, permitiéndose proceder a la fórmula en cuestión de cantidades a utilizar. Para esto, se revisó tanto la dosis terapéutica del principio activo, como las cantidades porcentuales de los excipientes según su función, propuestas por el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, Sheskey, y Quinn, 2009). Ambos aspectos antes mencionados sumados a la notable distinción visual de poca fluidez del API permitieron plantear la fórmula observada en la tabla 3.

Tabla 3. Cantidades de cada material a utilizar en la pre-formulación

Material	Porcentaje según la función deseada
Principio activo	58.82 %
Hipromelosa	15.00 %
Povidona	5.00 %
Celulosa microcristalina	14.18 %
Talco	5.00 %
Estearato de magnesio	2.00 %

Fuente: Elaboración propia (2021), con base en Handbook of Pharmaceutical Excipients (2009) y en la base de datos del sitio web Drugbank (2021).

Mezclas para los estudios de compatibilidad de materiales

Una vez definidos los materiales, se realizan 4 mezclas diferentes con el API utilizando distintas combinaciones de excipientes en cada una de ellas (figura 1). Las mezclas fueron de 20 gramos cada una y se ejecutan manteniendo un porcentaje del 58.82% del API, y un 41.18% de los demás materiales, divididos en cantidades iguales. Dichas mezclas se efectúan de forma tal que las combinaciones permitan encontrar (en caso de que se detecte degradación), el potencial material degradante del API de forma más directa y efectiva. Posteriormente, las susodichas se envasan en recipientes con protección a la luz, para evitar cualquier tipo de fotólisis del API, y se envían durante un mes a las cámaras de estabilidad con los valores de temperatura y humedad utilizados en los estudios de estabilidad acelerada propuestos por el RTCA (45°C - 50°C y 75% de humedad relativa).

Figura 1. Mezclas de materiales en estudios de compatibilidad por estabilidad

Mezclas Para estabilidad (20 g)			
Mezcla 1		Mezcla 2	
Compuesto	Cantidad (g)	Compuesto	Cantidad (g)
API	11,76	API	11,76
Hipromelosa	4,12	Celulosa Mic	2,75
Povidona	4,12	Talco	2,75
		Povidona	2,75
TOTAL	20,00	TOTAL	20,01
Mezcla 3		Mezcla 4	
Compuesto	Cantidad (g)	Compuesto	Cantidad (g)
API	11,76	API	11,76
Estearato Mg	2,75	Povidona	4,12
Hipromelosa	2,75	Celulosa Mic	4,12
Povidona	2,75		
TOTAL	20,01	TOTAL	20,00

Fuente: Elaboración propia (2021).

Linealidad del método de potencia

Una vez que se extraen las muestras de compatibilidad de las cámaras de estabilidad, se preparan soluciones a partir de materia prima para comprobar la linealidad del método de análisis de la potencia del API contenido en la Farmacopea Británica. No obstante, es necesario mencionar que, aunque el método es farmacopeico, se decide realizar la prueba de linealidad por medio de soluciones patrón de materia prima en concentraciones del 50%, 80%, 120% y 150% del API, con el fin de comprobar su funcionalidad.

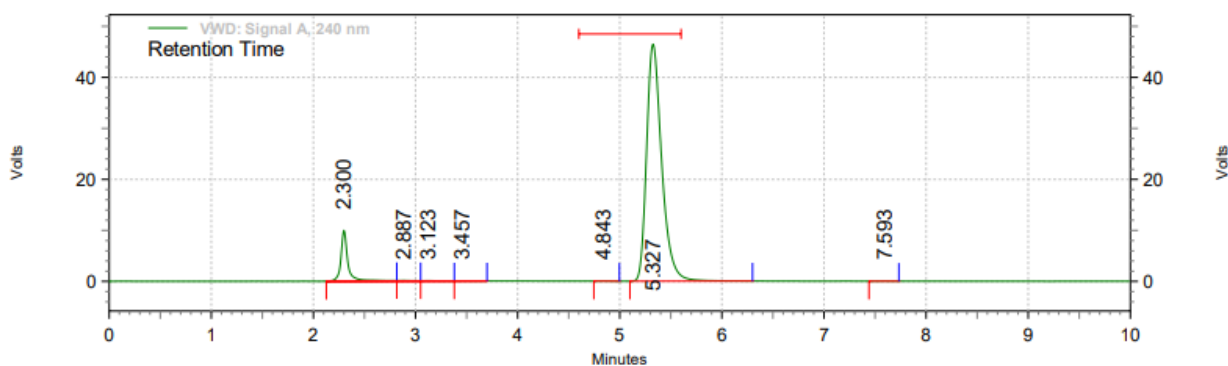
Tabla 4. Linealidad del método de potencia del API por medio de HPLC

%	Concentración (mg/mL)	Área del pico	Promedio
50	0,0084	8016800	8018410
		8020912	
		8017518	
80	0,0134	12142566	12084808
		12067742	
		12044115	
120	0,0202	19178826	19188122
		19178353	
		19207186	
150	0,0252	24054599	24049082
		24047218	
		24045430	

Fuente: Elaboración propia (2021), con base en las lecturas y resultados bajo el método de HPLC.

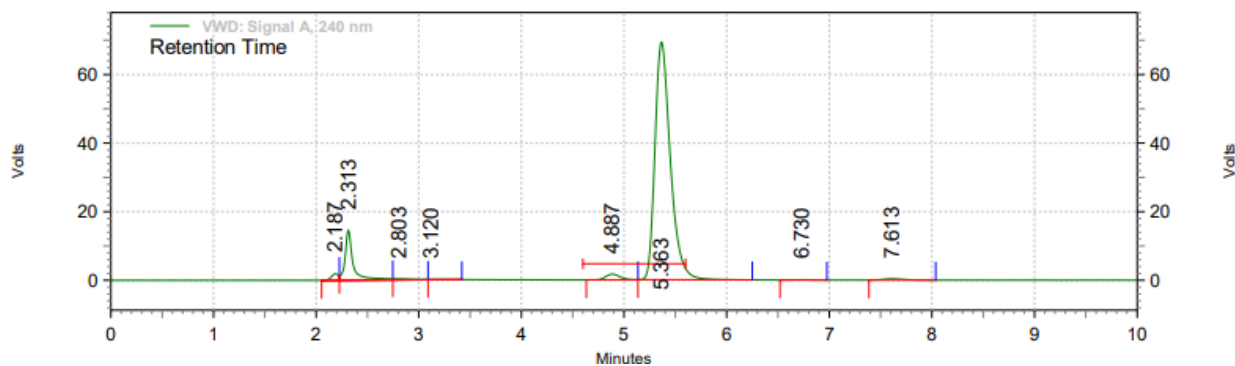
Como se puede observar en la tabla 4, se realizan 3 lecturas de cada concentración de trabajo. Los cromatogramas obtenidos se observan en la figura 2 (solución estándar al 50%), figura 3 (solución estándar al 80%), figura 4 (solución estándar al 120%), y figura 5 (solución estándar al 150%), apareciendo todos en un tiempo de retención entre 5.32 y 5.39 minutos.

Figura 2. Cromatograma por HPLC al 50% (muestra 1)



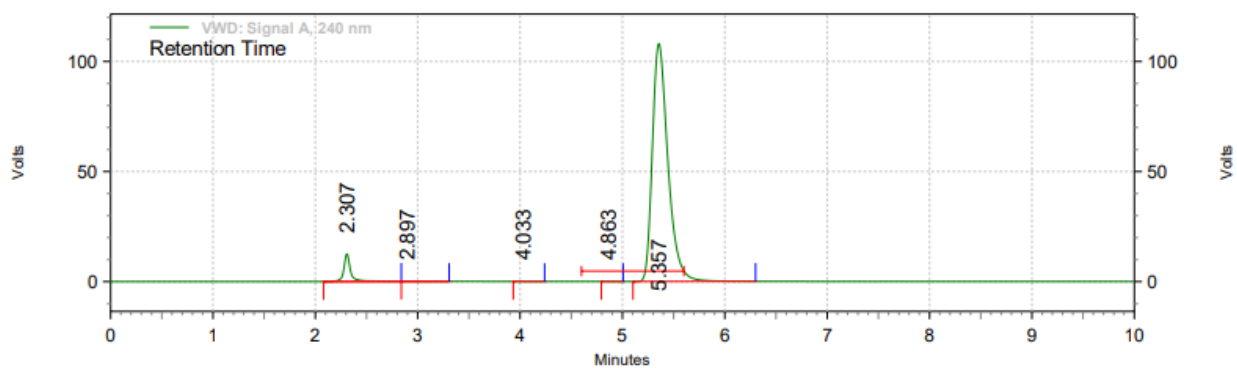
Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 3. Cromatograma por HPLC al 80% (muestra 1)



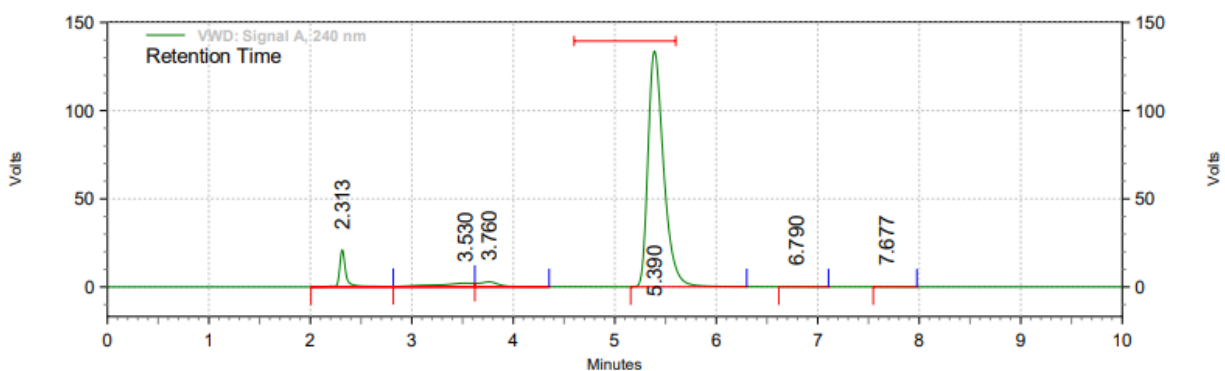
Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 4. Cromatograma por HPLC al 120% (muestra 1)



Fuente: Elaboración propia (2021).

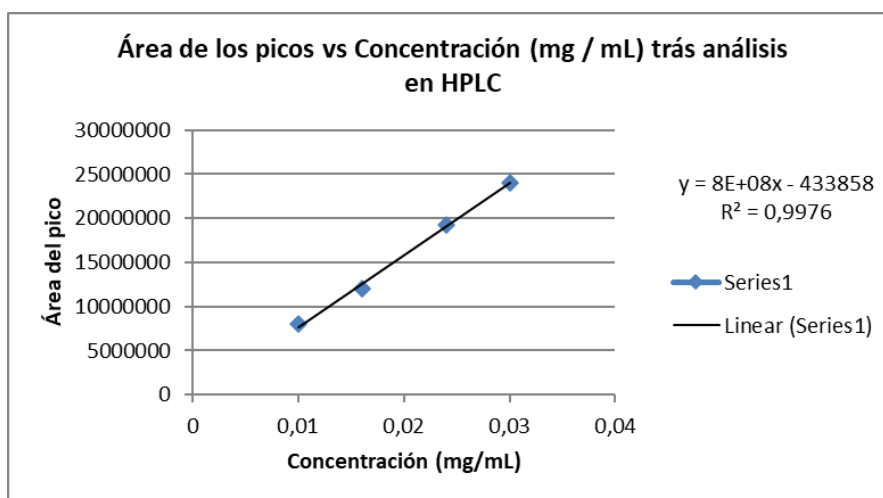
Figura 5. Cromatograma por HPLC al 150% (muestra 1)



Fuente: Elaboración propia (2021).

Posteriormente se realiza la regresión lineal (figura 6), utilizando el promedio de las áreas de los tres picos obtenidos por cada concentración analizada versus sus concentraciones en miligramos por mililitros (mg / mL).

Figura 6. Regresión lineal de las soluciones estándar a partir de materia prima



Fuente: Elaboración propia (2021).

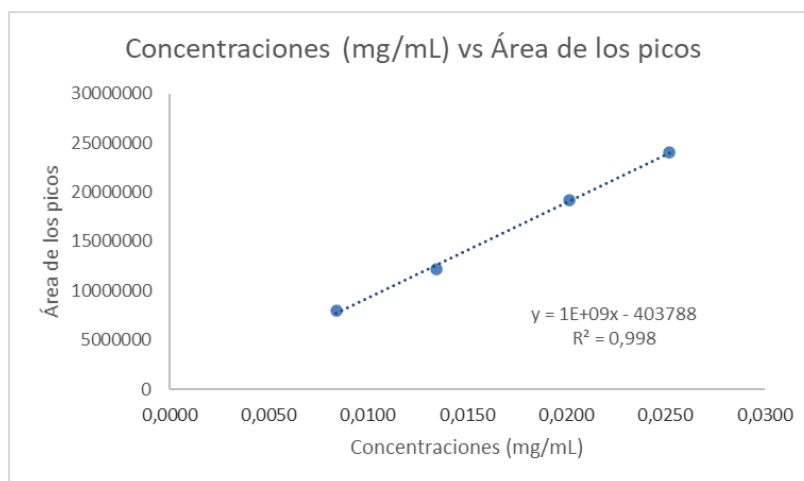
En la tabla 5 se observan los criterios de aceptación internos que confirman si un método es lineal, así como los resultados obtenidos en la prueba de linealidad realizada sobre el método para la determinación de la potencia. Por otro lado, las curvas realizadas a partir de las lecturas se pueden observar en la figura 7, figura 8 y figura 9 respectivamente.

Tabla 5. Criterios de aceptación para determinar la linealidad del método de potencia

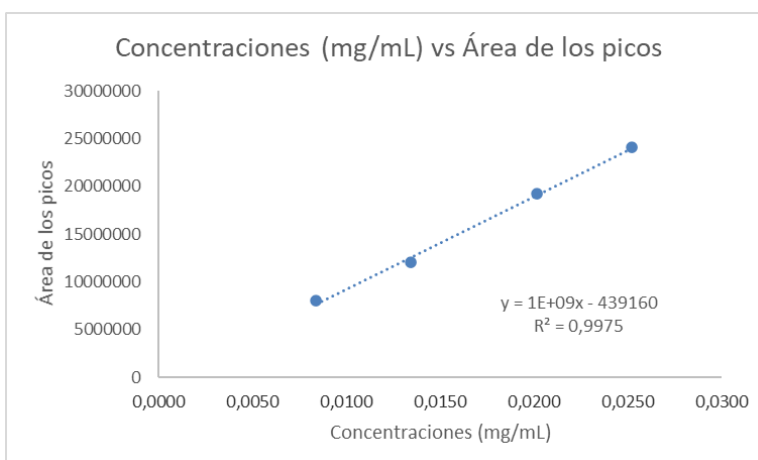
Parámetro de desempeño	Criterio de aceptación	Resultados obtenidos	
		Curva #	Resultado
Promedio de Residuales	Igual a 0	Curva 1	0
		Curva 2	0
		Curva 3	0
Coeficiente de Correlación (r)	Entre 0.98-1.00	Curva 1	0.9990
		Curva 2	0.9988
		Curva 3	0.9987
Coeficiente de Correlación al cuadrado (R^2)	Mayor a 0.995	Curva 1	0.9980
		Curva 2	0.9975
		Curva 3	0.9974

Fuente: Elaboración propia (2021), con base en los parámetros de desempeño de la empresa.

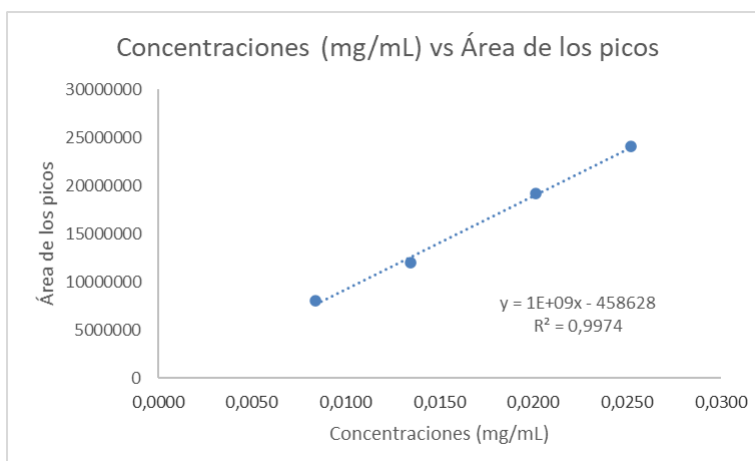
Los resultados muestran un promedio de residuos de 0, un promedio del resultado para el coeficiente de correlación (r) de 0.9988 y un valor promedio para el coeficiente de correlación al cuadrado (R^2) de 0.9976 a una longitud de onda de 240nm, demostrándose la linealidad del método.

Figura 7. Curva de linealidad #1

Fuente: Elaboración propia (2021), con base en los documentos de validación de métodos analíticos de la empresa.

Figura 8. Curva de linealidad #2

Fuente: Elaboración propia (2021), con base en los documentos de validación de métodos analíticos de la empresa.

Figura 9. Curva de linealidad #3

Fuente: Elaboración propia (2021), con base en los documentos de validación de métodos analíticos de la empresa.

Resultados de la potencia de las mezclas de compatibilidad por HPLC

Una vez comprobado que el método era lineal y funcionaba para determinar la potencia del API, se realizaron las soluciones muestra tomando una cantidad de 47.6 miligramos de cada mezcla de compatibilidad (equivalente a 28 miligramos de API), la cual fue diluida hasta alcanzar una concentración de trabajo de 0.0168 mg/mL. Es importante aclarar que para este análisis no se realiza una comparación con una solución patrón al 100%, debido a que si existiera degradación en las mezclas de compatibilidad se observaría un tiempo de retención diferente en el pico principal, una reducción de tamaño de este o una forma anormal del mismo.

Así lo indican Bor, Guilarte, Guzmán, Macías y Mendoza (2018, p.35), al mencionar que en muestras sometidas a degradación se pueden observar señales cromatográficas adicionales a las del API, las cuales no aparecen en el cromatograma de las soluciones hechas a partir de materia prima en solitario (soluciones patrón o estándar), o una drástica desaparición de la señal principal. Los mismos autores explican que al no aparecer señales ajenas a la del API, el método demuestra ser un buen indicador de estabilidad.

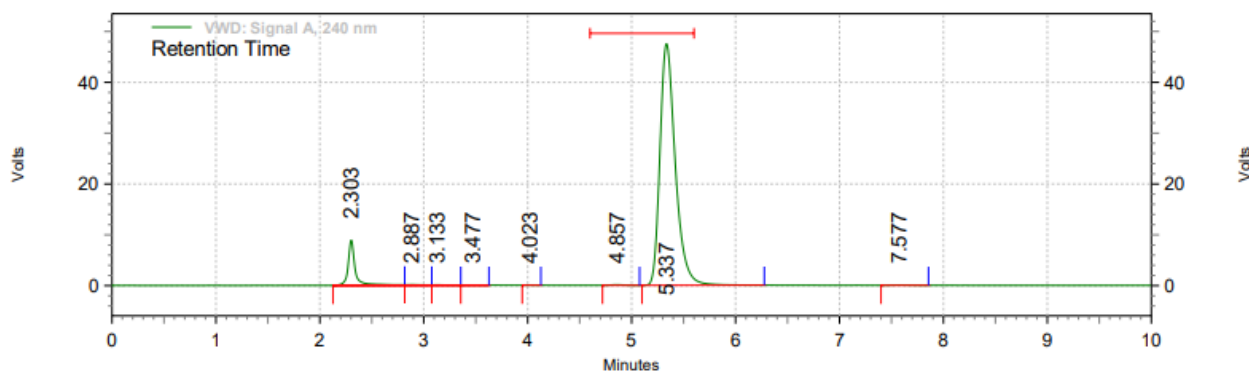
Tabla 6. Área de los picos de las mezclas de compatibilidad tras análisis por HPLC

Mezcla	Concentración (mg/mL)	Área del pico	Tiempo de Retención
1	0.0168	8177491	5.337
2	0.0168	8177138	5.337
3	0.0168	8148543	5.323
4	0.0168	8153982	5.323

Fuente: Elaboración propia (2021).

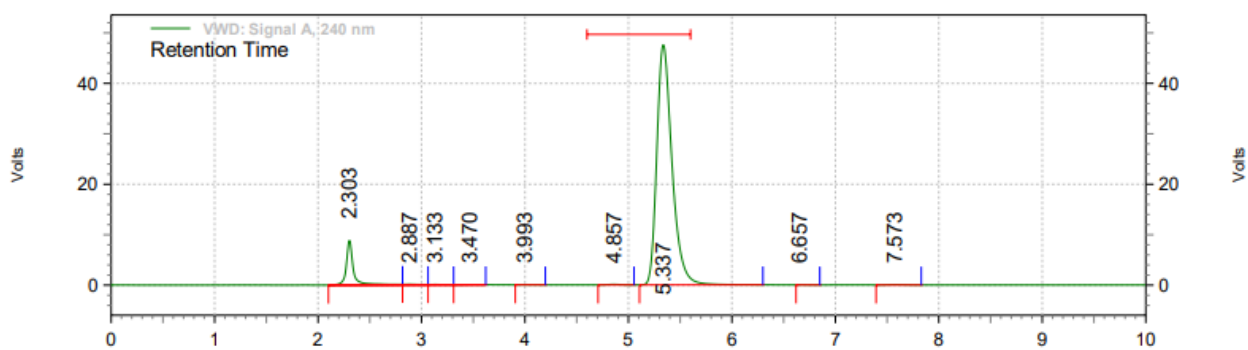
Se puede observar entonces que los resultados de las 4 mezclas de compatibilidad arrojan datos similares entre sí en términos de área del pico principal (tabla 6), así como similitud con el tiempo de retención y la forma del pico observada en los cromatogramas obtenidos tras el análisis de linealidad a partir de las soluciones preparadas con materia prima. En la figura 10 se observa el resultado para la mezcla 1, en la figura 11 el resultado para la mezcla 2, en la figura 12 el equivalente a la mezcla 3 y en la figura 13 el resultado de potencia de la mezcla 4.

Figura 10. Cromatograma obtenido de la mezcla 1



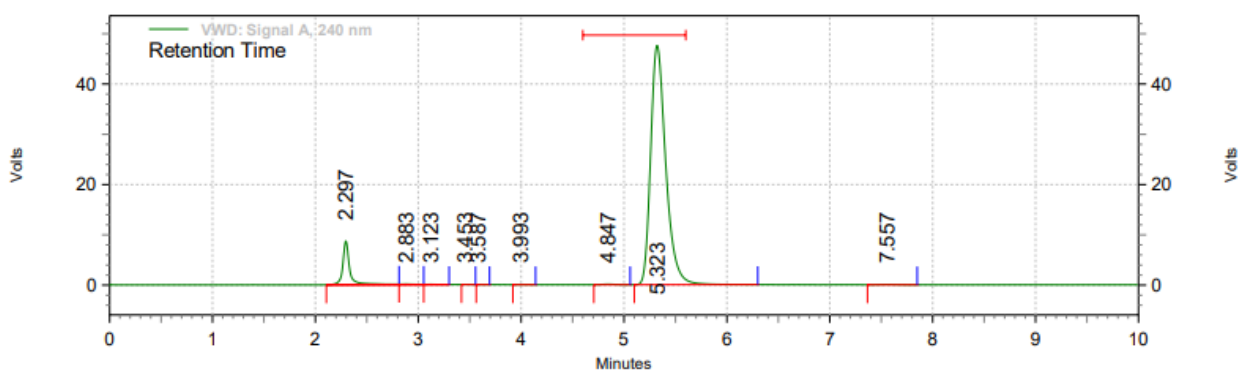
Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 11. Cromatograma obtenido de la mezcla 2



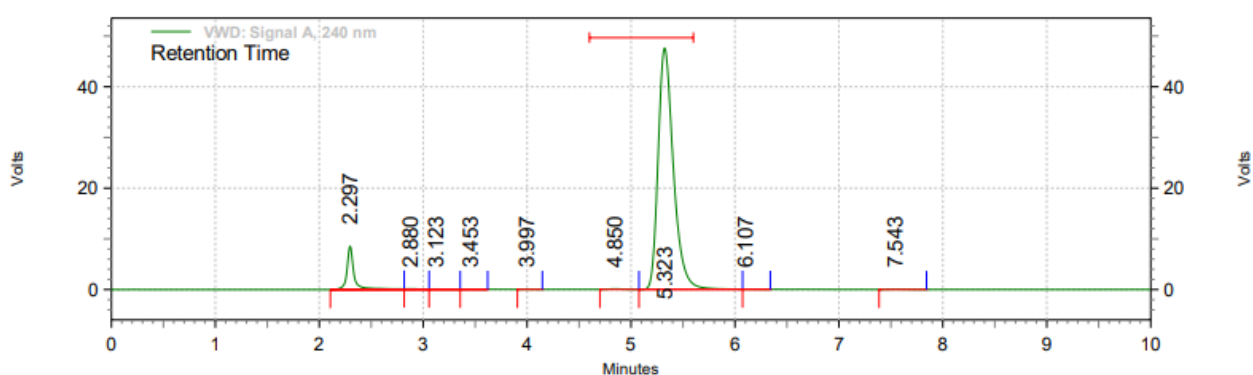
Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 12. Cromatograma obtenido de la mezcla 3



Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 13. Cromatograma obtenido de la mezcla 4



Fuente: Elaboración propia (2021).

Resultados de la Determinación del Perfil de Calidad Objetivo del Producto

Tras haberse determinado que los excipientes elegidos no resultaban incompatibles con el API, se procede a establecer el perfil de calidad objetivo del producto, el cual se basa en el cumplimiento del perfil de disolución propuesto por la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) (tabla 7).

Tabla 7. Perfil de disolución a cumplir según especificaciones de la USP

Tiempo (h)	Cantidad de API disuelto
1	5% - 25%
2	30% - 50%
4	60% - 90%
8	No menos del 85%

Fuente: Elaboración propia (2021), basado en la USP (2020).

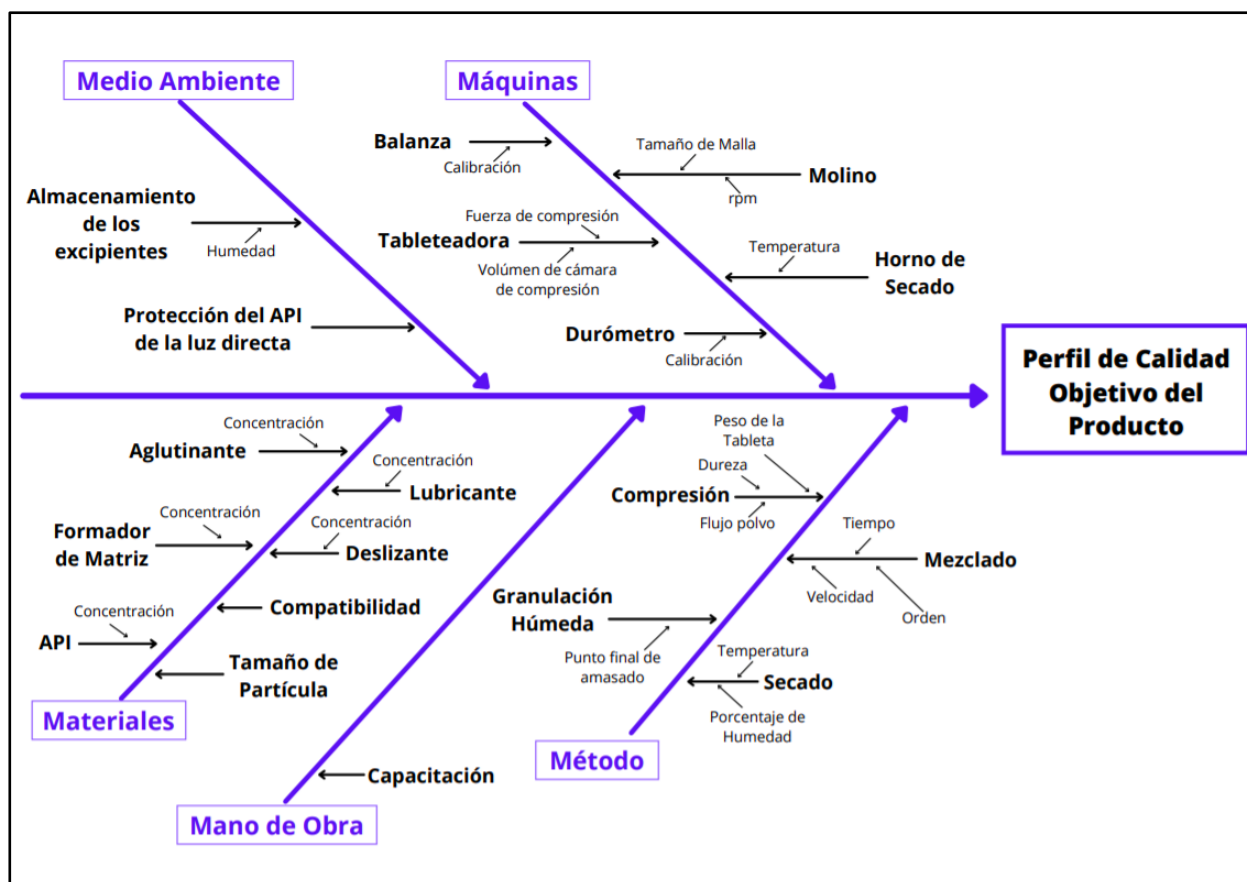
Posteriormente, se analizan todos los aspectos que puedan afectar la disolución del medicamento, y con ello la calidad de este en términos de seguridad y eficacia. Se determina entonces por medio de literatura consultada que la dureza, la concentración del excipiente formador de la matriz de liberación, el tipo de aglutinante, la concentración del mismo y el tamaño de partícula del gránulo son los factores con mayor influencia en la disolución de una tableta de liberación modificada.

Resultados del Análisis y la Identificación del Riesgo

Elaboración del diagrama de Ishikawa

Para realizar el diagrama de Ishikawa se analizan todas las partes involucradas en la producción del medicamento deseado, identificando los riesgos potenciales que puedan repercutir sobre la calidad del producto en términos de mano de obra, proceso, materiales, medio ambiente y equipos.

Figura 14. Diagrama de Ishikawa para la identificación de riesgo.



Fuente: Elaboración propia (2021).

Se puede observar en la figura 14 que la humedad relativa durante el almacenamiento de las materias primas podría generar efectos negativos en términos de degradación o de crecimiento de microorganismos que generarían repercusiones en la calidad del producto. Asimismo, los materiales podrían afectar directamente en el perfil objetivo de la calidad del producto si la concentración del API y/o de excipientes como el aglutinante, el lubricante, el deslizante, y el formador de matriz de liberación no es la adecuada; o cuando el tamaño de partícula o la compatibilidad entre los materiales no es la deseada.

Por otro lado, en cuanto al proceso como tal, se observa que se deben prever riesgos potenciales relacionados al punto final de la granulación; el flujo correcto del polvo, el peso de la tableta y su dureza durante la compresión; el porcentaje de humedad residual y la temperatura durante el secado y, por supuesto, el tiempo y la velocidad del mezclado, así como el orden de adhesión de cada material a la mezcla o sub-mezcla (lubricación).

Con respecto a las máquinas o equipos, se necesita que las balanzas, el durómetro y todo equipo de medición esté calibrado; el secador debe tener el indicador de temperatura en perfecto estado, la tableteadora por su lado, tiene que tener el volumen de la cámara de compresión y la fuerza de compresión ajustados para obtener la tableta con el peso y la dureza deseados; y el molino deberá poseer una malla con tamaño adecuado y las revoluciones por minuto correctas para generar el tamaño de granulo que fluya idóneamente. Por último, con respecto a la mano de obra se observa que la capacitación es necesaria para realizar con calidad todo el proceso.

Elaboración del Análisis Modal de Fallas y Efectos (AMFE)

En cuanto al análisis modal de fallas y efectos se utiliza el rango de severidad observado en la tabla 8, el rango de ocurrencia propuesto en la tabla 9 y el rango de detectabilidad que se observa en la tabla 10, con el fin de cuantificar el índice de severidad inicial y el final con valores del 1 al 10.

Por otro lado, en la imagen 15, 16, 17 y 18 se observan los modos potenciales de fallo del AMFE como tal, en donde se colocan los posibles errores o fallos, sus efectos, causas, índice de severidad inicial y los sistemas actuales de la empresa para controlarlos, otorgándosele una categorización con respecto al proceso en el que podría suceder (almacenamiento, granulación, dispensado, etc.), y un valor numérico en cuanto a severidad, ocurrencia y detectabilidad, el cual se asocia con el nivel de riesgo directamente. Además, se observa en la misma imagen el plan de acción para cada modo de fallo y su nuevo índice de evaluación final.

Tabla 8. Rangos de severidad

Clasificación	Escala	Criterio
No Resulta / Ninguno	1	No hay efecto en calidad
Muy Menor	2	Calidad con características que no perturban
Menor	3	Pequeñas consecuencias a la calidad
Muy Bajo	4	Pequeños daños
Bajo	5	Fallos que resultan en algunas insatisfacciones
Moderado	6	Fallos que ocasionan inconvenientes
Alto	7	Calidad insatisfactoria
Muy Alto	8	Calidad muy insatisfactoria
Peligroso con Advertencias	9	Causas que potencian malos efectos
Peligroso sin Advertencias	10	Modos de fallas y efectos que son fatales para la calidad

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 9. Rangos de ocurrencia

Clasificación	Escala	Criterio
Nunca	1	Historial de no fracaso
Casi Nunca	2	Posibles fallas muy raras
Muy Poco	3	La posibilidad de falla es muy poco
Poco	4	La calidad sufre molestias menores
Poco - Moderado	5	Algunas posibles fallas
Moderado	6	Se da la posibilidad de fallo
Alto - Moderado	7	La posibilidad de fracaso es suficientemente alta
Alto	8	Número de fallas alto
Muy Alto	9	"El número de las posibilidades de fallo es extremadamente alto"
Casi Siempre	10	El fracaso es casi seguro

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 10. Rangos de detectabilidad

Clasificación	Escala	Criterio
Casi Seguro de detectar	1	Controles definitivamente detectados
Muy Alto	2	Control casi detectado
Alto	3	Controles con alta posibilidad de detectar
Moderadamente Alto	4	Detección de controles suficientemente alta
Moderado	5	Detección de controles moderadamente alta
Bajo	6	Detección de controles baja
Muy Bajo	7	Detección de controles muy baja
Remoto	8	Detección de controles son muy pocas
Muy Remoto	9	Los controles pueden no detectar
Imposible	10	Los controles no detectan

Fuente: Elaboración propia (2021).

Como se logra apreciar, en la figura 15, a la hora de la compra de los materiales, el AMFE propone implementar un documento con las especificaciones técnicas requeridas para cada material con la intención de bajar el nivel de riesgo de ‘muy alto’ a ‘mínimo’. De la misma forma, se propone mitigar el riesgo potencial que representa la no protección a la humedad durante el almacenamiento de las materias primas por medio de la verificación de la humedad y el sistema de cierre de cada material.

Figura 15. Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) – parte 1

N°	PROCESO	FALLOS POTENCIALES			CONTROLES ACTUALES	Índice de Evaluación Inicial				PLANES DE ACCIÓN				INDICES DE EVALUACIÓN FINAL			
		Modo de fallo potencial	Efectos potenciales de la falla	Causas potenciales de la falla		Severidad	Ocurrencia	Detección	NPR Inicial	Nivel de Riesgo	Severidad	Ocurrencia	Detección	NPR Inicial	Nivel de Riesgo		
1	Proceso Compra de Materiales	Materias Primas incorrectas o con características inadecuadas para la producción	Calidad Objetivo del Producto no alcanzada	No realización de un documento con las especificaciones para materias primas. No uso de las especificaciones de materias primas al momento de la compra	Sin sistema de control	10	10	10	1000	MUY ALTO	Levantamiento de documento (respaldado por entes internacionales) con las especificaciones de las materias primas utilizadas en la producción del medicamento y verificación de que el proveedor cumple con dichas especificaciones	10	2	2	40	MINIMO	
2	Almacenamiento	Protección ineficiente de los excipientes contra humedad y la contaminación, así como protección ineficiente del API contra la luz directa y la humedad.	Degradación de los materiales	Mal empaquetamiento de los materiales, uso de empaques inadecuados o de lugares no idóneos para su almacenamiento.	Sin sistema de control	10	10	10	1000	MUY ALTO	Dispensar, pesar, tamizar, mezclar, granular, moler y tabletear protegiendo de la luz al API. Verificar la humedad ambiental, el empaque y el sistema de cierre del mismo en cada material	10	2	2	40	MINIMO	
3	Disolución	Exceso o déficit en la disolución del comprimido	Perfil de calidad objetivo del producto no alcanzado (producto no seguro ni eficaz)	Concentración incorrecta del formador de matriz	Sin sistema de control	10	10	10	1000	MUY ALTO	Determinar la concentración ideal del formador de matriz por medio de un Diseño de Experimentos	10	3	2	60	MINIMO	
4	Disolución	Exceso o déficit en la disolución del comprimido	Perfil de calidad objetivo del producto no alcanzado (producto no seguro ni eficaz)	Tipo y/o concentración incorrecta del aglutinante	Sin sistema de control	10	10	10	1000	MUY ALTO	Determinar la concentración y el tipo ideal de aglutinante por medio de un Diseño de Experimentos	10	4	2	80	MINIMO	
5	Disolución	Exceso o déficit en la disolución del comprimido	Perfil de calidad objetivo del producto no alcanzado (producto no seguro ni eficaz)	Dureza y/o velocidad de molienda inadecuados o ineficientes	Sin sistema de control	10	10	10	1000	MUY ALTO	Determinar la dureza ideal del comprimido así como la velocidad de la molienda ideal del granulado por medio de un Diseño de Experimentos	10	4	2	80	MINIMO	
6	Dispensado	Cantidades incorrectas o etiquetado incorrecto de los materiales dispensados. Dispensado de materiales diferentes	Desarrollo de un producto con total o gran riesgo de falla	Error en el dispensado por pesado o etiquetado incorrecto, así como por selección incorrecta de materiales por parte del operario	Revisión y verificación del peso de cada material y de su correcto código y nombre (etiquetado) por parte del operario encargado de recibir el dispensado (antes de iniciar la etapa de mezclado)	10	5	8	400	MEDIO	Capacitación a los operarios encargados de dispensar y de recibir el dispensado. Verificación del proceso por parte de una 2da persona responsable antes de entregar el dispensado al operario encargado de la mezcla	10	2	1	20	MINIMO	

Fuente: Elaboración propia (2021).

También en la figura 15, para los riesgos en el proceso de disolución que involucran un incumplimiento con el perfil de disolución, se propone la determinación de la concentración ideal del excipiente formador de matriz de liberación, así como la concentración y el tipo ideal del aglutinante, y la dureza ideal del comprimido por medio de un diseño de experimentos que reduzca el riesgo de ‘muy alto’ a ‘mínimo’. Así mismo en el punto 6 de la figura 15, y en el punto 7 de la figura 16, se observa que para el proceso del dispensado el riesgo se reduce a que no se entreguen las cantidades de materiales correctas, a que se entreguen las correctas mal etiquetadas, o a que se dispensen materiales diferentes a los solicitados.

Ante esto, ya existen controles en la empresa que mantienen el nivel de riesgo en mínimo o medio, por lo que la propuesta radica en la revisión y verificación del peso, código, y nombre en etiqueta de cada material por parte del profesional que recibe el dispensado. También, en la imagen 16 se observa que para el mezclado existen riesgos de nivel ‘bajo’, ‘alto’ y ‘muy alto’, que tienen que ver con el equipo, el operario y el control de proceso respectivamente; ante estos se plantea la verificación y separación de los materiales utilizados en la lubricación, así como determinar la velocidad y el tiempo elegido de mezcla por medio de pruebas de contenido a la mezcla de polvos, las cuales verificarán también la homogeneidad de la mezcla.

En cuanto a la granulación, en la misma imagen se plantea realizar una prueba de distribución del tamaño de partícula para determinar la granulometría y reducir el riesgo de incumplimiento a los atributos críticos de la calidad del producto en términos de disolución, esto debido a que el tamaño de partícula está íntimamente relacionado con el área superficial y por ende con la disolución del gránulo. En términos de secado, esta vez en la figura 17, se observa que los riesgos potenciales se relacionan con el exceso o déficit de temperatura y/o el tiempo que tarde el proceso, por lo que se recomienda especificar en el instructivo de manufactura los valores de ambas variables para que el secado sea efectivo.

En cuanto a la molienda, el riesgo considerado como ‘alto’, se relaciona con las revoluciones por minuto a las que se programe el molino, esto debido a los problemas con la disolución asociados al tamaño de partícula mencionados anteriormente, por lo cual se propone mitigar el nivel de riesgo por medio de un instructivo de manufactura seguro y definido que especifique el dato exacto, y al mismo tiempo la realización de pruebas de distribución del tamaño de partícula que validen la obtención del gránulo idóneo.

Figura 16. Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) – parte 2

N°	PROCESO	FALLOS POTENCIALES			CONTROLES ACTUALES	Índice de Evaluación Inicial					ÍNDICES DE EVALUACIÓN FINAL							
		Modo de fallo potencial	Efectos potenciales de la falla	Causas potenciales de la falla		Severidad	Ocurrencia	Detección	NPR Inicial	Nivel de Riesgo	Severidad	Ocurrencia	Detección	NPR Inicial	Nivel de Riesgo			
7	Proceso Dispensado	Cantidades incorrectas de los materiales	Efectos negativos directos sobre la calidad del producto en términos de disolución, dureza, potencia y friabilidad. Efectos negativos sobre la calidad del proceso en términos de compresión y fluidez del polvo.	Equipo descalibrado	Sistema de Control actual	10	2	2	40	MINIMO	0	0	0	0	0	0	MINIMO	
8	Tamizado	Aglomerados del material	Incorrecta homogenización en el mezclado lo que podría llevar al incumplimiento del perfil de disolución deseado y a variaciones de peso y contenido del producto	Omisión de tamizado al añadir los componentes al mezclador	Corroboración de la acción por parte del operario en el instructivo de manufactura	10	1	5	50	MINIMO	0	0	0	0	0	0	MINIMO	
9	Mezclado	Agregar a la mezcla inicial el formador de matriz, el lubricante o el deslizante	Incumplimiento con el perfil de disolución deseado	Etiquetado erroneo. Falta de capacitación o desconcentración del operario	Separación correcta de los materiales antes de iniciar la mezcla. Seguir el instructivo de manufactura	10	6	10	600	ALTO	10	3	1	30	10	3	1	MINIMO
10	Mezclado	Mezclado incorrecto o ineficaz	Incumplimiento con atributos críticos de la calidad del producto en ambitos de disolución y potencia.	Incumplimiento o falta de controles de proceso para la etapa del mezclado. Falta de capacitación en el operario encargado del proceso	Sin sistema de control	10	10	10	1000	MUY ALTO	10	4	1	40	10	4	1	MINIMO
11	Mezclado	Tiempo y velocidad de mezclado excesivo o escaso	Poca homogenización en el producto final o incumplimiento con el perfil de disolución deseado por impermeabilización del lubricante y el deslizante	Mal funcionamiento del equipo que controla el tiempo y la velocidad de mezcla. Desconocimiento del tiempo y velocidad de mezclado adecuado	Verificar que los cronómetros incorporados al mezclador (o externos) funcionen correctamente,	10	2	6	120	BAJO	10	2	3	60	10	2	3	MINIMO
12	Granulación	Exceso o déficit en el tamaño del granulado final	Incumplimiento con los atributos críticos de la calidad del producto en términos de disolución.	Incumplimiento o falta de controles de proceso para la etapa de la granulación. Falta de capacitación en el operario encargado del proceso	Sin sistema de control	10	10	10	1000	MUY ALTO	10	10	1	100	10	10	1	BAJO

Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 17. Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) – parte 3

PROCESO	FALLOS POTENCIALES			CONTROLES ACTUALES			Índice de Evaluación Inicial			PLANES DE ACCIÓN			ÍNDICES DE EVALUACIÓN FINAL		
	Modo de fallo potencial	Efectos potenciales de la falla	Causas potenciales de la falla	Sistema de control actual	Severidad	Ocurrida	Detección	NPR Inicial	Nivel de Riesgo	Planes de acción	Severidad	Ocurrida	Detección	NPR Inicial	Nivel de Riesgo
Proceso															
13	Exceso o deficiencia de humedad en los comprimidos	Incumplimiento con los atributos críticos de la calidad con respecto a la disolución del comprimido	Equipo descalibrado	Verificación de que el equipo esté calibrado y funcionando correctamente	10	1	2	20	MINIMO	No Aplica	0	0	0	0	MINIMO
14	Tiempo y temperatura de secado en exceso o deficiente	Degradación de alguno de los componentes de la mezcla. Fallo en el proceso de molienda y compresión (ineficiente secado), capping o laminación (exceso de secado)	Conclusión del proceso sin revisar el adecuado porcentaje de humedad del gránulo. Utilizar temperaturas que puedan degradar alguno de los materiales de la mezcla	Previa revisión teórica de la temperatura de degradación de los materiales que se someterán al secado. Medición constante del porcentaje de agua en el gránulo seco hasta valores deseados	10	5	10	500	ALTO	Especificar en el instructivo de manufactura la temperatura adecuada y exacta para el secado, así como el tiempo aproximado para la primer medición del contenido de agua, y el tiempo que se debe dejar transcurrir para posteriores mediciones de ser necesarias	10	3	2	60	MINIMO
15	Abertura de la malla del molino de tamaño incorrecto	Aumento o déficit de la disolución del producto, así como disminución del flujo del polvo en caso de producirse polvo fino. Superficie irregular en comprimidos debido al paso de gránulos muy gruesos por la malla.	Falta de la malla con abertura idónea o no colocación de la misma	Confirmación de que el equipo cuente con mallas de abertura adecuadas para la obtención del producto deseado.	10	5	10	500	ALTO	Realizar una prueba de distribución del tamaño de partícula en el granulado molido. Cotizar y comprar las mallas con las aberturas adecuadas para el proceso en caso de no contar con ellas.	10	3	1	30	MINIMO
16	Revoluciones por minuto (rpm) en exceso o escasas	Problemas de disolución del producto asociados al tamaño de partícula.	Falta de revisión teórica y experiencia sobre las rpm utilizadas generalmente en procesos de molienda para producir comprimidos	Conocimiento previo y revisión teórica sobre las rpm más adecuadas para el proceso	10	5	10	500	ALTO	Ajustar las rpm y asegurarse de que el instructivo de manufactura especifique el dato exacto. Realizar prueba de distribución del tamaño de partícula.	10	5	1	50	MINIMO
17	Fuerza de compresión inadecuada	Exceso o deficiencia de dureza y friabilidad según los atributos críticos de la calidad del producto. Problemas de disolución. Capping o laminación del comprimido.	Desajuste del tonelaje que cae sobre los punzones superiores	Calibración de la fuerza de los punzones luego de la determinación de la dureza en los primeros ejemplares comprimidos	10	5	10	500	ALTO	Determinar la dureza ideal del comprimido por medio de un Diseño de Experimentos respaldado por pruebas de disolución. Como control del proceso se deben realizar pruebas de dureza al azar en los comprimidos durante diferentes momentos del proceso	10	5	1	50	MINIMO
18	Volumen de cámara de compresión inadecuado	Exceso o deficiencia del peso deseado para la tableta	Desajuste de los punzones inferiores	Verificación del peso con los primeros ejemplares tableteados y posterior calibración de la profundidad de los punzones inferiores en la matriz de ser necesario. Revisar desgaste de punzones	10	5	10	500	ALTO	Determinar los límites de la variación del peso del comprimido con respaldo de especificaciones de entes internacionales sobre los atributos críticos de la calidad. Como control del proceso se deben realizar pesados al azar en los comprimidos durante diferentes momentos del proceso	10	3	2	60	MINIMO

Fuente: Elaboración propia (2021).

En la otra mano, la compresión es el proceso que más fallos podría tener en términos de la calidad del producto. En la figura 17 y la figura 18 se observa que el AMFE cuenta con niveles de riesgo ‘mínimos’, ‘altos’ y ‘muy altos’, siendo los últimos dos casos a los que se les propone un plan de acción para reducir el nivel de riesgo a ‘mínimo’ por medio de la determinación de la dureza durante el proceso de compresión, la determinación de los límites de la variación de peso del comprimido con respaldo de especificaciones de entes internacionales de tipo farmacopeico y, la realización de pruebas reológicas a la mezcla de polvo antes de continuar con el resto del proceso de fabricación.

Finalmente, en el AMFE (figura 18) se propone para los posibles modos de fallo durante la disolución del producto terminado, la realización de la validación del método de disolución por medio del uso de materia prima trazada contra un estándar de referencia y con soluciones placebo, para así asegurar que los resultados relacionados con el perfil de disolución (y por ende con la calidad en términos de seguridad y eficacia) serán válidos.

En todo el análisis modal de fallas y efectos se puede observar que los posibles modos de fallo se pueden reducir de niveles ‘bajos’, ‘medios’, ‘altos’ y ‘muy altos’ a ‘mínimos’, con la excepción del riesgo potencial de obtener durante el proceso de granulación, un exceso o déficit del tamaño de partícula, el cual se consigue llevar a un nivel de riesgo considerado como ‘bajo’ debido a que el rango de ocurrencia no se puede reducir.

Elaboración del Diseño de Experimentos (DoE)

Una vez determinados todos los posibles riesgos que influyen en la calidad del producto en términos de disolución y con ello en términos de seguridad y eficacia, se realiza un DoE factorial fraccionado de cinco factores, cada uno de ellos con dos niveles. Los factores tomados en cuenta son la dureza, la concentración de aglutinante, el tipo de aglutinante, la concentración del excipiente formador de matriz de liberación y las revoluciones por minuto (rpm) durante la molienda (tabla 11).

Figura 18. Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) – parte 4

N°	Proceso	FALLOS POTENCIALES			CONTROLES ACTUALES	Índice de Evaluación Inicial				PLANES DE ACCIÓN	INDICES DE EVALUACIÓN FINAL							
		Modo de fallo potencial	Efectos potenciales de la falla	Causas potenciales de la falla		Severidad	Ocurrencia	Detección	NPR Inicial		Nivel de Riesgo	Severidad	Ocurrencia	Detección	NPR Inicial	Nivel de Riesgo		
19	Compresión	Defectos en los comprimidos	Superficie irregular del comprimido, poca uniformidad de peso (punzones inferiores desgastados), pegado y picado en comprimidos.	Punzones no pulidos o en mal estado	Verificar que los punzones se encuentren pulidos, sin adherencias de materiales anteriores, limpios y sin desgastes.	10	3	2	60	MINIMO	No Aplica	0	0	0	0	0	0	MINIMO
20	Compresión	Flujo ineficiente de la mezcla de polvos	Adherencia de la mezcla de polvos a los punzones generando cambios en la impresión de las siguientes tabletas así como variación de peso	Falta de lubricantes o desizantes en la mezcla	Sin sistema de control	10	10	10	1000	MUY ALTO	Realizar pruebas reológicas a la mezcla de polvos, previo al resto del proceso de fabricación para ajustar la concentración de los desizantes y lubricantes	10	5	1	50	1	50	MINIMO
21	Compresión	Disolución inadecuada del comprimido según el perfil de disolución deseado (incumplimiento con los atributos críticos de la calidad)	Perfil de calidad objetivo del producto no alcanzado por datos reales incorrectos sobre los atributos críticos de la calidad del producto	Durómetro descalibrado	Verificar antes del uso del equipo la calibración vigente y el buen funcionamiento del mismo. Solicitar calibración del equipo si es necesario	10	2	2	40	MINIMO	No Aplica	0	0	0	0	0	0	MINIMO
22	Compresión	Disolución inadecuada del comprimido según el perfil de disolución deseado (incumplimiento con los atributos críticos de la calidad)	Perfil de calidad objetivo del producto no alcanzado por datos reales incorrectos sobre los atributos críticos de la calidad del producto	Friabilizador descalibrado	Verificar antes del uso del equipo la calibración vigente y el buen funcionamiento del mismo. Solicitar calibración del equipo si es necesario	10	2	2	40	MINIMO	No Aplica	0	0	0	0	0	0	MINIMO
23	Disolución	Incapacidad de determinar el perfil de disolución del producto	Perfil de calidad objetivo del producto no alcanzado (producto no seguro ni eficaz)	Método de disolución no validado	Sin sistema de control	10	10	10	1000	MUY ALTO	Realizar la validación del método de disolución por medio del uso de materia prima trazada contra un estándar y con soluciones placebo.	10	1	1	10	1	10	MINIMO
24	Disolución	Determinación ineficaz del perfil de disolución real del comprimido	Perfil de calidad objetivo del producto no alcanzado por datos reales incorrectos sobre los atributos críticos de la calidad del producto	Disolutor descalibrado o dañado	Verificar antes del uso del equipo la calibración vigente y el buen funcionamiento del mismo. Solicitar calibración del equipo si es necesario	10	2	2	40	MINIMO	No Aplica	0	0	0	0	0	0	MINIMO

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 11. Diseño de Experimentos (número 1)

Lote	Bloques	Dureza	Tamaño de Partícula (rpm)	Tipo de Aglutinante	Concentración de Aglutinante	Concentración de Matriz
130721	1	1	3500	Almidón Pregelatinizado	3%	10%
150721	1	-1	3500	Povidona	2%	15%
030721	1	1	3500	Povidona	2%	10%
050721	1	-1	4500	Almidón Pregelatinizado	2%	15%
100721	1	-1	4500	Povidona	2%	10%
110721	1	-1	4500	Povidona	3%	15%
120721	1	1	4500	Almidón Pregelatinizado	3%	15%
060721	1	1	3500	Povidona	3%	15%
080721	1	-1	4500	Almidón Pregelatinizado	3%	10%
040721	1	1	4500	Povidona	2%	15%
070721	1	1	4500	Povidona	3%	10%
160721	1	1	4500	Almidón Pregelatinizado	2%	10%
010721	1	-1	3500	Almidón Pregelatinizado	3%	15%
140721	1	-1	3500	Povidona	3%	10%
090721	1	1	3500	Almidón Pregelatinizado	2%	15%
020721	1	-1	3500	Almidón Pregelatinizado	2%	10%

Fuente: Elaboración propia (2021) basado en el DoE arrojado por el programa Minitab.

Como se mencionó anteriormente, el DoE se realiza por medio de la aplicación ‘Minitab’, utilizándose un diseño factorial fraccionado de tipo $2^{(5-1)}$, es decir 5 factores con dos niveles cada uno, sin embargo, en este caso como no es un diseño factorial completo, la aplicación descarta de forma automática información no indispensable para no tener que realizar 32 lotes diferentes, sino solamente 16.

Se puede observar en la tabla 11, que los niveles para dureza se consideran como ‘1’ y ‘-1’, siendo el primero el correspondiente a la dureza alta (valores entre 200 a 220 Newton (N)) y el segundo caso a la dureza baja (valores entre 160 a 180 N). El tamaño de partícula relacionado a las rpm se configura a 3500 y 4500 rpm en el molino, mientras que se elige el almidón pregelatinizado como segundo aglutinante para compararlo contra la povidona, debido a que no presenta interacciones teóricas con los demás miembros de la fórmula y además, se encuentra en el inventario de la empresa. Por último, la concentración de los aglutinantes se mantiene al 2% y al 3% y la concentración de la hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) al 10% y al 15% por recomendación del proveedor.

Fabricación de los lotes de prueba

Seguidamente se ingresa a planta de producción de sólidos para iniciar con el proceso de dispensado de materiales, pesaje, etiquetado, mezcla, granulación húmeda, secado por lecho fluido, molienda y compresión. Es necesario aclarar que al inicio de la compresión se ajustó la fuerza de los punzones y el volumen de la cámara de compresión, utilizando la medición de la dureza y el peso de los primeros comprimidos como referencia, hasta alcanzar los valores deseados en dichas características; mientras que la friabilidad por su parte se determinó al final de la compresión.

El proceso se inicia dispensando cantidades necesarias de materiales, para luego realizar la mezcla inicial entre el API, el aglutinante y el diluyente durante 5 minutos. Posteriormente se granula utilizando agua como líquido granulante durante aproximadamente 10 minutos. El secado por su parte se realiza para todos los lotes por medio de un secador de lecho fluido, con una temperatura de aire de entrada de 93°C, una temperatura de aire de salida de 45°C, una velocidad de turbina de 40 Hertz, y entre 20 y 30 minutos aproximadamente de duración, hasta alcanzar una humedad residual entre 1.00% y 3.00%.

Una vez alcanzado el secado, se colocan los gránulos en el molino con malla #20 y a 3500 o 4500 rpm según corresponda. El resultado de la molienda se recoge y se mezcla durante 10 minutos con la matriz de liberación. Por último, se mezcla con el lubricante y el deslizante durante 3 minutos, para luego colocar la mezcla en la tolva de alimentación de la tableteadora para iniciar la compresión. Se comprimen los primeros ejemplares y se procede a determinar la dureza y el peso promedio de 10 unidades, ajustando la fuerza de los punzones y el volumen de la cámara de compresión hasta alcanzar los valores deseados para cada lote (tabla 11).

Tabla 12. Cantidad de agua para granulación y temperatura post secado por lote

Lote (número)	Cantidad de agua utilizada en la granulación (mL)	Humedad después del secado (%)
020721 - 160721	240	2.92
050721 - 090721	230	1.19
080721 - 130721	268	1.50
010721 - 120721	244	2.99
030721 - 100721	240	1.00
040721 - 150721	220	1.53
070721 - 140721	250	2.18
060721 - 110721	230	1.99

Fuente: Elaboración propia (2021)

Determinación de la dureza, el peso y la friabilidad de los comprimidos.

Una vez fabricados cada uno de los 16 lotes de prueba, se procede a medir para cada uno de ellos la dureza promedio en Newton (N), la friabilidad en porcentaje y el peso promedio en gramos (tabla 13). La friabilidad por recomendación de la USP no debe superar el 1.00%, sin embargo, la empresa posee como criterio interno para dicha prueba un porcentaje no mayor a 0.60%.

Tabla 13. Peso promedio, friabilidad y dureza promedio de los lotes de prueba (DoE)

Corrida (número)	Lote (número)	Dureza promedio (N)	Friabilidad (%)	Peso promedio (mg)
1	020721	186	0.09	0,861
2	160721	215	0.05	0,855
3	050721	180	0.04	0,866
4	090721	220	0.02	0,885
5	080721	180	0.10	0,864
6	130721	220	0.07	0,870
7	010721	175	0.08	0,869
8	120721	215	0.04	0,866
9	030721	215	0.01	0,875
10	100721	180	0.10	0,872
11	040721	220	0.03	0,869
12	150721	180	0.02	0,850
13	070721	220	0.06	0,890
14	140721	179	0.01	0,879
15	060721	218	0.04	0,873
16	110721	175	0.08	0,853

Fuente: Elaboración propia (2021).

Resultados de las pruebas de disolución de los lotes propuestos por el DoE

Una vez fabricados los lotes de prueba propuestos en el DoE, se realizan las pruebas de disolución en cada uno de los lotes de prueba fabricados. Para ello se utilizan dos equipos disolutores diferentes, cada uno con 6 vasos, 100rpm, 37 ± 0.5 °C, buffer a pH=7.5, aparato con paletas (aparato 2) y 900 mL de medio solvente en cada vaso. En cada equipo se analizan 2 lotes diferentes a la vez, con 3 muestras cada uno.

Los resultados de cada lote se obtienen y documentan hasta que durante dos tiempos de muestreo seguidos se incumpla con el perfil de disolución propuesto en la USP para el API en cuestión.

Tabla 14. Información de la solución estándar para el análisis de los lotes de prueba

Lotes Analizados:		020721 / 160721 / 050721 / 090721	
Estándar	Peso (mg)	Lecturas a 330 nm	Concentración (mg/mL)
1	28,1	0,357 0,357 0,357	0,0169
2	28,1	0,368 0,368 0,368	0,0169
Lotes Analizados:		080721 / 130721 / 010721 / 120721	
Estándar	Peso (mg)	Lecturas a 330 nm	Concentración (mg/mL)
1	28,1	0,370 0,370 0,370	0,0169
2	28,1	0,367 0,367 0,367	0,0169
Lotes Analizados:		030721 / 100721 / 040721 / 150721	
Estándar	Peso (mg)	Lecturas a 330 nm	Concentración (mg/mL)
1	28,1	0,371 0,371 0,371	0,0169
2	28,1	0,372 0,372 0,372	0,0169
Lotes Analizados:		070721 / 140721 / 060721 / 110721	
Estándar	Peso (mg)	Lecturas a 330 nm	Concentración (mg/mL)
1	28,1	0,367 0,367 0,367	0,0169
2	28,1	0,365 0,365 0,365	0,0169
Ecuación	$Y = 0.021X$		

Fuente: Elaboración propia (2021).

En la tabla 14 se observan los datos y lecturas obtenidas a partir de las soluciones estándar contra las que se comparan las muestras obtenidas de cada lote y a cada tiempo de muestreo.

Los análisis que cumplen con los primeros dos criterios de aceptación del perfil de disolución se permiten llegar hasta las 6 o 7 horas aproximadamente, y posteriormente se realizan pronósticos en una plantilla de Excel. Todos los porcentajes de API disuelto se obtienen por medio de la fórmula:

$$\text{Cantidad disuelta de API (\%)} = \frac{\text{Concentración}_{\text{estándar}} * \text{Potencia (\%)}_{\text{estándar}} * \text{lectura}_{\text{muestra}}}{\text{peso}_{\text{muestra}} * \text{etiquetado} * \frac{3}{900 * 100} * \text{lectura}_{\text{estándar}}} * 100$$

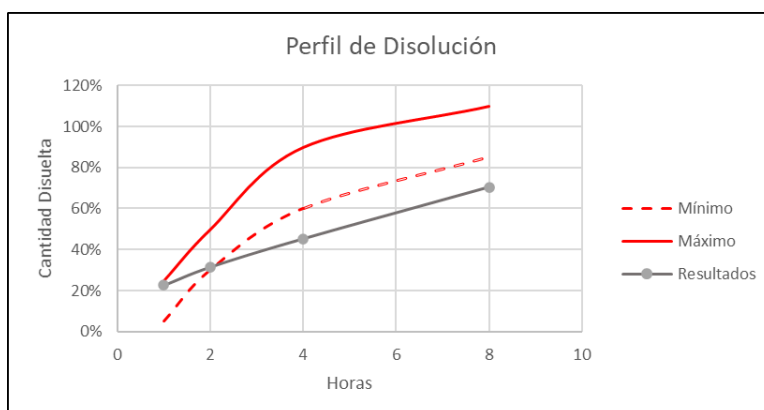
Para el lote 020721 se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 15. Resultados promedio para el lote 020721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	23%
2	30%	50%	32%
4	60%	90%	45%
8	85%	110%	70%

Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 19. Perfil de disolución lote 020721 (horas vs cantidad de API disuelta)



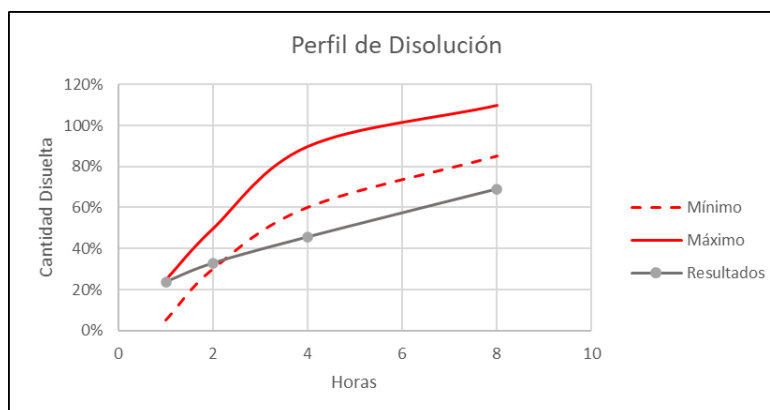
Fuente: Elaboración propia (2021).

Se observa en la tabla 15 que el lote no cumple con el porcentaje para el tiempo de muestreo a las 4 horas ni a las 8 horas. Por su parte el lote 160721 muestra los siguientes valores de disolución:

Tabla 16. Resultados promedio para el lote 160721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	24%
2	30%	50%	33%
4	60%	90%	46%
8	85%	110%	69%

Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 20. Perfil de disolución lote 160721 (horas vs cantidad de API disuelta)

Fuente: Elaboración propia (2021).

En la tabla 16 y en la figura 20 se observa que el lote 160721 al igual que el anterior, no cumple con los tiempos de muestreo solicitados por la USP a las 4 horas ni a las 8 horas. Por su parte los lotes 050721 (tabla 17) y 090721 (tabla 18), tampoco cumplen con los criterios de aceptación del muestreo correspondiente a las 2 y 4 horas.

Tabla 17. Resultados promedio para el lote 050721

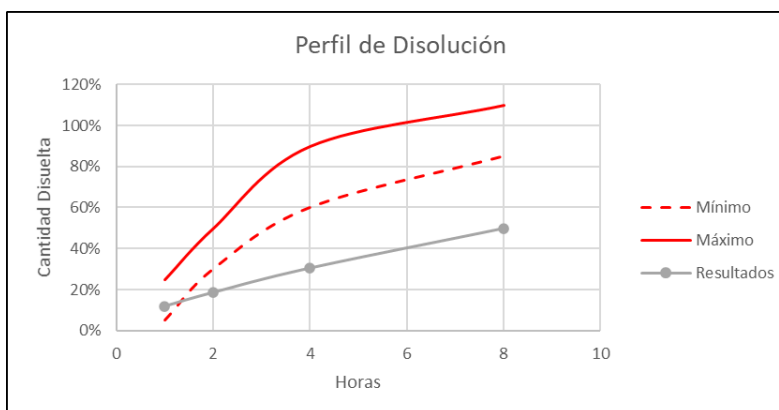
Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	12%
2	30%	50%	19%
4	60%	90%	31%
8	85%	110%	50%

Fuente: Elaboración propia (2021).

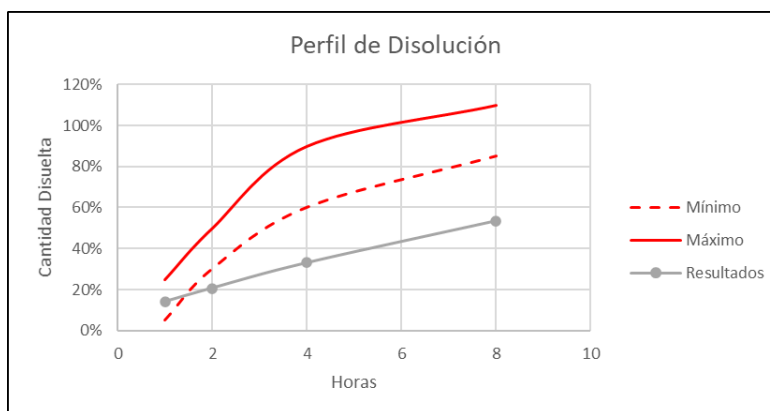
Tabla 18. Resultados promedio para el lote 090721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	14%
2	30%	50%	21%
4	60%	90%	33%
8	85%	110%	54%

Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 21. Perfil de disolución lote 050721 (horas vs cantidad de API disuelta)

Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 22. Perfil de disolución lote 090721 (horas vs cantidad de API disuelta)

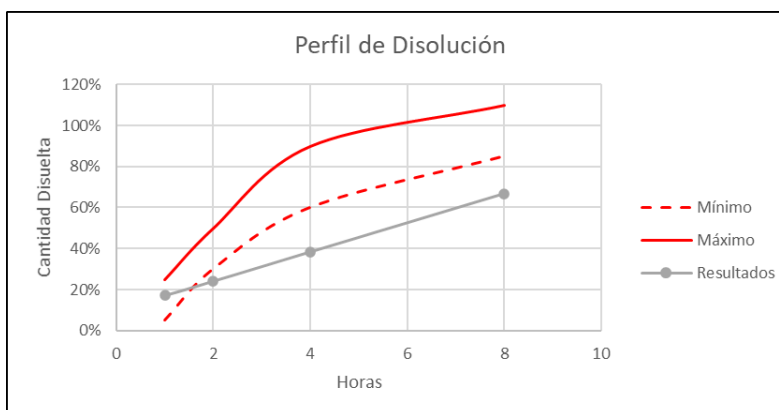
Fuente: Elaboración propia (2021).

Los lotes 080721 (tabla 19) y 130721 (tabla 20) muestran resultados similares a los lotes antes mencionados, con muestras a las 2 y 4 horas fuera de los criterios de aceptación, y con un pronóstico también fuera de especificaciones a las 8 horas, ver figura 23 y figura 24 respectivamente.

Tabla 19. Resultados promedio para el lote 080721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	17%
2	30%	50%	24%
4	60%	90%	38%
8	85%	110%	67%

Fuente: Elaboración propia (2021).

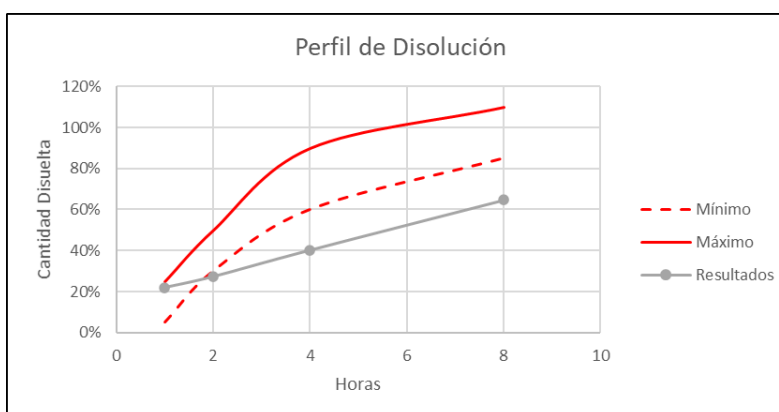
Figura 23. Perfil de disolución lote 080721 (horas vs cantidad de API disuelta)

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 20. Resultados promedio para el lote 130721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	22%
2	30%	50%	27%
4	60%	90%	40%
8	85%	110%	65%

Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 24. Perfil de disolución lote 130721 (horas vs cantidad de API disuelta)

Fuente: Elaboración propia (2021).

Los lotes 010721 (tabla 21) y 120721 (tabla 22) muestran resultados no satisfactorios en términos de cumplimiento con los criterios de aceptación deseados, con resultados similares a los

antes mostrados, en los cuales se observan las muestras a las 2 y 4 horas fuera de los criterios de aceptación, con un pronóstico también fuera de especificaciones a las 8 horas, ver figura 25 y figura 26 respectivamente.

Tabla 21. Resultados promedio para el lote 010721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	17%
2	30%	50%	24%
4	60%	90%	38%
8	8	110%	67%

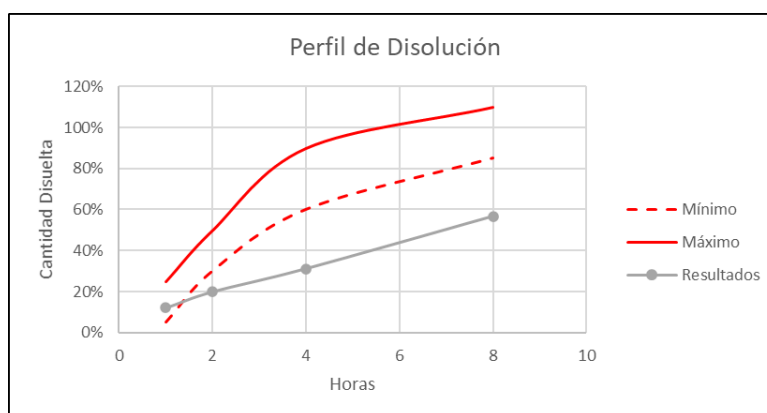
Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 22. Resultados promedio para el lote 120721

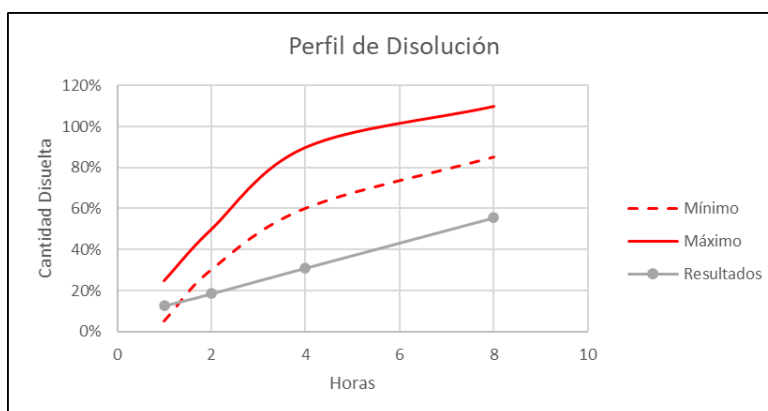
Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	17%
2	30%	50%	24%
4	60%	90%	38%
8	85%	110%	67%

Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 25. Perfil de disolución lote 010721 (horas vs cantidad de API disuelta)



Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 26. Perfil de disolución lote 120721 (horas vs cantidad de API disuelta)

Fuente: Elaboración propia (2021).

El lote 030721 por su parte, aporta valores satisfactorios con respecto a los criterios de aceptación de la prueba de disolución en todas las horas de muestreo, excepto en la primera, en donde se muestra una concentración por encima del 25% máximo para dicho momento (tabla 23)

Tabla 23. Resultados promedio para el lote 030721 (1er análisis)

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	32%
2	30%	50%	43%
4	60%	90%	60%
8	85%	110%	88%

Fuente: Elaboración propia (2021).

Por ello se realiza la prueba por segunda vez con otras 3 muestras más, obteniéndose los resultados observados en la tabla 24.

Tabla 24. Resultados promedio para el lote 030721 (2do análisis)

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	22%
2	30%	50%	44%
4	60%	90%	60%
8	85%	110%	90%

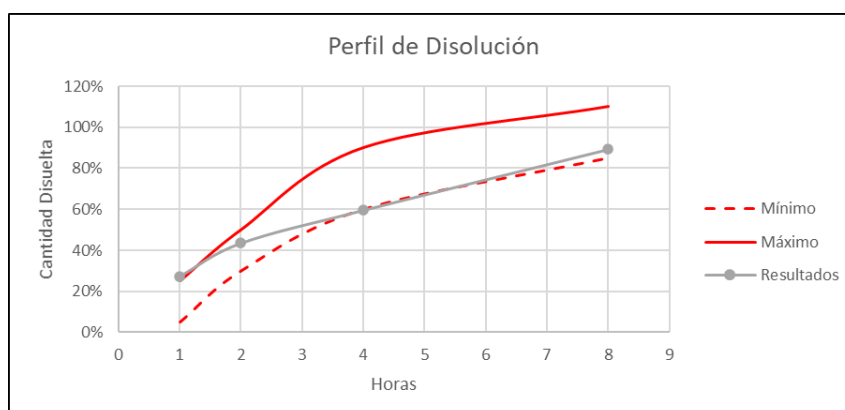
Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 25. Resultados promedio del 1er y 2do análisis del lote 030721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	27%
2	30%	50%	43%
4	60%	90%	60%
8	85%	110%	89%

Fuente: Elaboración propia (2021).

En el segundo análisis del lote 030721 (tabla 24) se observa el cumplimiento de los criterios de aceptación para todos los momentos de muestreo que se proponen en el perfil de disolución de la USP. Asimismo, al hacer un promedio entre las 6 muestras analizadas para este lote se observa el cumplimiento para todas las horas de muestreo, excepto para la primera, en donde se pasa del límite máximo en un 2% (tabla 25).

Figura 27. Perfil de disolución lote 030721 (horas vs cantidad de API disuelta)

Fuente: Elaboración propia (2021).

En la figura 27 se observa también el promedio de cantidad de API disuelto en las 6 muestras analizadas del lote 030721, la cual cumple casi por completo con el criterio de aceptación estipulado por la USP. Por otro lado, y de forma poco similar, los lotes 100721 (tabla 26), 040721 (tabla 27) y 150721 (tabla 28), se muestran lejos de cumplir con dichos criterios de aceptación.

Tabla 26. Resultados promedio para el lote 100721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	20%
2	30%	50%	28%
4	60%	90%	36%
8	85%	110%	56%

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 27. Resultados promedio para el lote 040721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	15%
2	30%	50%	22%
4	60%	90%	35%
8	85%	110%	62%

Fuente: Elaboración propia (2021).

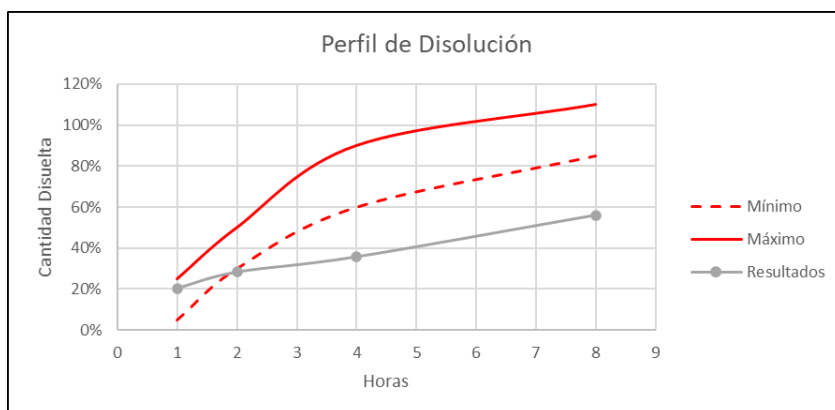
Tabla 28. Resultados promedio para el lote 150721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	18%
2	30%	50%	27%
4	60%	90%	41%
8	85%	110%	73%

Fuente: Elaboración propia (2021).

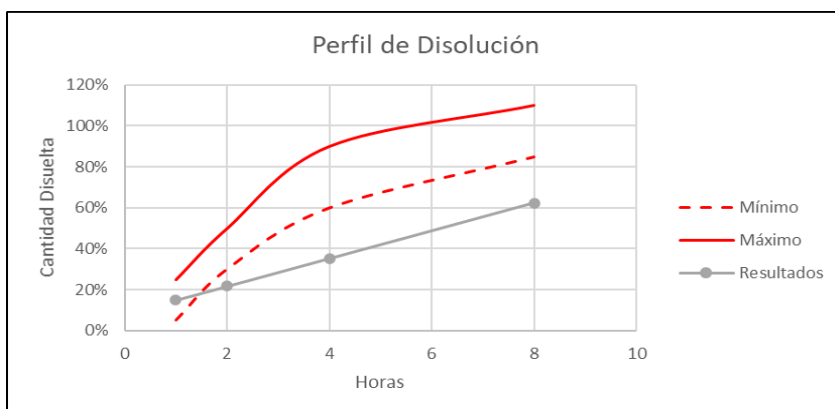
Tanto en la figura 28 como en la figura 29 y la figura 30, se evidencia el no cumplimiento de los lotes 100721, 040721 y 150721 respectivamente, para los puntos de muestreo a las 2 horas, a las 4 horas y a las 8 horas.

Figura 28. Perfil de disolución lote 100721 (horas vs cantidad de API disuelta)



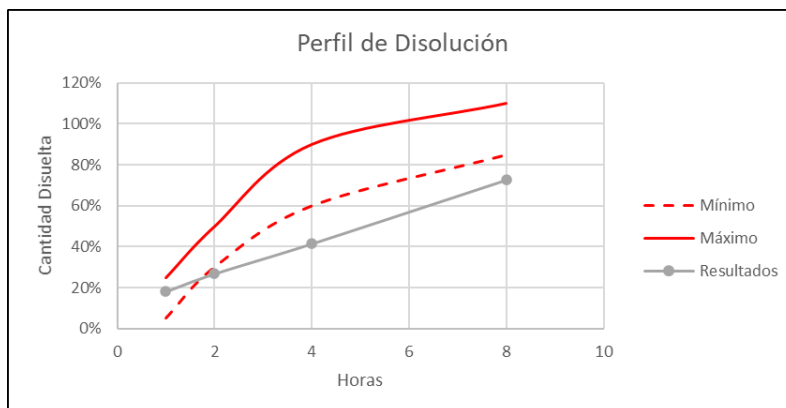
Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 29. Perfil de disolución lote 040721 (horas vs cantidad de API disuelta)



Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 30. Perfil de disolución lote 150721 (horas vs cantidad de API disuelta)



Fuente: Elaboración propia (2021).

Por su parte, los lotes 070721 (tabla 29), 140721 (tabla 30), 060721 (tabla 31) y 110721 (tabla 32), brindan poco cumplimiento con el criterio de aceptación que se quiere alcanzar. El lote 070721 solamente cumple con el muestreo de las 2 horas (figura 31), mientras que los lotes 060721 (figura 33) y 110721 (figura 34) simplemente cumplen con el muestreo a la primera hora.

Tabla 29. Resultados promedio para el lote 070721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	27%
2	30%	50%	38%
4	60%	90%	56%
8	85%	110%	84%

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 30. Resultados promedio para el lote 140721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	22%
2	30%	50%	32%
4	60%	90%	47%
8	85%	110%	80%

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 31. Resultados promedio para el lote 060721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	14%
2	30%	50%	23%
4	60%	90%	35%
8	85%	110%	64%

Fuente: Elaboración propia (2021).

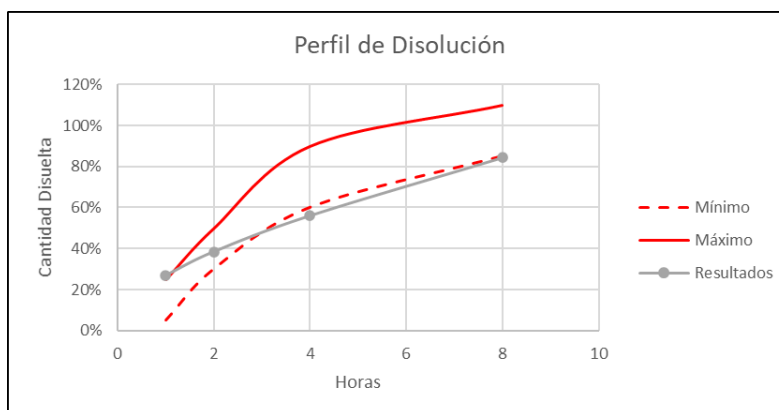
Tabla 32. Resultados promedio para el lote 110721

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	21%
2	30%	50%	29%
4	60%	90%	44%
8	85%	110%	75%

Fuente: Elaboración propia (2021).

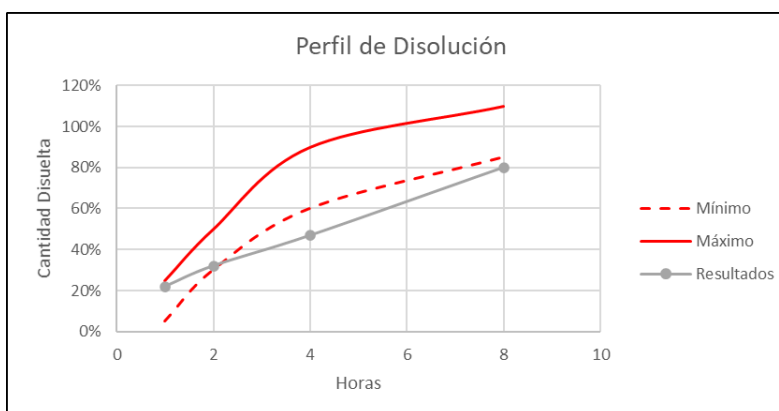
Por último y con una leve mejoría en comparación con los antes mencionados, el lote 040721 (figura 32) cumple con los muestreos a la hora y a las 2 horas, sin embargo, no lo hace así a las 4 horas ni a las 8 horas.

Figura 31. Perfil de disolución lote 070721 (horas vs cantidad de API disuelta)



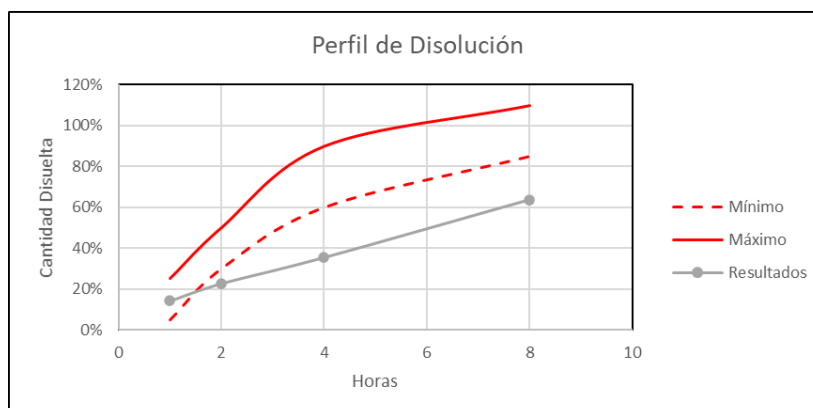
Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 32. Perfil de disolución lote 140721 (horas vs cantidad de API disuelta)



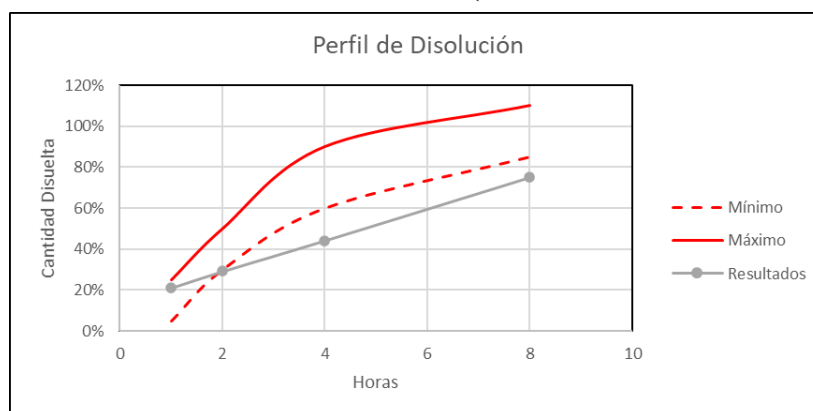
Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 33. Perfil de disolución lote 060721 (horas vs cantidad de API disuelta)



Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 34. Perfil de disolución lote 110721 (horas vs cantidad de API disuelta)

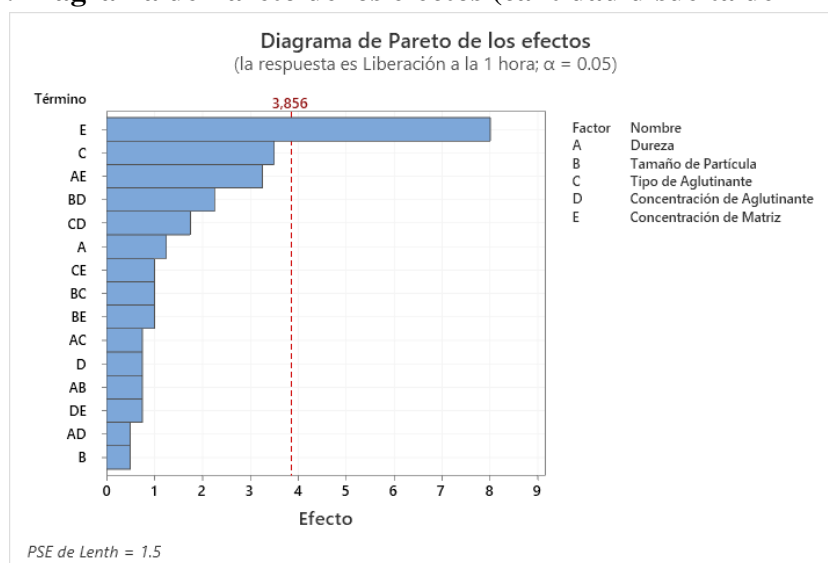


Fuente: Elaboración propia (2021).

Resultados arrojados por el DoE tras las pruebas de disolución

Posterior a las pruebas de disolución, se agregan los datos obtenidos al DoE para que este analice los datos y brinde los resultados en términos de factores y combinaciones de factores que más influyen en la disolución.

Figura 35. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a la hora)

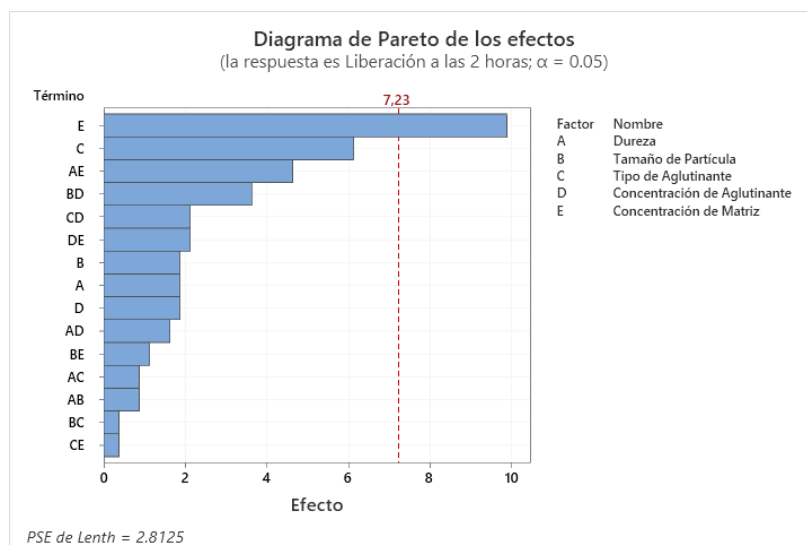


Fuente: Elaboración propia (2021). Datos otorgados por Minitab®, (2019).

En la figura 35 se logra observar que la concentración de la matriz es el factor más determinante y el único para este momento de muestreo, ya que es el único que sobrepasa la línea roja, la cual determina el nivel de significancia de los factores. De forma similar, en la figura 36 se

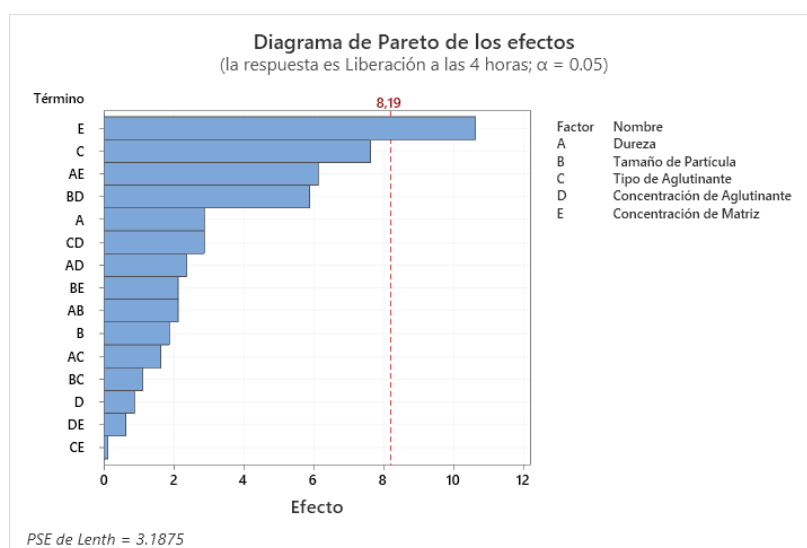
observa que el factor más determinante en términos de significancia para que se lleve a cabo la disolución del API a las 2 horas es también la concentración de la matriz de liberación; mientras que en la figura 37 se observa exactamente lo mismo para las 4 horas de disolución.

Figura 36. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a las 2 horas)



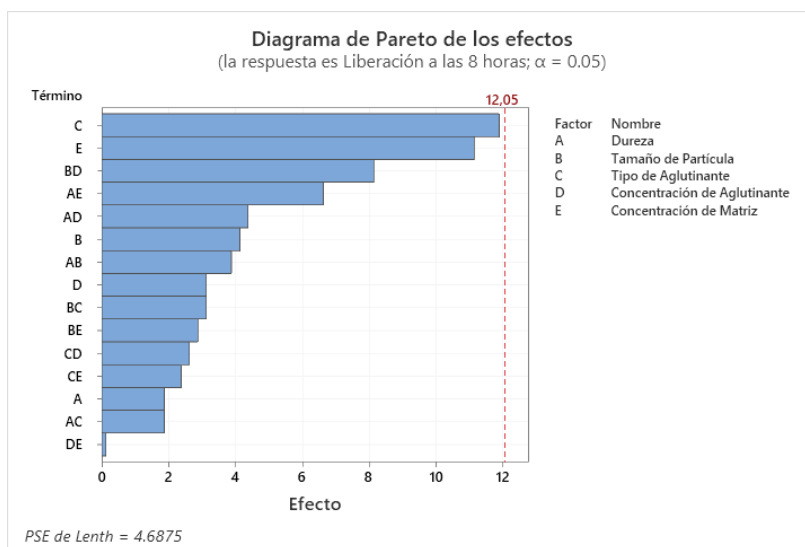
Fuente: Elaboración propia (2021). Datos otorgados por Minitab®, (2019).

Figura 37. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a las 4 horas)



Fuente: Elaboración propia (2021). Datos otorgados por Minitab®, (2019).

Por último, en la figura 38 se logra observar que ninguno de los factores pasa la línea de significancia, sin embargo, los más cercanos a hacerlo son el tipo de aglutinante y de nuevo la concentración de la matriz (en ese orden).

Figura 38. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a las 8 horas)

Fuente: Elaboración propia (2021). Datos otorgados por Minitab®, (2019).

Por lo observado en los resultados del DoE, se decide realizar un segundo diseño de experimentos, cambiando el aglutinante y la concentración de la matriz de liberación. Además, se decide por recomendación de la empresa agregar dióxido de silicio coloidal. La fórmula que se propone se observa en la tabla 33.

Tabla 33. Materiales y cantidades por usar en el segundo DoE

Material	Porcentaje según la función deseada
Principio activo	58.82 %
Hipromelosa	8.00 % - 9.00%
Hidroxipropil celulosa	3.00% - 5.00 %
Celulosa microcristalina	Suficiente para alcanzar el 100%
Dióxido de Silicio Coloidal	0.50%
Talco	5.00 %
Estearato de magnesio	2.00 %

Fuente: Elaboración propia (2021), con base en Handbook of Pharmaceutical Excipients (2009) y en la base de datos del sitio web Drugbank (2021).

Creación de un segundo DoE factorial completo 2^2

El dióxido de silicio coloidal cumple la función de deslizante y se utiliza para mejorar el flujo contemplado en el primer DoE considerado como ‘pobre’ por todas las pruebas reológicas (tabla 41). Asimismo, la hidroxipropil celulosa reemplaza a la povidona y al almidón pregelatinizado como aglutinante.

El segundo DoE se realiza por medio de un diseño factorial completo 2^2 , lo que significa que posee 2 factores (concentración de matriz de liberación y concentración de aglutinante), y cada uno de ellos posee 2 niveles (alta y baja) (tabla 34).

Tabla 34. Diseño de Experimentos (número 2).

Lote (número)	Corrida (número)	Concentración de Aglutinante	Concentración de Matriz	Dureza promedio (N)	Peso Promedio (g)
011021	1	3.0%	8.0%	195	0.855
021021	2	3.0%	9.0%	191	0.855
031021	3	5.0%	8.0%	202	0.852
041021	4	5.0%	9.0%	204	0.856

Fuente: Elaboración propia (2021) basado en el DoE factorial arrojado por el programa Minitab.

En cuanto a la fabricación de los lotes, se realiza por medio del dispensando de las cantidades necesarias de los materiales, para luego realizar la mezcla inicial entre el API, el aglutinante y el diluyente durante 5 minutos. Posteriormente se granula utilizando agua como líquido granulante durante aproximadamente 10 minutos (tabla 35). El secado por su parte, se realiza para todos los lotes por medio de un secador de lecho fluido, con una temperatura de aire de entrada de 100°C , una temperatura de aire de salida de 70°C , una velocidad de turbina de 60 Hertz, y entre 30 y 40 minutos aproximadamente de duración.

Una vez alcanzado el secado, se colocan los gránulos en el molino con malla #20 y a 3000 rpm. El resultado de la molienda se recoge y se mezcla durante 10 minutos con la matriz de liberación. Por último, se mezcla con el lubricante y los deslizantes durante 3 minutos, para luego colocar la mezcla en la tolva de alimentación de la tableteadora para iniciar la compresión. Se comprimen los primeros ejemplares y se procede a calcular la dureza y el peso promedio de 10 unidades, ajustando la fuerza de los punzones y el volumen de la cámara de compresión hasta alcanzar los valores deseados para cada lote (tabla 34).

Tabla 35. Cantidad de agua para granulación y temperatura post secado por lote

Lote (número)	Cantidad de agua utilizada en la granulación (mL)	Humedad después del secado (%)
011021	128	3.07
021021	140	1.64
031021	108	0.7
041021	118	2.9

Fuente: Elaboración propia (2021)

Resultados de las pruebas de disolución de los lotes propuestos por el 2do DoE

Una vez fabricados los lotes de prueba propuestos en el 2do DoE, se realizan las pruebas de disolución en cada uno de los lotes de prueba fabricados. Para ello se utilizan dos equipos disolutores diferentes, con las mismas condiciones utilizadas en el primer DoE.

Los resultados de cada lote se obtienen y documentan hasta que durante dos tiempos de muestreo seguidos se incumpla con el perfil de disolución propuesto en la USP para el API en cuestión.

Tabla 36. Información de la solución estándar para el análisis de los lotes de prueba

Lotes Analizados:	011021 / 021021 / 031021 / 041021		
Estándar	Peso (mg)	Lecturas a 330 nm	Concentración (mg/mL)
1	28,0	0.361	0,0168
		0.361	
		0.361	
2	28,1	0.362	0,0169
		0.362	
		0.362	

Fuente: Elaboración propia (2021).

En la tabla 36 se observan los datos y lecturas obtenidas a partir de las soluciones estándar contra las que se comparan las muestras obtenidas de cada lote y a cada tiempo de muestreo.

Los análisis que cumplen con los primeros dos criterios de aceptación del perfil de disolución se permiten llegar hasta las 6 o 7 horas aproximadamente, y posteriormente se realizan pronósticos en una plantilla de Excel. Todos los porcentajes de API disuelto se obtienen de la misma forma que para los lotes del primer DoE.

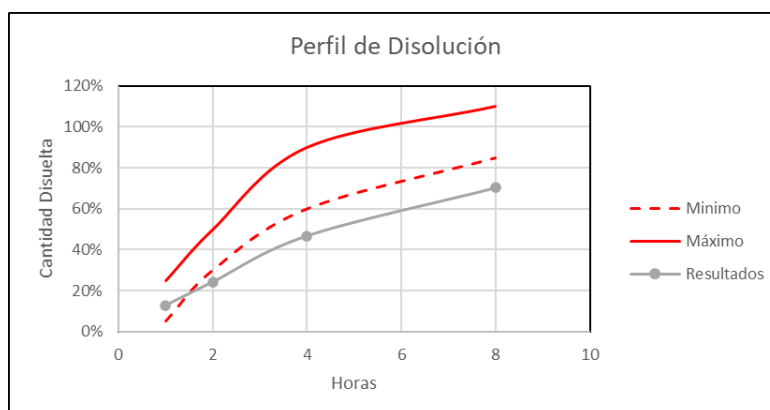
Para el lote 011021 se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 37. Resultados promedio para el lote 011021

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	13%
2	30%	50%	24%
4	60%	90%	47%
8	85%	110%	70%

Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 39. Perfil de disolución lote 011021 (horas vs cantidad de API disuelta)



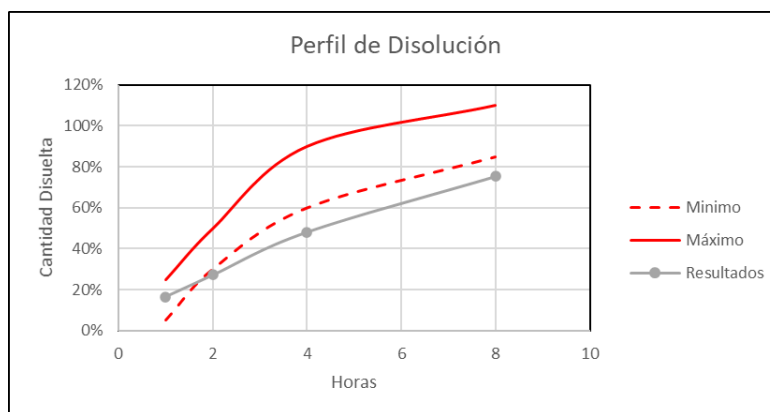
Fuente: Elaboración propia (2021).

Se observa tanto en la tabla 37 como en la figura 39 que el lote 011021 no cumple con los criterios de aceptación especificados para las muestras a las 2, 4 y 8 horas. De la misma forma, se observa que el lote 021021 tampoco obtiene resultados satisfactorios para las 2, 4 y 8 horas de muestreo (tabla 38).

Tabla 38. Resultados promedio para el lote 021021

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	17%
2	30%	50%	27%
4	60%	90%	48%
8	85%	110%	75%

Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 40. Perfil de disolución lote 021021 (horas vs cantidad de API disuelta)

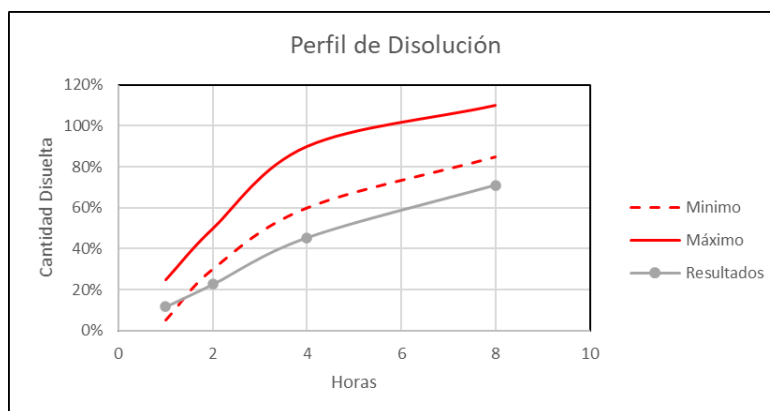
Fuente: Elaboración propia (2021).

Así mismo los lotes 031021 (tabla 39) y 041021 (tabla 40), tampoco cumplen con los criterios de aceptación para el perfil de disolución deseado para el medicamento, observándose ambos fuera de los límites de especificación para las muestras tomadas a las 2, 4 y 8 horas y a las 2 y 4 horas respectivamente. Ambos casos se pueden observar en la figura 41 y en la figura 42 correspondientemente.

Tabla 39. Resultados promedio para el lote 031021

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	12%
2	30%	50%	23%
4	60%	90%	45%
8	85%	110%	71%

Fuente: Elaboración propia (2021).

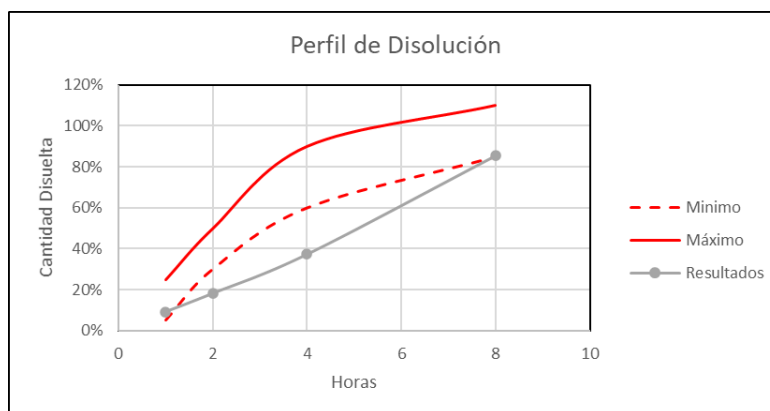
Figura 41. Perfil de disolución lote 031021 (horas vs cantidad de API disuelta)

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 40. Resultados promedio para el lote 041021

Tiempo de Muestreo (horas)	Criterio de aceptación		Resultados Obtenidos (Promedio)
1	5%	25%	9%
2	30%	50%	18%
4	60%	90%	37%
8	85%	110%	85%

Fuente: Elaboración propia (2021).

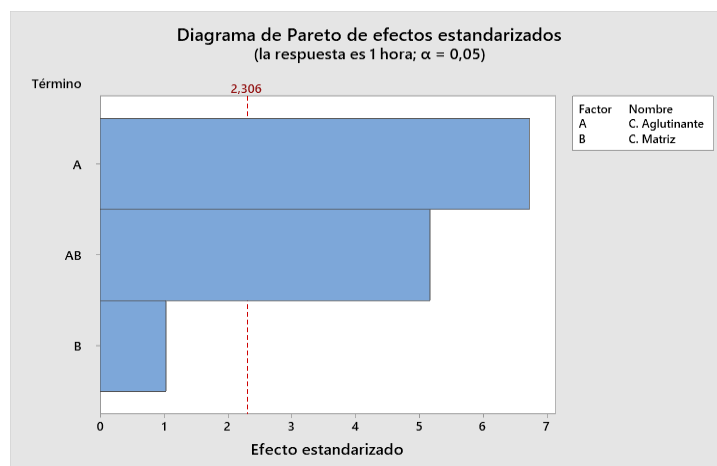
Figura 42. Perfil de disolución lote 041021 (horas vs cantidad de API disuelta)

Fuente: Elaboración propia (2021).

Resultados arrojados por el segundo DoE tras las pruebas de disolución

Posterior a las pruebas de disolución, se agregan los datos obtenidos al 2do DoE para que este analice los datos y brinde los resultados en términos de factores y combinaciones de factores que más influyen en la disolución. En este caso y a diferencia del análisis realizado para el primer DoE, se introdujeron los resultados obtenidos por cada una de las tres tabletas analizadas y en cada uno de los tiempos de lectura propuestos por la BP, y no solamente los promedios por cada lote.

Figura 43. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a la hora)



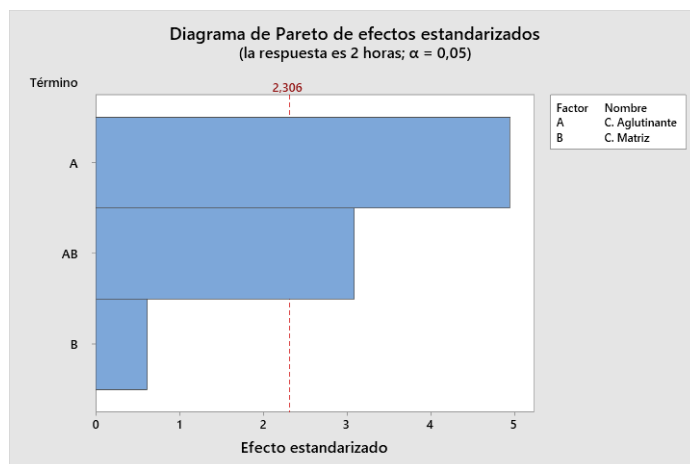
Fuente: Elaboración propia (2021). Datos otorgados por Minitab®, (2019).

En la figura 43 se logra observar que la concentración del aglutinante es el factor con más importancia o significancia para el muestreo que se realiza en la primera hora de disolución, asimismo, se observa que su combinación con la concentración de la matriz de liberación también cruza la línea que los determina como significativos para el grado de disolución del API. Por otro lado, la concentración de la matriz de liberación por si sola, no alcanza el nivel de significancia para modificar la disolución del API.

De forma similar, en la figura 44 se observa que tanto la concentración del aglutinante por sí misma, como su combinación con la concentración del excipiente formador de la matriz de liberación son los factores más determinantes e influyentes en la disolución del API; mientras que la concentración de la matriz no toma significancia en el muestro de las 2 horas.

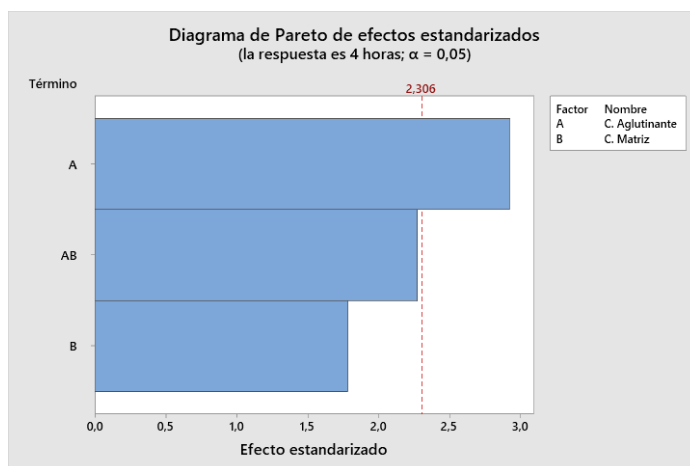
Por otro lado, en la figura 45 se observa que, aunque la matriz del aglutinante sigue siendo el factor más determinante o significativo a las 4 horas, su combinación con la concentración de la matriz deja de ser un factor significativo, y al mismo tiempo y de forma individual, pierde un poco su nivel de significancia. Asimismo, también en la figura 45 se puede ver que la concentración de la matriz de liberación muestra una mayor importancia a las 8 horas.

Figura 44. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a las 2 horas)



Fuente: Elaboración propia (2021). Datos otorgados por Minitab®, (2019).

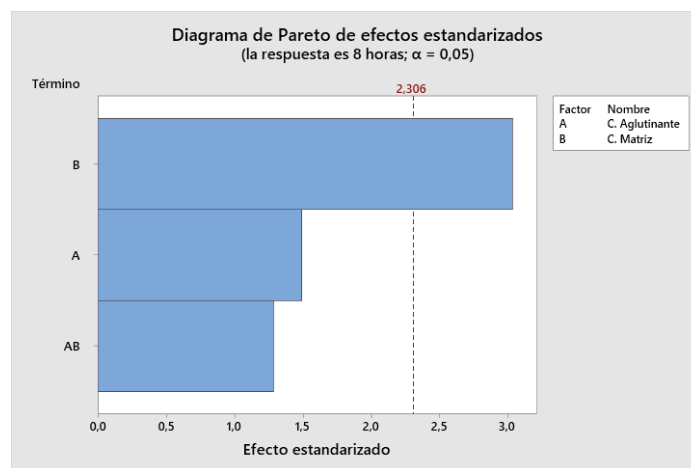
Figura 45. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a las 4 horas)



Fuente: Elaboración propia (2021). Datos otorgados por Minitab®, (2019).

En la figura 46 se logra ver que tanto la concentración del aglutinante como su combinación con la concentración de la matriz de liberación dejan de ser significativos a las 8 horas de la disolución, mientras que la concentración de la matriz mantiene su significancia en aumento, y se vuelve el único factor significativo para este momento de muestreo.

Figura 46. Diagrama de Pareto de los efectos (cantidad disuelta de API a las 8 horas)



Fuente: Elaboración propia (2021). Datos otorgados por Minitab®, (2019).

Resultados de las pruebas reológicas

Las pruebas de reología se realizan en el primer lote fabricado del primer DoE y en el segundo lote realizado durante el segundo DoE, es decir, en el lote 020721 y en el lote 021021 respectivamente. Para ello una vez mezclado el API junto al aglutinante y al diluyente, se granula por vía húmeda, se seca por lecho fluido, se muele y posteriormente se mezcla el resultado junto al formador de matriz por 10 minutos. Finalmente, se mezcla con los deslizantes y el lubricante durante 3 minutos para luego iniciar el análisis granulométrico y reológico.

Determinación de la densidad aparente y la densidad compactada

La prueba inicia al agregar de una porción del polvo de peso conocido en una probeta de 50 mL previamente tarada, la cual brindará el valor del volumen inicial, para que por medio de la relación entre ambas magnitudes se obtenga el valor de la densidad aparente. Por otro lado, la densidad compactada es la misma masa en relación con el volumen final (volumen leído luego de suministrar 250 golpeteos que reducen los espacios vacíos entre las partículas) (tabla 41). La prueba además, se puede realizar tomando en cuenta solamente los volúmenes inicial y final (lote 021021).

La densidad aparente se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Densidad aparente} = \frac{\text{masa (g)}}{\text{volumen inicial (mL)}}$$

Mientras que la densidad compactada se calcula mediante la fórmula:

$$Densidad\ compactada = \frac{masa\ (g)}{volumen\ final\ (mL)}$$

Tabla 41. Determinación de la densidad compactada y aparente

Lote: 020721	
Resultado de la densidad aparente y compactada	
Densidad aparente 0.4074 g/mL	Densidad compactada 0.5885 g/mL
Lote: 021021	
Resultado de la densidad aparente y compactada	
Volumen aparente 52 mL	Volumen compactado 42 mL

Fuente: Elaboración propia (2021).

Determinación del índice de Hausner y el índice de Carr

El índice de Hausner (IH) se determina por medio de la relación de las densidades o volúmenes anteriormente mencionados, utilizando la siguiente fórmula:

$$IH = \frac{Densidad\ compactada}{Densidad\ aparente} = \frac{Volumen\ compactado}{Volumen\ aparente}$$

El índice de Carr (IC) o de compresibilidad por su parte se determina por medio de la siguiente ecuación:

$$IC = \frac{100 * [Volumen\ inicial - Volumen\ final]}{Volumen\ inicial} = \frac{100 * [D.\ compactada - D.\ aparente]}{Densidad\ compactada}$$

Los resultados de ambos índices se observan en la tabla 42.

Tabla 42. Índice de Hausner e índice de Carr

Lote: 020721	
Índice de Hausner	Índice de Carr
$IH = \frac{0.5885 \text{ g/mL}}{0.4074 \text{ g/mL}}$	$IC = \frac{100 * (0.5885 - 0.4074)}{0.5885}$
IH = 1.44	IC = 31
Lote: 021021	
Índice de Hausner	Índice de Carr
$IH = \frac{52\text{mL}}{42\text{mL}}$	$IC = \frac{100 * (52 - 42)}{52}$
IH = 1.24	IC = 19

Fuente: Elaboración propia (2021).

Ambos índices para el lote 020721 indican que el flujo del polvo es de categoría ‘pobre’ al compararlo con la tabla de referencia (tabla 43). Por otro lado, para el lote 021021, los índices indican que el flujo es ‘justo’ al relacionarlos con la tabla 43.

Tabla 43. Escala de Flujo Hausner – Carr

Índice de Compresibilidad (%)	Fluidez	Índice de Hausner
≤10	Excelente	1.00 – 1.11
11 – 15	Buena	1.12 – 1.18
16 – 20	Justo	1.19 - 1.25
21 – 25	Pasable	1.26 – 1.34
26 – 31	Pobre	1.35 – 1.45
32 -37	Muy Pobre	1.46 – 1.59
>38	Muy, muy pobre	>1.60

Fuente: Elaboración propia (2021). Basado en la USP <1174>, Powder Flow (2020).

Determinación del ángulo de reposo

El ángulo de reposo es otro valor que ayuda a predecir cómo se comportará el polvo en términos de fluidez. En este caso se determinó por medio de la siguiente fórmula:

$$\alpha = \tan^{-1}\left(\frac{\text{altura}}{\text{radio}}\right)$$

Para ello se deja caer de forma perpendicular a la superficie de la mesa donde se realiza la prueba, una muestra de polvo que poco a poco forma un cono. El polvo al inicio se deja pasar por un embudo a una altura de aproximadamente 3 cm de la parte superior del cono de polvo conforme este se va formando. Posteriormente se mide con una regla geométrica el diámetro de la base del cono y la altura de este. Los resultados que se obtienen se observan en la tabla 44.

Tabla 44. Ángulo de reposo

Lote: 020721		
Altura del cono (cm)	Diámetro y radio del cono (cm)	Ángulo de reposo (°)
7.8	Diámetro = 11 Radio = 5.5	$\alpha = 54.8 \sim 55$
Lote: 021021		
Altura del cono (cm)	Diámetro y radio del cono (cm)	Ángulo de reposo (°)
2.2	Diámetro = 6 Radio = 3	$\alpha = 36.25 \sim 36$

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 45. Propiedades de flujo y su correspondiente ángulo de reposo

Propiedad del flujo	Ángulo de reposo
Excelente	25 - 30
Bueno	31 - 35
Justo	36 - 40
Pasable	41 - 45
Pobre	46 - 55
Muy Pobre	56 - 65
Muy, muy pobre	>66

Fuente: Elaboración propia (2021). Basado en la USP <1174>, Powder Flow (2020).

El ángulo de reposo que se obtiene para el lote 020721 (55°) al igual que los índices de Hausner y Carr indican que el flujo del polvo es considerado como ‘pobre’ (tabla 45). Sin embargo, el ángulo de reposo que se obtiene para el lote 021021 (36°) indica al igual que su índice de Hausner e índice de Carr, que el flujo del polvo es ‘justo’, lo que justifica su mejor fluidez.

Determinación de la granulometría

Esta prueba se realiza sobre los lotes 020721 y 021021 con una cascada de tamices que cumple con las especificaciones contenidas en la versión más actualizada de la Norma ISO 3310-1 de la Organización Internacional de Normalización: Tamices Analíticos-Requisitos Técnicos y Pruebas.

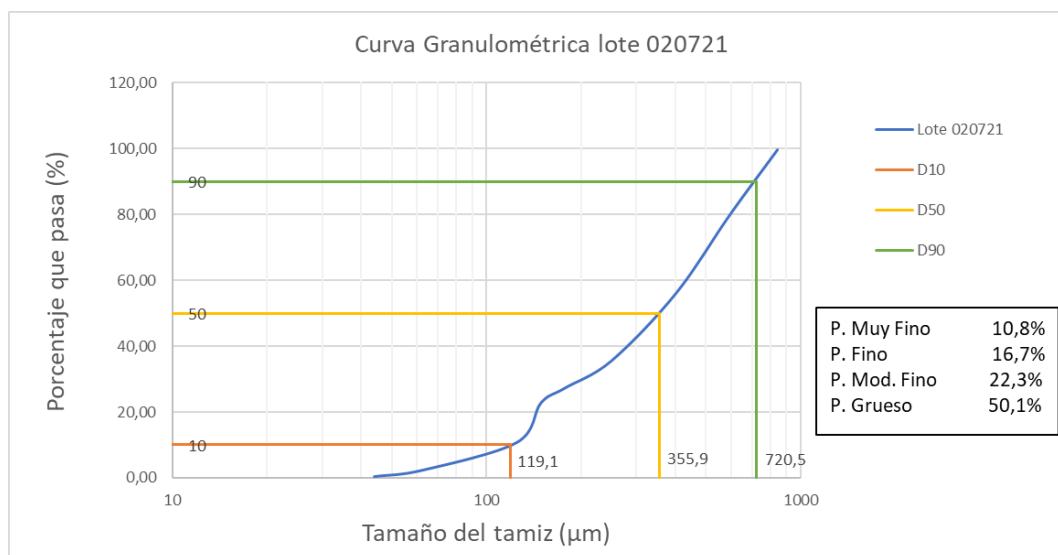
Tabla 46. Resultados de la prueba granulométrica

Lote 020721						
Tamiz (N°)	Tamaño de la malla (mm)	Peso sin polvo (g)	Peso con polvo (g)	Polvo retenido (g)	Polvo retenido (%)	Polvo que pasa a través (%)
20	0.841	406.7	406,8	0,1	0,40	99,60
30	0.595	360.5	365,4	4,9	19,60	80,00
40	0.400	294.5	300,5	6,0	24,00	56,00
60	0.250	319.1	324,2	5,1	20,40	35,60
80	0.177	275.3	277,4	2,1	8,40	27,20
100	0.149	344.6	345,7	1,1	4,40	22,80
120	0.125	305.1	308,1	3,0	12,00	10,80
230	0.063	328.4	330,5	2,1	8,40	2,40
325	0.044	262.1	262,6	0,5	2,00	0,40
Bandeja	< 0.044	362.8	362,9	0,1	0,40	0,00
Lote 021021						
Tamiz (N°)	Tamaño de la malla (mm)	Peso sin polvo (g)	Peso con polvo (g)	Polvo retenido (g)	Polvo retenido (%)	Polvo que pasa a través (%)
20	0.841	406,7	406,9	0,2	0,80	99,20
30	0.595	360,9	361,5	0,6	2,40	96,80
40	0.400	294,5	297,1	2,6	10,40	86,40
60	0.250	319,2	324,5	5,3	21,20	65,20
80	0.177	275,3	279,1	3,8	15,20	50,00
100	0.149	344,7	346,3	1,6	6,40	43,60
120	0.125	305,2	308	2,8	11,20	32,40
230	0.063	328,5	332	3,5	14,00	18,40
325	0.044	262,2	264,3	2,1	8,40	10,00
Bandeja	< 0.044	363	365,5	2,5	10,00	0,00

Fuente: Elaboración propia (2021).

Para ambos lotes, se pesa cada tamiz de forma individual, para luego colocar sobre el tamiz N°20, una masa de 25g de polvo en ambos casos. Posteriormente se lleva el conjunto de tamices a la base vibratoria (tamizadora) durante 10 minutos. Luego se pesa cada tamiz con el polvo retenido y por diferencia se determina la cantidad de polvo en cada uno de ellos (tabla 46).

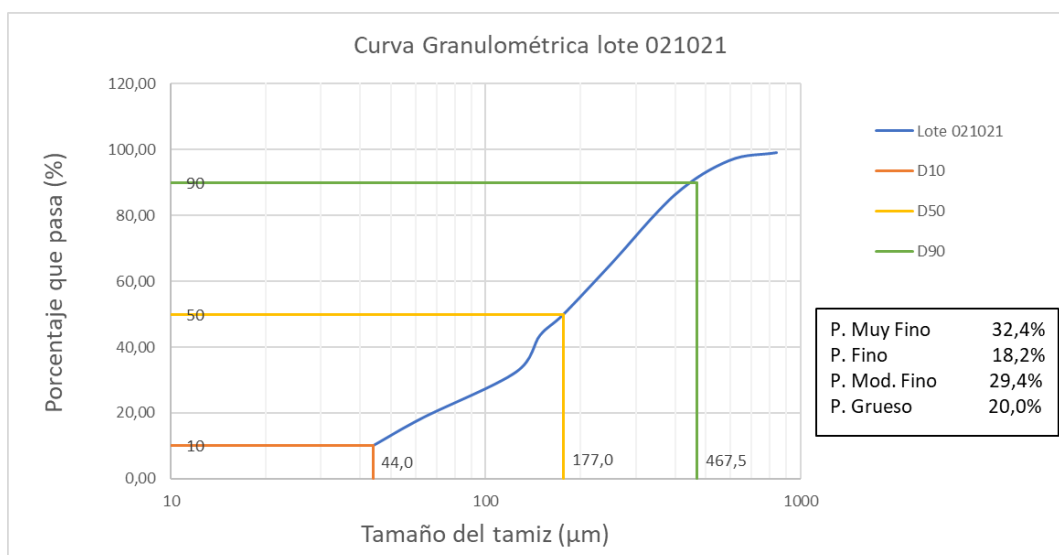
Figura 47. Curva Granulométrica lote 020721



Fuente: Elaboración propia (2021).

Se puede observar en la figura 47 que el lote 020721 está produciendo una cantidad considerable de polvo considerado por la USP como ‘fino’ (anexo 1). Específicamente un aproximado del 16.7% de la muestra es polvo fino con un tamaño de partícula entre 125 y 180μm, mientras que un 10.8% de la muestra se considera ‘muy fino’, ya que pasa el tamiz N°125. Por su lado en la figura 48, se observa que el lote 021021 posee un 18.2% de polvo fino y un 32.4% de polvo muy fino.

Ambos casos indican que podrían existir problemas de compresión (flujo), de *capping* o exfoliación o de dureza de los comprimidos, sin embargo, en ninguno de los dos casos se observan problemas de dureza o de separación de capas (*capping*). Asimismo, las pruebas reológicas para el lote 021021 muestran un mejor flujo que para el lote 020721, probablemente debido a la adición del dióxido de silicio coloidal, el cual aporta su función de deslizante a la fórmula.

Figura 48. Curva Granulométrica lote 021021

Fuente: Elaboración propia (2021).

Validación del Método Analítico para la Prueba de Disolución

Una vez obtenidos los resultados de disolución de los 4 lotes de prueba del segundo DoE, se procede a realizar la validación del método analítico para la prueba de disolución por medio de la creación del protocolo de validación para la realización de las pruebas de linealidad, intervalo, exactitud, robustez, límite de cuantificación, precisión y especificidad, con el fin de demostrar la validez del método y con ello, la validez de las lecturas realizadas durante la disolución de los lotes de prueba.

Elaboración del protocolo de validación

En este documento se plantea la descripción de los parámetros de desempeño del producto, así como la evaluación de cada uno de ellos con sus respectivos criterios de aceptación, por medio de preparaciones de soluciones a partir de materia prima o estándares de referencia del API a analizar (en diferentes concentraciones). Asimismo, se especifican los materiales y equipos a utilizar; los pasos a seguir para preparar las soluciones reactivo, estándar, placebo y muestra; la información de los reactivos y los equipos que se utilizan, las condiciones del método y los resultados obtenidos para cada parámetro de desempeño.

Realización de las pruebas para validar el método analítico

Para su puesta en práctica a nivel experimental se utilizan soluciones madre en concentraciones de 0.28 mg/mL o 280 partes por millón (ppm), a partir de las cuales se preparan tanto soluciones estándar a concentraciones del 5% (0,840 ppm), 50% (8,400 ppm), 100% (16,800 ppm), 120% (20,160 ppm) y 150% (25,200ppm) del API; como soluciones muestra a las mismas concentraciones antes mencionadas, pero preparadas por medio de la adición de un placebo enriquecido.

Las soluciones placebo, por su parte, se preparan a una concentración del 100% utilizando la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropil celulosa, el dióxido de silicio coloidal, el talco, el estearato de magnesio y la celulosa microcristalina a las concentraciones planteadas en la tabla 33, a concentraciones de 11.70 ppm. Las diluciones requeridas para obtener las concentraciones deseadas se realizan por medio de una bureta de 25mL.

Los datos experimentales para la obtención de los resultados de los parámetros de desempeño se muestran a continuación:

Tabla 47. Datos experimentales y resultados de la linealidad y el intervalo

Parámetro de desempeño	Concentración de las soluciones madre (ppm)		Concentración de las soluciones estándar (%)	Concentración de las soluciones estándar (ppm)	Lecturas promedio a 330nm	Criterio de aceptación
Linealidad e intervalo (3 lecturas de cada solución)	280	281	5%	0.84	0.017	El promedio de los residuos debe ser igual a 0. El coeficiente de correlación (r) debe estar entre 0.98 y 1.00. $R^2 > 0.995$
			50%	8,40	0.177	
			100%	16,80	0.355	
			120%	20,16	0.430	
			150%	25,20	0.535	
Resultados de la linealidad y el intervalo						
Curva #			r	R^2	Residuales (promedio)	
1			1.00	1.00	0.00	
2			1.00	1.00	0.00	
3			1.00	1.00	0.00	

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 48. Datos experimentales y resultados de la exactitud

Parámetro de desempeño	Concentración de las soluciones estándar (ppm)	Concentración de las soluciones estándar (%)	Lecturas a 330nm	Criterio de aceptación
Exactitud (5 lecturas de cada madre y 1 lectura de cada madre a cada concentración)	16.80	100%	0.355	El porcentaje de recuperación promedio deber ser mayor al 97% y menor al 103%
			0.355	
			0.355	
			0.355	
			0.355	
	16.86	100%	0.359	
			0.359	
			0.359	
			0.359	
			0.359	
Porcentaje de recuperación a partir de soluciones muestra al 5%, 100% y 150% (preparadas a partir de soluciones madre)				
Réplica #	5%	100%	150%	
1	100%	101%	101%	
2	100%	101%	101%	
3	100%	101%	101%	
Recuperación promedio	100%	101%	101%	
Desviación estándar	0	0	0	
Coefficiente de variación	0	0	0	

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 49. Datos experimentales y resultados de la precisión (repetibilidad del sistema)

Repetibilidad del Sistema	Concentración de las soluciones estándar (ppm)	Concentración de las soluciones estándar (%)	Lecturas a 330nm	Criterio de aceptación	Desviación estándar	Coefficiente de variación
	16.80	100%	0.355	El coeficiente de variación debe ser menor a 2%	0	0%
			0.355			
			0.355			
			0.355			
			0.355			

Fuente: Elaboración propia (2021).

Se puede observar en la tabla 47 que el método es totalmente lineal en un intervalo del 5% al 150% de concentración del API, mostrando completa aprobación al cumplir con los criterios de aceptación. Asimismo, se observa en la figura 39 la linealidad del método y la ecuación arrojada para determinar concentraciones a partir de absorbancias.

Tabla 50. Datos experimentales y resultados de la precisión (repetibilidad del método)

Repetibilidad del método	Concentración de las soluciones estándar (ppm)	Concentración de las soluciones estándar (%)	Lecturas a 330nm	Criterio de aceptación	Recuperación (%)		
	16.80	100%	0.355		El coeficiente de variación debe ser menor a 2%	100.8	
			0.355				
			0.355				
			0.355				
			0.355				
	16.86	100%	0.359				
			0.359				
			0.359				
			0.359				
Concentración de las soluciones muestra (ppm)	Concentración de las soluciones muestra (%)	Lecturas a 330nm	Recuperación (%)	Coeficiente de variación			
16.80	100%	0,381	107%	1%			
16.80	100%	0,380	107%				
16.80	100%	0,380	107%				
16.80	100%	0,373	105%				
16.80	100%	0,373	105%				
16.80	100%	0,373	105%				
16.80	100%	0,373	105%				
Promedio	16.80	100%	0.377	106%			

Fuente: Elaboración propia (2021).

Tabla 51. Datos experimentales y resultados de la especificidad

Especificidad	Concentración de las soluciones estándar (ppm)	Concentración de las soluciones estándar (%)	Lecturas a 330nm	Recuperación (%)
Efecto de la Matriz	16.80	100%	0.355	100.8%
			0.355	
			0.355	
			0.355	
			0.355	
	16.86	100%	0.359	
			0.359	
			0.359	
			0.359	
			0.359	
Soluciones Placebo				
Solución número	Concentración (mg/mL)	Concentración (ppm)	Lecturas a 330 nm	Criterio de Aceptación
1	0.0117	11.70	0.003	El porcentaje de placebo en las muestras es ≤ 3%
2	0.0117	11.70	0.003	
3	0.0117	11.70	0.004	
Promedio	0.0117	11.70	0.003	
Promedio de lecturas estándar			0.355	
Porcentaje de placebo en muestra			1 %	

Fuente: Elaboración propia (2021).

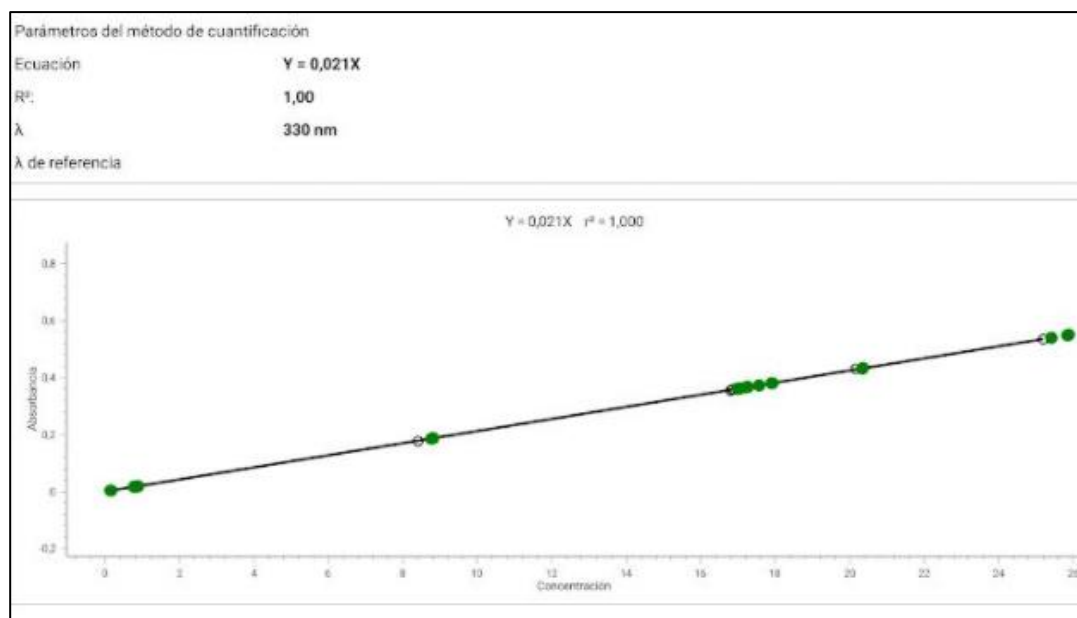
De la misma forma en la tabla 48 se observa que el método es exacto al poseer un porcentaje de recuperación del 100%, 101% y 101% para las concentraciones muestra de 5%, 100% y 150% respectivamente.

Por su parte en la tabla 49 se observa el cumplimiento con el criterio de aceptación para la prueba de repetibilidad del sistema, y en la tabla 50 el cumplimiento de los criterios estipulados para la prueba de repetibilidad del método. Lo anteriormente mencionado significa que el método es válido en cuanto a precisión se refiere.

Tabla 52. Datos experimentales y resultados de la robustez

Robustez	Concentración de las soluciones estándar 100% (mg/mL)	Lecturas a 330nm		Recuperación (%)	Criterio de aceptación
		Día 1	Día 2		
Efecto de la matriz	16.80	0.355	0.355	100.8%	El coeficiente de variación debe ser menor a 2.0% La diferencia absoluta entre el promedio de las determinaciones no es mayor al 2.0%
		0.355	0.355	100.8%	
		0.355	0.355	100.8%	
		0.355	0.355	100.8%	
		0.355	0.355	100.8%	
	16.86	0.359	0.359	100.8%	
		0.359	0.359	100.8%	
		0.359	0.359	100.8%	
		0.359	0.359	100.8%	
		0.359	0.359	100.8%	
Soluciones Muestra 100%					
Muestra	Lecturas a 330nm día 1	Lecturas a 330nm día 2	Recuperación (%) día 1	Recuperación (%) día 2	
1	0.381	0,380	107	107	
2	0.361	0,362	102	102	
3	0,373	0,375	105	106	
4	0,365	0,368	103	104	
5	0,365	0,366	103	103	
6	0,367	0,368	103	104	
Promedio	0,369	0,370	104	104	
Coeficiente de variación			1.7		
Diferencia absoluta			0		

Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 49. Linealidad del método de disolución del API (lecturas a 330nm)

Fuente: Elaboración propia (2021).

Por último, la especificidad del método y su robustez se comprueban en la tabla 51 y en la tabla 52 respectivamente. Para el primer caso, se obtiene un porcentaje de placebo del 1% lo que demuestra que el efecto de la matriz no provoca interferencias significativas; mientras que para la robustez se obtiene un coeficiente de variación menor a 2% y una diferencia absoluta entre el promedio de las determinaciones de 0.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se encuentran las conclusiones alcanzadas tras la realización de esta investigación, así como las principales recomendaciones en cuanto a la futura fabricación de la tableta acá propuesta.

Conclusiones

1. Se realizaron los estudios de pre-formulación basados en Calidad por Diseño, tomando en cuenta la información existente sobre los excipientes y el API en cuanto a propiedades fisicoquímicas, interacciones y posibles factores degradantes, lo que evitó cualquier altercado que atentara contra el perfil de calidad objetivo del producto en términos de interacciones entre materiales.
2. Se logró identificar por medio del diagrama de Ishikawa, el riesgo potencial referente a la mano de obra, los materiales, el medio ambiente, la metodología y los equipos relacionados con el proceso de producción del medicamento en cuestión. Mientras que la creación del AMFE permitió adquirir una rigurosa cuantificación del nivel de riesgo de fallo, así como del nivel de ocurrencia, detectabilidad y severidad de este, posibilitando a su vez la creación de planes de control de riesgo para asegurar que el producto, una vez definida su fórmula, cumpla con los atributos críticos de la calidad.
3. Por medio del primer DoE, se concluye que los rangos propuestos para la dureza, las revoluciones por minuto en la molienda, la concentración del aglutinante entre el 2.00% y el 3.00%, y el tipo de aglutinante; son factores sin efecto sobre la disolución del comprimido. Sin embargo, la concentración de la matriz de liberación si es un factor significativo sobre la disolución del comprimido. Por su parte, el segundo DoE, permite concluir que la concentración del aglutinante y su combinación con la concentración de la matriz es un factor significativo durante las primeras 4 horas de disolución, mientras que la concentración de la matriz es significativa durante las últimas horas del proceso de disolución, notándose su significancia específicamente a las 8 horas.
4. También se logra llegar a la conclusión de que la estrategia basada en la Calidad por Diseño y el Diseño de Experimentos que se plantea en los objetivos de esta investigación, permitió discernir entre los materiales comparados y sus concentraciones más adecuadas para obtener un medicamento de liberación prolongada que cumpla con el Perfil de

Calidad Objetivo del Producto, evidenciándose esto por medio del cumplimiento de los criterios de aceptación de la prueba de disolución por parte del lote 030721.

5. Las pruebas reológicas permitieron determinar el comportamiento del polvo en cuanto a su capacidad para fluir previo al proceso de compresión, lo que permitió buscar soluciones futuras como la adición del dióxido de silicio coloidal a los lotes de producción realizados durante el segundo DoE. Este excipiente logró mejorar la fluidez de la fórmula y con ello evitó la variación de peso que se observó en los comprimidos del primer DoE.
6. La validación del método de análisis para la prueba de disolución se realizó con éxito, permitiendo obtener un método lineal, exacto, preciso, repetible, específico y robusto en intervalos del 5% al 150% de concentración del API.

Recomendaciones

1. Se recomienda fortalecer los planes de acción propuestos en el AMFE para mitigar el riesgo potencial que podría aparecer durante el almacenamiento y manipulación de las materias primas, así como durante la producción y disolución de la tableta de acción prolongada propuesta en esta investigación, con el fin de disminuir el nivel de riesgo de fallo y con ello asegurar el alcance del perfil de calidad objetivo del producto.
2. También se recomienda producir un lote nuevo con la fórmula planteada para el lote de prueba 030721 (único que cumplió con el perfil de disolución propuesto por la Farmacopea de los Estados Unidos de América), con el fin de analizar nuevamente su perfil de disolución. Sin embargo, se recomienda modificar la concentración de povidona llevándola a un 1%, para así poder agregar hidroxipropil celulosa también en un 1%, y con ello lograr potencialmente que el API se retenga un poco más al inicio de la disolución, sin afectar en un gran porcentaje el resto del proceso. Asimismo, se recomienda agregar un 0.5% de dióxido de silicio coloidal para mantener la fluidez del polvo que se observó en el segundo DoE.
3. De la mano con lo anterior, se recomienda la realización de pruebas reológicas a muestras de polvo antes de la compresión, con el fin de determinar una correcta fluidez del polvo; para con ello evitar variaciones en la potencia, uniformidad de unidades de dosificación y/o peso promedio, promoviendo a la vez la calidad del medicamento.
4. Por último, se recomienda realizar pruebas de compatibilidad por medio de mezclas entre los materiales de la nueva fórmula propuesta, así como validar nuevamente el método de disolución propuesto en la USP, esta vez utilizando para las soluciones muestra y las soluciones placebo, la fórmula elegida como definitiva para el producto en términos de excipientes.

REFERENCIAS

- Ajún Bolívar, T. (2013, mayo). UNIVERSIDAD DE COSTA RICA SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO. *Estrategia de mercadeo para la comercialización de productos naturales en una empresa farmacéutica de venta al detalle*. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San José, Costa Rica.
- Álvarez Muñoz, C. (2018). Validación del proceso de manufactura de una forma farmacéutica en suspensión en laboratorios Remo S.A.S. *Proyecto integral de grado para obtener el título de Ingeniero Químico*. Bogota, Colombia: Fundación universidad de américa facultad de ingenierías.
- Amasya, G., Aksu, B., Badilli, U., Onay-Besikci, A., & Tarimci, N. (2019). QbD guided early pharmaceutical development study: Production of lipid nanoparticles by high pressure homogenization for skin cancer treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 110-121.
- Asociación Española de Empresas Tecnológicas de Defensa, Seguridad, Aeronáutica y Espacio. (2020). *TEDAE*. Retrieved from Magazine ProESPACIO: https://www.tedae.org/uploads/files/1580376933_doc-guia-analisis-causa-raiz-n-baja-pdf.pdf
- Asociación Española de empresas Tecnológicas de Defensa, Seguridad, Aeronáutica y Espacio. (2021, febrero). *TEDAE*. Retrieved from Magazine ProESPACIO: https://www.tedae.org/uploads/files/1613641655_gestion-de-riesgos-pdf.pdf
- Aulton, M., & Taylor, K. (2018). *Aulton's Pharmaceutics. The Design and Manufacture of Medicines*. USA: Elsevier.
- Bagué Serrano, A. J., & Álvarez Cruz, N. S. (2012). *Tecnología Farmacéutica*. Alicante: Club Universitario.
- Barata, P., & Santos, D. (2012). *Control de la liberación de fármacos (Manual de tecnología farmacéutica)*. Madrid: Elsevier.

- Barrueco, N., Escobar, I., García, B., Gil, M., López, E., & Ventura, M. (2013). Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica. De la seguridad a la eficiencia. *Farmacia Hospitalaria*, 175-177.
- Basalious, E., El-Sebaie, W., & El-Gazayerly, O. (2011). Application of Pharmaceutical QbD for Enhancement of the Solubility and Dissolution of a Class II BCS Drug using Polymeric Surfactants and Crystallization Inhibitors: Development of Controlled-Release Tablets. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 799-810.
- Bayona, A., & Fajardo, N. (2012). Desarrollo de Nuevos Medicamentos: Oportunidades y Beneficios para El Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 521-528.
- Beg, S., Rahman, M., & Kohli, K. (2018). Quality-by-design approach as a systematic tool for the development of nanopharmaceutical products. *Drug Discovery Today*.
- Bennett, S. (2017, Marzo 29). *Organización Mundial de la Salud*. Retrieved from La OMS lanza una iniciativa mundial para reducir a la mitad los errores relacionados con la medicación en cinco años: <https://www.who.int/es/news/item/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>
- Bisgaard, S. (2007). Quality Management and Juran's Legacy. *Quality and reliability engineering international*, 665-677.
- Bor, M., Guilarte, A., Guzmán, L., Macías, K., & Mendoza, W. (2018). Validación de un método por RP-HPLC para la determinación de Tiocolchicosido en tabletas. *Afinidad: Revista de química teórica y aplicada*, 32-38.
- Botezatu, C., Condrea, I., Oroian, B., Hritue, A., Etcu, M., & Slatineanu, L. (2019). Use of the Ishikawa diagram in the investigation of some industrial processes. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 1-7.
- Brenner, G., & Stevens, C. (2019). *Farmacología Básica*. Barcelona: Elsevier Health Sciences.
- Cantafio, F. F. (2017). *DELS*. Retrieved from FARMACOPEA ARGENTINA, VII Edición.: <https://salud.gob.ar/dels/entradas/medicamentos>

- Castillo, L., Vargas, R., Carazo, G., Madrigal, G., Calvo, B., & Baltodano, E. (2019). Development of immediate release Rupatadine fumarate 10 mg tablets: A Quality by Design (QbD) approach. *Drug Development and Industrial Pharmacy*.
- Celik, M. (2011). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. New Jersey: Informa Healthcare.
- Chaurasia, G. (2016). A review on pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new drug molecules. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2313-2320.
- Cook, H., de Anda Jáuregui, G., Rubio, K., & Mayet, L. (2012). Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f2. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 67-71.
- Cox Gad, S. (2008). *Pharmaceutical Manufacturing Handbook Production and Processes*. New Jersey: John Wiley & Sons.
- Cuatrecasas, L., & González, J. (2017). *Gestión Integral de la Calidad: Implantación, control y certificación*. Barcelona: ProfitEditorial.
- Defeo, J., & Juran, J. (2014). *Juran's Quality Essentials For Leaders*. New York: McGraw-Hill Education.
- del Río Álvarez, L. A. (2015). Fundación Universitaria San Pablo CEU. *La fabricación industrial de medicamentos. Razones de un cambio en España*. Madrid, España: CEU Ediciones.
- Diaz, T., & Castillo, G. (2020). Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la propuesta de formulación de un shampoo repelente para uso veterinario. *U.D.C.A*. Bogota, Colombia: Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación de Proyecto de grado.
- Echemendía, B. (2011). Definiciones acerca del riesgo y sus implicaciones. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 470-481.
- Edavalath, S., & Shan, M. (2012). Formulation development and Optimization of Diclofenac Sodium Extended release Matrix tablets as per USP standards. *Ars Pharmaceutica*, 5-10.

- European Medicines Agency. (2015, September). ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. *Committee for Human Medicinal Products*. Europe.
- European Medicines Agency. (2015, September). ICH guideline Q9 on quality risk management. *European Medicines Agency*. European.
- European Medicines Agency. (2017, June 22). ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. *Committee for Human Medicinal Products*. Europe.
- Felton, L. (2013). *Remington Essentials of Pharmaceutics*. New Mexico: Pharmaceutical Press.
- García de Marina, A., & Yusá, D. (2016). *HPLC Instrumental*. Valencia: Universitat Politecnica de Valencia.
- García González, C., Campoverde Cortez, J., & Jaramillo Jaramillo, C. (2015). *Control de Calidad de los Medicamentos volumen I*. Machalá: Ediciones UTMACH.
- García, O. (2016). Desarrollo de una metodología basada en la gestión del conocimiento para la apropiación de la filosofía QUALITY BY DESIGN (QBD) en empresas del sector cosmético colombiano. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia.
- García, O., Vallejo, B., & Mora, C. (2015). La calidad desde el diseno: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Generales*, 68-78.
- Gavan, A., Porfire, A., Marina, C., & Tomuta, I. (2017). Formulation and pharmaceutical development of quetiapine fumarate sustained release matrix tablets using a QbD approach. *Acta Pharm*, 53-70.
- Griesenauer, R., Schillebeeckx, C., & Kinch, M. (2021). *Drugbank online*. Retrieved from Drugbank: <https://go.drugbank.com/>
- Gutiérrez, H., & de la Vara Salazar, R. (2012). *Análisis y diseño de experimentos*. México D.F.: McGrawHill Interamericana.
- Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, M. (2014). *Metodología de la Investigación* (6 ed.). México D.F, México: Mc Graw Hill Education. doi: 978-1-4562-2396-0

- Hernández, G., Porras, A., Moreno, A., & Zaragoza, F. (2010). *Tratado de Medicina Farmaceutica*. Madrid: Médica Panamericana.
- Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. (2021, Agosto). *INSST*. Retrieved from Cuál es la diferencia entre un medicamento y un principio activo : <https://www.insst.es/-/cual-es-la-diferencia-entre-principio-activo-y-medicamento->
- Jiwa, N., Ozalp, Y., Yegen, G., & Aksu , B. (2021). Critical Tools in Tableting Research: Using Compaction Simulator and Quality by Design (QbD) to Evaluate Lubricants' Effect in Direct Compressible Formulation. *AAPS PharmSciTech*.
- Juran, J. (1992). *Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality Into Goods and Services*. USA: The Free Press.
- Kanwal, U., Mukhtar, S., Waheed, M., Mehreen, A., Abbas, N., Shamim, R., . . . Bukhari, N. (2021). Fixed Dose Single Tablet Formulation with Differential Release of Amlodipine Besylate and Simvastatin and Its Pharmacokinetic Profile: QbD and Risk Assessment Approach. *Drug Design, Development and Therapy*, 2193–2210.
- Lam, R., & Hernández, P. (2014). El placebo y el efecto placebo. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 214-222.
- Lema, S. (2015). Acceso a los medicamentos las patentes y los medicamentos genéricos. Las consecuencias de considerar al medicamento como un bien de mercado y no social. *Revista de Bioética y Derecho*, 81-89.
- Lichtenstein, G., Kamm, M., Boddu, P., Gubergrits, N., Lyne, A., Butler, T., . . . Sandborn, W. (2007). Effect of Once- or Twice-Daily MMX Mesalamine (SPD476) for the Induction of Remission of Mild to Moderately Active Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and hepatology*, 95-102.
- Lifshitz, A. (2011). Las alternativas farmacéuticas. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* , 46-49.
- Love, C., Guo, R., & Irwin, K. (1995). Acceptable quality level versus zero-deffects. Some empirical evidence. *Computers & Operations Research*, 403-417.

- Lozano, M., Córdoba, D., & Córdoba, M. (2012). *Manual de Tecnología Farmacéutica*. Barcelona: Elsevier.
- Luca, L. (2016). A new model of Ishikawa diagram for quality assessment. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 1-6.
- Lynch, S. (2021). *Merck Sharp and Dohme Corp.* Retrieved from Manual MSD versión para profesionales: <https://www.msmanuals.com/es-cr/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/conceptos-farmacoterap%C3%A9uticos/eficacia-y-seguridad-del-f%C3%A1rmaco>
- Machuca, D., & Hervás, M. (2014). *Operaciones unitarias y proceso químico*. Málaga: IC Editorial.
- Martínez Pedrós, D., & Milla Gutiérrez, A. (2012). *Elaboración del Plan Estratégico y su Implementación a través del Cuadro de Mando Integral*. Madrid: Diaz de Santos.
- Ministerio de Salud. (2010, diciembre 13). *REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO RTCA 11.01.04:10*. Retrieved from Ministerio de Salud de Costa Rica: https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/normativas/DRS_Anexo_resolucion_20256_2010.pdf
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2016, abril 10). *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*. Retrieved from Resolución 1160 de 2016: https://normograma.invima.gov.co/normograma/docs/resolucion_minsaludps_1160_2016.htm
- Mohan, S. (2012). Compression physics of pharmaceutical powders: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1580-1592.
- Montenegro Cisternas, M. (2020, Junio). Tesis presentada a la Universidad de Chile para optar al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas área de Especialización Industria y Memoria para optar al Título de Químico Farmacéutico. *Aplicación del Enfoque de Calidad por Diseño (QbD) en el Desarrollo Galénico de Comprimidos Masticables de Subsalicilato de Bismuto*. Santiago, Chile: Universidad de Chile.

- Nwoko, V. (2013). Quality by design (QbD): Manufacturing and product quality of generics drugs perspective. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, 1257-1262.
- Ortega, L., Quirino, C., Noguez, N., & Salazar, A. (2016). Efecto de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en la liberación de un fármaco iónico. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 55-61.
- Parikh, D. (2021). *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Boca Ratón: CRC Press.
- Pramod, K., Abu, M., Charoo, N., Ansari, S., & Ali, J. (2016). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 129–138.
- Rapalli, V., Banerjee, S., Khan, S., Nath, P., Gupta, G., Saquib, M., . . . Singhvi, G. (2020). QbD-driven formulation development and evaluation of topical hydrogel containing ketoconazole loaded cubosomes. *Materials Science & Engineering C*, 1-15.
- Razuc, M., Natalini, P., Chanampa, L., González, A., Calcagno, A., & Gallo, L. (2019). *Tecnología Farmacéutica. Diseño y Preparación de Formulaciones*. Buenos Aires: Editorial de la Universidad Nacional del Sur.
- Real Academia Española. (2020). *Diccionario panhispánico del español jurídico*. Retrieved from Especificación Técnica: <https://dpej.rae.es/lema/especificaci%C3%B3n-t%C3%A9cnica>
- Real Academia Española. (2020, Junio). *R.A.E.* Retrieved from Diccionario de la lengua española: <https://dle.rae.es>
- Roshini, V., & Yamini, S. (2019). Investigation of quality target process parameters (QTPP) and critical material attributes (CMA) of nanocellulose as a potential excipient . *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 386-395.
- Rowe, R., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients* (6 ed.). Grayslake, USA: RPS Publishing.
- Salazar Macian, R. (2015). *Problemas Tecnológicos en la Fabricación de Medicamentos*. Barcelona.

- Servicio Andaluz de Salud (SAS). (2016). Técnico en Farmacia. *Técnico en Farmacia Temario Específico*. Madrid, España: Editorial CEP S.L.
- Servicio Murciano de Salud. (2017). *Técnico/a en Farmacia. Temario específico Vol. II*. Murcia: CEP.
- Sicilia, B., Vicente, R., & Gomollón, F. (2009). Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 135-145.
- Sistema Costarricense de Información Jurídica. (2009, noviembre 16). *Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos*. Retrieved from Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos:
http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=59896&nValor3=75461&strTipM=TC
- Sistema Costarricense de Información Jurídica. (2014, julio 02). *Procuraduría General de la República*. Retrieved from Reglamento Técnico sobre buenas prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano N° 35994-S:
http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=67935&nValor3=80710&strTipM=TC#:~:text=5.14%20Buenas%20pr%C3%A1cticas%20de%20manufactura,cumplan%20las%20normas%20de%20calidad.
- Sistema Costarricense de Información Jurídica. (2014, julio 02). *Reglamento Técnico sobre buenas prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano*. Retrieved from
http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=67935&nValor3=80710&strTipM=TC
- TBMED. (2020, 09). *TBMED*. Retrieved from Quality by Design: <https://tbmed.eu/quality-by-design>
- United States Pharmacopeial Convention. (2015). *USP 38, NF 33: Farmacopea de los Estados Unidos de América, formulario nacional*. USA: United States Pharmacopeial Convention.

- van der Merwe, J., Steenekamp, J., Steyn, D., & Hamman, J. (2020). The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. *Pharmaceutics MDPI*, 1-17.
- Villafuerte, L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 18-36.
- Viquez, A. (2021, mayo). FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES ESCUELA DE QUÍMICA. *Caracterización térmica de un ingrediente activo farmacéutico*. Campus Omar Dengo, Heredia, Costa Rica: Universidad Nacional.
- Wang, Y., Osorio, J., Li, T., & Muzzio, F. (2017). Controlled shear system and resonant acoustic mixing: Effects on lubrication and flow properties of pharmaceutical blends. *Powder Technology*, 332-339.
- Yamamoto, J., Bosques, F., de Paula, J., Galiano, M., Ibañez, P., Juliao, F., . . . }. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Revista de Gastroenterología Mexico*, 46-84.
- Zabalegui Yárnoz, A., & Lombrana Mencia, M. (2014). *Administración de Medicamentos y Cálculo de Dosis*. Barcelona: Elsevier España S.L.

ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de los polvos según su finura

Término Descriptivo	Tamaño de malla donde se retiene el polvo (μm)
Grueso	>355
Moderadamente fino	180-355
Fino	125-180
Muy fino	≤ 125

Fuente: Elaboración propia (2021). Basado en la USP <811>, Finura de polvos (2015).

Anexo 2. Índice de prioridad de riesgo

Nivel de Prioridad de Riesgo (NPR)	Nivel de Riesgo
$\text{NPR} < 100$	Mínimo
$100 \leq \text{NPR} < 300$	Bajo
$300 \leq \text{NPR} < 500$	Medio
$500 \leq \text{NPR} < 800$	Alto
$800 \leq \text{NPR} < 1000$	Muy Alto

Fuente: Elaboración propia (2021).