

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS

OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE TABLETEADO DE COMPRIMIDOS DE GLIBENCLAMIDA 5 mg MEDIANTE DISEÑO DE EXPERIMENTOS “DoE”

PRESENTADO POR:

Br. FELICIANO LUQUE HUAMAN

Br. JOSEPH QUISPE HUAMAN

PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

ASESORA:

Dra. CARLA DEL CARPIO JIMENEZ

CUSCO - PERÚ

2024

INFORME DE ORIGINALIDAD

(Aprobado por Resolución Nro.CU-303-2020-UNSAAC)

El que suscribe, **Asesor** del trabajo de investigación/tesis titulada: OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE TABLETEADO DE COMPRIMIDOS DE GLIBENCLAMIDA 5 mg MEDIANTE DISEÑO DE EXPERIMENTOS "DOE"

presentado por: Feliciano Lugo Huaman con DNI Nro.: 75141255 presentado por: Joseph Quiza Huaman con DNI Nro.: 76233603 para optar el título profesional/grado académico de Químico Farmacéutico

Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 2 veces, mediante el Software Antiplagio, conforme al Art. 6° del **Reglamento para Uso de Sistema Antiplagio de la UNSAAC** y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 10 %.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No se considera plagio.	<input checked="" type="checkbox"/>
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las correcciones.	<input type="checkbox"/>
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, quien a su vez eleva el informe a la autoridad académica para que tome las acciones correspondientes. Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	<input type="checkbox"/>

Por tanto, en mi condición de asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y adjunto la primera página del reporte del Sistema Antiplagio.

Cusco, 03 de Diciembre de 2024

Firma

Post firma Carla del Carpio Jiménez

Nro. de DNI 23945000

ORCID del Asesor 0000 - 0001 - 7487 - 354X

Se adjunta:

1. Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
2. Enlace del Reporte Generado por el Sistema Antiplagio: **oid:** 27259:412195112

FELICIANO LUQUE

TESIS FINAL FELICIANO LUQUE Y JOSEPH QUISPE.pdf

 Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::27259:412195112

Fecha de entrega

3 dic 2024, 10:50 a.m. GMT-5

Fecha de descarga

3 dic 2024, 10:59 a.m. GMT-5

Nombre de archivo

TESIS FINAL FELICIANO LUQUE Y JOSEPH QUISPE.pdf

Tamaño de archivo

5.4 MB

159 Páginas

32,958 Palabras

183,154 Caracteres

10% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 12 palabras)

Exclusiones

- ▶ N.º de coincidencias excluidas

Fuentes principales

- 10%  Fuentes de Internet
- 0%  Publicaciones
- 5%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

AGRADECIMIENTO

Expresamos nuestra más sincera gratitud a la Dra. Carla Del Carpio Jiménez por el constante apoyo y experta orientación en el transcurso del trabajo de investigación.

A nuestras familias por el apoyo incondicional durante el trayecto de nuestra formación profesional.

A la Universidad Nacional De San Antonio Abad Del Cusco, por ser el espacio de conocimientos y experiencias únicas e irrepetibles durante nuestra estadía universitaria.

A nuestros amigos, docentes y compañeros de carrera por las grandiosas experiencias compartidas, por los estímulos, la constante motivación y consejos para seguir superándonos personal y profesionalmente.

Joseph y Feliciano

DEDICATORIA

Vivimos en un mundo donde conocemos el precio de todo, pero muchas veces desconocemos el valor de los lazos interpersonales.

Agradecer a cada uno de las personas que conocí durante mi formación profesional, los cuales me ayudaron a formar mi identidad desde el menos al más meritorio, pero sobre todo mi gratitud excelsa a mis padres y a los docentes desde la etapa escolar hasta la universitaria.

Feliciano L.

Agradezco a la vida por las lecciones que me ha enseñado a través de los desafíos y adversidades que se presentaron durante mi etapa universitaria. Cada una de estas experiencias me ha permitido crecer y fortalecer la autenticidad en mí.

A las personas que me permitieron ser parte de su vida enseñándome el significado de los lazos de amistad que impactaron positivamente en mí, no importa cuánto tiempo pase los recuerdos nunca desaparecerán.

Joseph Q.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	VI
LISTA DE CUADROS.....	VI
LISTA DE TABLAS.....	VII
LISTA DE GRÁFICOS.....	VIII
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	IX
RESUMEN.....	XII
ABSTRACT.....	XIV
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.....	2
GENERALIDADES.....	2
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	5
1.3. OBJETIVOS.....	5
1.4. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	6
1.5. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA.....	6
1.6. HIPÓTESIS.....	9
CAPÍTULO II.....	10
MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL.....	10
2.1 ANTECEDENTES DEL ESTUDIO.....	10
2.2. ESTADO DE LA CUESTIÓN.....	15
2.3. BASES TEÓRICO CIENTÍFICAS.....	15
2.4. GLIBENCLAMIDA.....	44
2.5. Design-Expert.....	49
2.6. MARCO CONCEPTUAL.....	50
CAPÍTULO III.....	53

MATERIALES Y MÉTODOS.....	53
3.1 MATERIALES Y EQUIPOS.....	53
3.2. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	55
3.3. OPERACIONALIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES	55
3.4. UNIVERSO, POBLACIÓN Y MUESTRA.....	65
3.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	66
3.5.1. Criterios de inclusión.....	66
3.5.2. Criterios de exclusión.....	66
3.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	66
3.7. TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO DE LOS DATOS.....	67
3.8. PROCEDIMIENTO	67
3.9. FLUJOGRAMA DE LA INVESTIGACIÓN.....	71
3.10. Procedimiento para evaluación de atributos físicos en el proceso de compresión	73
CAPÍTULO IV.....	76
ANÁLISIS, DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	76
4.1. ESTABLECIMIENTO DEL ESPACIO DE CONOCIMIENTO	76
4.2. ESTABLECIMIENTO DE LA MATRIZ EXPERIMENTAL	79
4.3. ESTABLECIMIENTO DEL ESPACIO DE DISEÑO “DS”	84
CONCLUSIONES	118
SUGERENCIAS.....	120
BIBLIOGRAFÍA.....	121
ANEXOS	129
ANEXO 1: Técnica de análisis de Producto en Proceso y Terminado	129
ANEXO 2: Formatos de recolección de datos fase de mezcla-Tableteado	137
ANEXO 3: Análisis de Riesgo para los Atributos Críticos de calidad	141
ANEXO 4: Análisis de Riesgo de los Atributos Críticos de Materiales.....	142
ANEXO 5: Análisis de Riesgo de los Parámetros críticos de Proceso.....	143

ANEXO 6: Reporte de análisis de control de calidad.....	144
---	-----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Clasificación de los diseños experimentales	22
Figura 2: Esquema de producción de formas farmacéuticas sólidas	31
Figura 3: Esquema de granulación por vía húmeda	32
Figura 4: Ilustración del crecimiento de gránulos por nucleación o por acción mecánica	32
Figura 5: Esquema de granulación por vía seca	33
Figura 6: Serie de etapas en la formación de un comprimido	38
Figura 7: Estructura química de glibenclamida	45

LISTA DE CUADROS

CUADRO N° 1 Mecanismos de reducción de tamaño de partícula	34
CUADRO N° 2 Operacionalización de Variables.....	63
CUADRO N° 3 Tamaño de muestras para cada ensayo correspondiente	65
CUADRO N° 4 Perfil objetivo de calidad de Glibenclamida 5 mg	68

LISTA DE TABLAS

Tabla Nº 1 VARIABLES DE LA FASE DE MEZCLA DE LOTES PREEXPERIMENTALES DE GLIBENCLAMIDA 5 mg DE FEBRERO 2023.....	76
Tabla Nº 2 VARIABLES DE LOS LOTES PREEXPERIMENTALES DE COMPRIMIDOS DE GLIBENCLAMIDA 5 mg.....	78
Tabla Nº 3 MATRIZ DE DISEÑO EXPERIMENTAL.....	79
Tabla Nº 4 RESPUESTA 1: DUREZA DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA 5 mg.....	80
Tabla Nº 5 RESPUESTA 2: DESINTEGRACIÓN DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA 5 mg	81
Tabla Nº 6 RESPUESTA 3: FRIABILIDAD DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA 5 mg	82
Tabla Nº 7 RESPUESTA 4: PESO DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA 5 mg	83
Tabla Nº 8 RESUMEN DE AJUSTE DE RESPUESTA 1 “DUREZA”	85
Tabla Nº 9 ANOVA PARA MODELO LINEAL DE RESPUESTA DUREZA	86
Tabla Nº 10: RESUMEN DE AJUSTE DE RESPUESTA 2 “DESINTEGRACIÓN”	90
Tabla Nº 11: ANOVA PARA MODELO LINEAL DE RESPUESTA DESINTEGRACIÓN.....	91
Tabla Nº 12 RESUMEN DE AJUSTE DE RESPUESTA 3 “FRIABILIDAD”	96
Tabla Nº 13: ANOVA PARA MODELO LINEAL DE RESPUESTA FRIABILIDAD	97
Tabla Nº 14 RESUMEN DE AJUSTE DE RESPUESTA 4 “VARIACIÓN DE PESOS”.....	101
Tabla Nº 15: ANOVA PARA MODELO CUADRÁTICO DE RESPUESTA VARIACIÓN DE PESOS.....	103
Tabla Nº 16: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL LOTE D	110
Tabla Nº 18: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL - RESULTADOS DE RESPUESTA 1 “DUREZA”	112
Tabla Nº 19: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL - RESULTADOS DE RESPUESTA 2 “DESINTEGRACIÓN”	113
Tabla Nº 20: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL - RESULTADOS DE RESPUESTA 3 “FRIABILIDAD”	114

Tabla N° 21: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL - RESULTADOS DE RESPUESTA 4 “VARIACIÓN DE PESOS”	115
Tabla N° 22: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL - RESULTADOS DE ATRIBUTOS FÍSICOS, QUÍMICOS Y MICROBIOLÓGICOS DE LOS LOTES DE VERIFICACIÓN DE GLIBENCLAMIDA 5 mg.....	116

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO N°1 Normalidad de dureza	87
GRÁFICO N°2 Homocedasticidad de dureza	88
GRÁFICO N° 3: Independencia de dureza.....	89
GRÁFICO N° 4: Dureza en superficie 3D.....	90
GRÁFICO N° 5: Normalidad de desintegración.....	92
GRÁFICO N° 6: Homocedasticidad de desintegración	93
GRÁFICO N° 7: Independencia de desintegración	94
GRÁFICO N° 8: Desintegración en superficie 3D	95
GRÁFICO N° 9: Independencia de friabilidad	98
GRÁFICO N° 10: Homocedasticidad de friabilidad	99
GRÁFICO N° 11: Independencia de friabilidad	100
GRÁFICO N° 12: Friabilidad en 3D	101
GRÁFICO N° 13: Normalidad de variación de pesos.....	104
GRÁFICO N° 14: Homocedasticidad de variación de pesos	105
GRÁFICO N° 15: Independencia de variación de pesos	106
GRÁFICO N° 16: Variación de pesos en 3D	107
GRÁFICO N° 17: Espacio de diseño “DS”.....	108
GRÁFICO N° 18: Espacio de control o de seguridad.....	109

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ANOVA: “Analysis Of Variance”, traducido al español: Análisis de varianza.

CMA: “Critical Material Attributes”, traducido al español: Atributos críticos de materiales.

CQA: “Critical Quality Attributes”, traducido al español: Atributos críticos de calidad.

CPP: “Critical Process Parameters”, traducido al español: Parámetros críticos de proceso.

CEP: Control Estadístico de Procesos

DCC: Diseño de composición central

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

DE: Desviación estándar.

DER: Desviación estándar Relativa

DoE: “Design of Experiments”, traducido al español: Diseño de experimentos.

DS: “Design Space”, traducido al español: Espacio de diseño.

EMA: “European Medicines Agency”, traducido al español: Agencia Europea de Medicamentos.

FDA: “Food and Drugs Administration”, traducido al español: Administración de Alimentos y Medicamentos.

FMEA: “Failure Modes and Effects Analysis”, traducido al español: Análisis de Modos de Falla y Efectos.

FMECA; “Failure Mode and Effects Critical Analysis”, traducido al español: Análisis crítico de modos y efectos de falla.

FTA: “Fault Tree Analysis”, traducido al español: Análisis de árbol de fallas.

HACCP: “Hazard Analysis and Critical Control Points”, traducido al español: Análisis de Riesgo y Puntos Críticos de Control.

HAZOP: “Hazard Operability Analysis”, traducido al español: Análisis de operabilidad de riesgos.

HVAC: “Heating, Ventilation and Air Conditioning”, traducido al español: Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado.

ICH: “The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use”, traducido al español: Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano.

ICH Q8: Guideline of “Pharmaceutical Development”, traducido al español: Guía sobre Desarrollo Farmacéutico.

ICH Q9: Guideline of “Quality risk management”, traducido al español: Guía sobre Gestión del Riesgo de Calidad.

ICH Q10: Guideline of “Pharmaceutical Quality Systems”, traducido al español: Guía sobre Sistemas de Calidad Farmacéutica.

ISPE: “International Society for Pharmaceutical Engineering “, traducido al español: Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica.

NF: “National Formulary”, traducido al español: Formulario Nacional

OFAT: “One Factor at a Time”, traducido al español: Un factor a la vez

PHA: “Preliminary Hazard analysis”, traducido al español: Análisis preliminar de peligros.

PLC: “Programmable Logic Controller”, traducido al español: Controlador lógico programable.

QbD: “Quality by Design”, traducido al español: Calidad por diseño.

QbT: “Quality by Test”, traducido al español: Calidad por prueba.

QRM: “Quality Risk Management”, traducido al español: Gestión de Riesgo de Calidad.

QTTP: “Quality Target Product Profile”, traducido al español: Perfil objetivo de calidad del producto.

RME: “Risk Estimation Matrix”, traducido al español: Matriz de estimación de riesgos.

SPC: “Statistical Process Control”, traducido al español: Control estadístico de proceso.

SCB: Sistema de clasificación biofarmacéutica.

SU: sulfonilureas

USP: “The United States Pharmacopeia”, traducido al español: Farmacopea de los Estados Unidos.

USP NF: “The United States Pharmacopeia-National Formulary”, traducido al español: Farmacopea de los Estados Unidos-Formulario Nacional.

WHO: “World Health Organization”, traducido al español: Organización Mundial de la Salud.

RESUMEN

La globalización y actualización tecnológica obliga al sector industrial a implementar nuevos sistemas y métodos que apoyen a los servicios y productos que ofrecen mediante la investigación y el desarrollo para optimizar procesos, mejorar la calidad del producto teniendo un avance tecnológico eficiente. El diseño de experimentos "*DoE*" aplicado a procesos de manufactura de productos farmacéuticos facilitan la identificación de variables críticas que afectan la calidad de un producto optimizando estas variables para obtener de manera consistente y reproducible un producto farmacéutico que cumpla con los estándares de calidad, seguridad y eficacia.

El presente trabajo de investigación fue realizado con el objetivo de optimizar el proceso de tableteo de comprimidos de Glibenclamida 5 mg mediante la implementación de diseño de experimentos "*DoE*" a través de la metodología de superficie respuesta para analizar el impacto de los factores en estudio en las variables de respuesta, su interrelación y comportamiento en el proceso de tableteo.

Se empleó la herramienta de gestión de riesgos para identificar las variables críticas y establecer parte del espacio de conocimiento, y se seleccionó el diseño de composición central "DCC" de 2 factores (velocidad y fuerza de compresión) con 5 niveles para cada factor en estudio (-1.41, -1, 0, 1, +1.41). Posteriormente se ejecutaron aleatoriamente según la matriz experimental, valorando el impacto y la interrelación entre las variables respuesta (dureza, desintegración, friabilidad y variación de peso) en el software Design-Expert® 11, a través del cual se obtuvo el espacio de diseño.

Se tomaron tres puntos de verificación en dos lotes de tamaño industrial, donde los factores de interés fueron 24 rpm de velocidad de tableteo y 25 vueltas del regulador de dureza, obteniendo un valor promedio de 6,1 kp (primer lote) y 6,6 kp (segundo lote) de dureza; 3 min 56 s (primer lote) y 3 min 32 s (segundo lote) como tiempo de desintegración; 0,151 % (primer lote) y 0,135 % (segundo lote) de friabilidad; y 1,29 % (primer lote) y 1,41 % (segundo lote) para la variación de pesos; los cuales cumplen con el perfil objetivo de calidad del producto propuesta inicialmente.

En conclusión, el proceso de tableteo de comprimidos de Glibenclamida 5 mg se optimizó a través de la metodología de superficie respuesta, demostrando que esta es una herramienta útil en comparación a la experimentación empírica, ya que se redujo un 16,67% del tiempo convencional de tableteo del producto.

Palabras clave: Glibenclamida, Diseño de experimentos "*DoE*", calidad por diseño "*QbD*", optimización de procesos, diseño de composición central "*CCD*".

ABSTRACT

Globalization and technological updating forces the industrial sector to implement new systems and methods that support the services and products they offer through research and development to optimize processes, improve product quality and have an efficient technological advance. The design of "*DoE*" experiments applied to pharmaceutical manufacturing processes facilitates the identification of critical variables that affect the quality of a product, optimizing these variables to obtain a consistent and reproducible pharmaceutical product that meets quality, safety and efficacy standards.

The present research work was carried out with the aim of optimizing the process of tableting Glibenclamide 5 mg tablets through the implementation of "*DoE*" experimental design through the Respuesta surface methodology to analyze the impact of the factors under study on the Respuesta variables, their interrelation and behavior in the tableting process.

The risk management tool was used to identify critical variables and establish part of the knowledge space, and the 2-factor "DCC" central composition design (velocity and compression force) was selected with 5 levels for each factor under study (-1.41, -1, 0, 1, +1.41). They were then randomly executed according to the experimental matrix, assessing the impact and interrelation between the response variables (hardness, disintegration, friability and weight variation) in the Design-Expert® 11 software, through which the design space was obtained.

Three checkpoints were taken in two industrial-sized batches, where the factors of interest were at 24 rpm of tableting speed and 25 turns of the hardness regulator, obtaining an average value of 6,1 kp (first batch) and 6,6 kp (second batch) of hardness; 3 min 56 s (first batch) and 3 min 32 s (second batch) as disintegration time; 0,151% (first batch) and 0,135% (second batch) friability; and 1,29% (first lot) and 1,41% (second lot) for weight variation; which meet the objective product quality profile initially proposed.

In conclusion, the process of tableting Glibenclamide 5 mg tablets was optimized through the surface-Respuesta methodology, demonstrating that this is a useful tool compared to empirical experimentation, since the conventional tableting time of the product was reduced by 16,67%.

Keywords: Glibenclamide, Design of experiments "*DoE*", quality by design "QbD", process optimization, Central Composite Design "CCD"

INTRODUCCIÓN

Los procesos farmacéuticos actualmente disponen de herramientas para controlar la calidad de un producto farmacéutico en la industria, la gestión del conocimiento ha significado la transformación desde “*Quality by Test*” (*QbT*) hacia “*Quality by Design*” (*QbD*). “*QbD*” proporciona una ventaja sobre los modelos anteriores de gestión de calidad y es útil en industrias donde la calidad significa diferenciación y flexibilidad de procesos que impulsan la mejora continua e innovación. (1)

“*QbD*” incluye todos los elementos críticos de la fabricación farmacéutica. Durante el desarrollo de fármacos, recurrentemente se usa un enfoque multivariado y sistemático para desarrollar un diseño de proceso efectivo basado en una evaluación de los riesgos asociados con las operaciones unitarias que conforman un proceso de manufactura. Durante la manufactura, la estrategia “*Quality by Design*” (*QbD*) presenta gran tolerancia de operación dentro del espacio de diseño. Las medidas de control sobre las operaciones unitarias hacen uso efectivo de la tecnología de análisis de procesos para monitorear las tendencias de los procesos, mientras que el control de calidad es un aspecto esencial del control de procesos basado en el riesgo, lo que reduce la posibilidad de errores en la fabricación del producto farmacéutico. (2)

Parte de las herramientas de “*QbD*” es el diseño de experimentos “*DoE*”, con el cual se optimizó el proceso de tableteo de Glibenclamida 5 mg; permitiendo predecir el comportamiento de los factores en estudio, teniendo como bases el conocimiento y comportamiento del producto a través de su historial de fabricación, y la valoración de riesgos asociados a cada proceso, delimitando un espacio de control que permitió obtener una mayor capacidad de producción de tabletas y a su vez garantizando la eficacia, seguridad y calidad.

CAPÍTULO I

GENERALIDADES

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Globalmente, los países desarrollados cuentan con normativas regulatorias para la manufactura de productos farmacéuticos los cuales requieren que los procesos de fabricación se diseñen y controlen para garantizar que los productos intermedios, a granel y producto terminado cumplan con el perfil objetivo de calidad del producto mediante el mantenimiento del estado de control de los procesos de manufactura, cumpliendo así los estándares de calidad necesarios para comercializar un medicamento, a través de la Calidad por diseño “*QbD*”.(3)

La FDA en el 2011 publica la guía “Guidance for industry – Process Validation: General Principles and practices” donde enfatiza los elementos principales que los fabricantes deben utilizar en la validación de procesos cubriendo lineamientos implícitos para la mejora de procesos a través de principios científicos sólidos, estos principios se logran a partir de la gestión del conocimiento (entendimiento del comportamiento del producto y proceso) y la priorización de decisiones en función de la gestión del riesgo, es así que en conjunto estos principios integran la Calidad por diseño “*QbD*”. (3)

La regulación peruana cuenta con un manual de Buenas Prácticas de Manufactura, el cual alega los requisitos para gestionar y controlar los riesgos asociados a la producción farmacéutica los cuales deben garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos, y si bien dentro de este contexto no se contempla la calidad por diseño “*QbD*”, pero que dentro del marco regulatorio de muchos otros países ya es un requisito dentro del Sistema de Gestión de Calidad, y que probablemente se convierta en una condición regulatoria necesaria para comercializar los productos farmacéuticos en un futuro o la demanda para exportarlos hará necesaria su implementación.

Una de las estrategias que permitirá que un producto farmacéutico cumpla con las características de calidad predefinidas dentro del marco de calidad por diseño será el

establecimiento del espacio de diseño basado en el empleo de las metodologías estadísticas como lo es el diseño de experimentos "*DoE*".

Según la FDA, los estudios de diseño de experimentos pueden ayudar a desarrollar el conocimiento del proceso al revelar relaciones, interacciones multivariadas entre las variables de entrada como las características de los materiales de entrada o parámetros de proceso y los productos resultantes (por ejemplo: productos intermedios, a granel o producto terminado). (3)

Pese a que "*DoE*" se caracteriza como una herramienta que permite la optimización y mejora de procesos y productos, su empleo hoy en día no es muy asiduo en las organizaciones, las cuales aún se ciñen en recurrir a las herramientas estadísticas clásicas, demostrando así una brecha entre la ciencia teórica ya existente y su implementación. (4) El no implementar "*DoE*" no es sinónimo de calidad deficiente, ya que se ha demostrado que los productos actualmente son seguros y eficaces, sin embargo, el escaso uso de controles estadísticos durante los procesos de fabricación puede ocasionar sesgos y resultados poco confiables, ya que la recolección de datos sin un planteamiento coherente puede ser desorganizado e ineficiente, por lo que la consistencia y reproducibilidad del proceso de fabricación puede verse impactada. Siendo "*DoE*" una herramienta que asegura que los parámetros y atributos del proceso sean válidos, confiables y aplicables a cada lote de producción.

La problemática radica en dos principales razones: en primer lugar, la tendencia al pensamiento de que el proceso de implementación de "*DoE*" es complicada y, en segundo lugar, se concibe que solo los expertos en la materia pueden lograr su implementación. (4) Otra razón a citar es que el Manual BPM publicado en el 2018 no contempla la Calidad por diseño, en consecuencia, no es un requerimiento regulatorio para la comercialización de medicamentos por parte de DIGEMID, por lo que su implementación es optativa e incluso el término Calidad por Diseño o Diseño de experimentos pasa de manera inadvertida para muchos profesionales en el campo de la industria farmacéutica a nivel nacional.

Desde el enfoque del producto en estudio, no tiene relevancia, ya que “DoE” tiene aplicabilidad a cualquier producto farmacéutico. Sin embargo, haciendo uso de la guía de práctica clínica publicada en el 2023 por el ministerio nacional de salud y la norma técnica de salud para la vigilancia epidemiológica de diabetes con resolución ministerial N° 389-2023-minsa, hay una prevalencia considerable de la Diabetes Mellitus tipo 2 por lo que la frecuencia de fabricación en las industrias farmacéuticas es alta.(36) Por lo tanto, optimizar el proceso de tableteo de glibenclamida mejora la eficiencia del proceso de producción, reduce la probabilidad de defectos en las tabletas, como fisuras, desintegración inadecuada o liberación desigual, y también ayuda a reducir el desperdicio de materiales y recursos. Esto mejora la seguridad y la eficacia del producto. Reduciendo el tiempo y los costos asociados con la fabricación. Esto puede llevar a una producción y liberación del producto al mercado más rápida, lo que asegura el cumplimiento de la demanda de este fármaco en el sector salud. Asegurando que el producto cumpla con los estándares de calidad dentro del marco regulatorio exigido por las autoridades sanitarias.

Dado que la calidad de los productos ya está demostrada por los ensayos de control de calidad, no hay impacto negativo sino se aplica “DoE” o no se logra una optimización del proceso, dado que esta herramienta afianzaría la calidad del producto en la forma actual en la que se fabrica.

Se sostiene que su aplicación genera altos costos de investigación, pero he aquí la discordia, porque los costos de reprocesos, retrabajos, lotes rechazados, etc.... superan por mucho esta barrera económica. La razón número dos implica que su implementación requiere el desarrollo y manejo exhaustivo de la estadística, sin embargo, se cuenta con softwares que facilitan en gran medida esta tarea, donde la tarea del experimentador es realizar el análisis de los resultados y lograr inferencias válidas y coherentes que apoyen a la comprensión del proceso y producto.

Desde esta óptica, nace la necesidad de plantearse el cómo implementar un enfoque de Calidad por diseño “QbD” al desarrollo farmacéutico, estableciendo el espacio de diseño “DS” para el control riguroso de las fuentes de variabilidad de un proceso de manufactura mediante la gestión de riesgos y gestión del conocimiento a través de modelos de análisis

confiables, entendiendo el impacto de los cambios propuestos hacia las variables de respuesta, teniendo como premisa que la calidad por diseño puede aplicarse a todo el ciclo de vida: desde la etapa de desarrollo, transferencia tecnológica, fabricación rutinaria, hasta la discontinuación del producto farmacéutico.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Será posible optimizar el proceso de tableteo de comprimidos de Glibenclamida 5 mg mediante Diseño de Experimentos "DoE"?

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo general.

Optimizar el proceso de tableteo de comprimidos de glibenclamida 5 mg mediante Diseño de Experimentos "DoE".

1.3.2. Objetivos específicos

1. Seleccionar un diseño experimental adecuado para optimizar el proceso de tableteo de comprimidos de glibenclamida 5 mg.
2. Identificar, analizar y controlar la variabilidad de las variables de entrada que afecten a las variables de respuesta a través de herramientas de Gestión de Riesgo de Calidad "QRM" y Diseño de Experimentos "DoE".
3. Evaluar los parámetros y atributos críticos de calidad del proceso de producción para recoger información y establecer el espacio de conocimiento.
4. Recopilar los resultados de los atributos de calidad en función del diseño experimental, para establecer y predecir la interacción y el comportamiento de estas variables.
5. Establecer el Espacio de Diseño "DS" y Espacio de seguridad para el control adecuado del proceso de tableteo de comprimidos de glibenclamida 5 mg.
6. Verificar el espacio de seguridad, para asegurar la calidad del producto farmacéutico.

1.4. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

- ∝ Desinterés de la empresa en implementar la Calidad por diseño “QbD” en los procesos de manufactura.
- ∝ Presencia de factores de confusión no controlados que afectan la recopilación de datos.
- ∝ Poco conocimiento de algoritmos de programación usado en el software Design Expert y el uso de modelos matemáticos.
- ∝ Tiempos para la ejecución de los experimentos controlados, debido a que los procesos de manufacturas están planificados.

1.5. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

1.5.1. JUSTIFICACIÓN INDUSTRIAL

La constante actualización tecnológica a nivel industrial obliga a las corporaciones farmacéuticas a adaptarse a metodologías de fabricación modernas junto a la implementación de sistemas informáticos que apoyen su desarrollo tecnológico.

En este sentido, la calidad por diseño pretende alcanzar la comprensión del producto y proceso a través de evidencia verificable para controlar aquellos factores críticos que puedan afectar la calidad del producto, para lo cual es necesaria la experticia de los profesionales para interpretar principalmente los resultados de los modelos estadísticos empleados para la optimización de un proceso de manufactura ya que la calidad de un producto farmacéutico se construye y no solo se enmarca en el término “*controlar*”, dejando de lado la característica paradigmática que se le atribuye e incorporándose a los sistemas de calidad farmacéutico como un valor agregado para lograr el enfoque de mejora continua. (4)

1.5.2. JUSTIFICACIÓN ECONÓMICA

La tendencia al predominio de enfermedades crónicas y no crónicas en los diferentes estratos sociales conlleva a una mayor problemática para la salud pública por el impacto en la economía farmacéutica global.

Los desacertados procedimientos y estrategias antiguas usadas actualmente para lograr la estandarización de los procesos de manufactura obliga y compromete a las industrias farmacéuticas a estar constantemente actualizando la información ante las entidades reguladoras para lograr la autorización de comercialización de los productos farmacéuticos, lo que significa un financiamiento inmenso de recursos materiales, humanos, tiempo y esfuerzo que monetariamente tiene un carácter exorbitante tanto para las industrias así como para las entidades regulatorias. (5) Es así que las más importantes organizaciones regulatorias como la FDA y EMA adoptan la Calidad por Diseño “ICH Q8” como un requisito para obtener la autorización de comercialización de fármacos nuevos ya sean de fabricación rutinaria. (6)

La adquisición de medicamentos como la glibenclamida por parte del estado peruano en el mercado nacional se lleva a cabo a través de licitaciones y se sigue un proceso regulado por normativas específicas para asegurar transparencia, competencia y la mejor relación calidad-precio. Incluye información sobre la cantidad de medicamento requerida, especificaciones técnicas y criterios de evaluación. El precio del medicamento, los detalles técnicos y otros temas solicitados en los términos de referencia del marco regulatorio están incluidos en las licitaciones. La exhibición de documentación relacionada con la implementación del diseño de experimentos “DoE” se entiende como un elemento diferenciador con respecto a los competidores, ofreciendo una alternativa viable que cumple con los requisitos y ofreciendo la mejor propuesta en términos de calidad y costo reducido para los pacientes. En el mercado local privado de igual manera ofrece a los pacientes una alternativa de medicamento genérico de bajo costo que está respaldado con la documentación técnica autorizada por las entidades regulatorias.

1.5.3. JUSTIFICACIÓN SOCIAL

Los medicamentos disponibles en el mercado son de calidad, los cuales son respaldados a través de ensayos de control de calidad al producto terminado, sin embargo ningún proceso de fabricación esta exento de problemas, por lo que la aplicabilidad de DoE a toda las etapas de fabricación disminuye en gran medida la variabilidad de los procesos de manufactura, es decir se definen con mayor precisión y seguridad los rangos de

trabajo para cada operación unitaria, que se traducirá en garantizar con mayor confianza la calidad, seguridad y eficacia del producto final, por lo tanto la terapéutica de los consumidores finales se cumplirá óptimamente para cualquier producto farmacéutico que haya sido trabajado a través de DoE.

Así mismo, ante una emergencia sanitaria, para un medicamento “x” se debe asegurar el abastecimiento de la demanda, en este contexto “DoE” incrementa la capacidad de proceso (optimización y mejora de procesos) que se traduce en la disminución de tiempos de fabricación y liberación de los productos; así como la reducción de la variabilidad del producto que a menudo conduce a defectos, rechazos y en ocasiones retiradas del producto de los mercados. La base para conseguir estos objetivos radica en la solidez del proceso y producto. (6)

1.5.4. JUSTIFICACIÓN METÓDICA

La metodología tradicional “*Quality by Test (QbT)*” mide la calidad de los productos farmacéuticos a menudo bajo el control de procesos en base al conocimiento empírico y desarrolla los productos de manera intuitiva dejando de lado el análisis de los factores de variación en un proceso de manufactura, haciendo que esta metodología no permita direccionar la optimización de procesos en comparación con el enfoque “*Quality by Design (QbD)*” que establece relaciones congruenciales de causa-efecto entre las variables de entrada de un proceso farmacéutico a una característica de calidad de salida, generando conocimiento para definir un espacio de control que permita la fabricación de un producto farmacéutico de manera consistente y uniforme.

Parte de las estrategias de la calidad por diseño es el empleo de modelos matemáticos durante el ciclo de vida del producto, estos ayudarán a vislumbrar los procesos, identificarán causas de variación y así predecir el comportamiento de un sistema bajo condiciones de experimentación, estos pueden usarse en todas las etapas de desarrollo y fabricación de los procesos farmacéuticos. (7)

1.5.5. JUSTIFICACIÓN DE APLICABILIDAD

La implementación de "DoE" es ínfima en el sector industrial nacional, el presente trabajo de investigación busca aportar conocimiento pragmático en la mejora de procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas.

1.6. HIPÓTESIS

La manipulación de los parámetros de velocidad y fuerza de compresión (expresado en número de vueltas del regulador de dureza) mediante diseño de experimentos "DoE", incrementará significativamente el control del proceso de tableteado sin comprometer el cumplimiento de las especificaciones de calidad de los atributos de desintegración, dureza, peso y friabilidad de los comprimidos de Glibenclamida 5 mg tableta para asegurar su calidad, seguridad y eficacia.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

2.1 ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

2.1.1. Internacionales

- ∝ Saleme HR, Julio JEC, Huertas CEM. “Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables” Universidad Nacional de Colombia. Departamento de farmacia. Bogotá. Colombia. 2013.(5)

Objetivo: Aplicación del enfoque de calidad por diseño “QbD” para la fabricación de tabletas masticables, rediseñando la formulación y el proceso de manufactura. **Método:** Se emplearon herramientas de gestión de riesgos (FMEA) y diseño de experimentos fraccionados para estandarizar las etapas de aglutinación, granulación, re granulación, mezclado final y tableteado. **Resultados:** En la investigación se logró una formulación acorde a las expectativas organolépticas y la reducción de los tiempos de producción en un 25%. **Conclusión:** Los resultados finales permitieron lograr una formulación y un proceso productivo que satisface el perfil objetivo del proceso y facilita el cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto.

- ∝ Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, et al. “Entendiendo la calidad farmacéutica a través del diseño”. 2014. (6)

Objetivo: En esta investigación se aclara el concepto de calidad por diseño, facilitando un lenguaje comprensible sobre los conceptos y su implementación que se lograra describiendo adecuadamente: (1) el perfil objetivo de calidad del producto (QTTP) que identifica los atributos críticos de calidad del producto farmacéutico (CQA); (2) diseño y comprensión del producto, identificación de los atributos críticos del material (CMA); (3)

diseño y comprensión del proceso, identificando los parámetros críticos de proceso (CPP), vinculando CMA y CPP con los CQA; (4) una estrategia de monitoreo que incluya especificaciones para el principio activo, excipientes y producto farmacéutico; (5) capacidad de proceso y mejora continua. **Método:** Las herramientas incluyen la gestión de riesgos, modelos mecánicos, conocimiento previo, "DoE", análisis de datos, y la tecnología analítica de procesos (PAT). **Resultados:** El artículo sintetiza los elementos utilizados en el enfoque de calidad por diseño "QbD", caracterizando su implementación en las operaciones unitarias que implica el proceso de manufactura de un fármaco. **Conclusión:** La implementación de "QbD" en industria farmacéutica reduce la variabilidad y los defectos del producto, lo que mejora el desarrollo de productos, la eficiencia de fabricación y la gestión de cambios posteriores a la aprobación.

- α Cisternas M, Alejandro M. "Aplicación del enfoque de calidad por diseño (QbD) en el desarrollo galénico de comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto". Santiago-Chile. Universidad de Chile. 2020. (9)

Objetivo: Se desarrolló comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto utilizando el enfoque de calidad por diseño (QbD) para comprender y justificar científicamente la calidad del producto. **Método:** Para la determinación del perfil del producto objetivo y sus atributos críticos de calidad se realizó investigación bibliográfica, se utilizaron herramientas de análisis de riesgos y diseño de experimentos "DoE" para el entendimiento, optimización y control de la formulación, las materias primas y las operaciones unitarias del proceso de fabricación, además se vinculó la influencia de estos sobre los CQA. **Resultados:** Los comprimidos masticables cumplieron con el perfil objetivo. Asimismo, se creó toda la información histórica necesaria para evaluar, controlar y resolver problemas técnicos u oportunidades de mejora durante el ciclo de vida del producto. **Conclusión:** La aplicación de "QbD" sobre el desarrollo farmacotécnico de

comprimidos de subsalicilato permitió que se cumpliera el QTTP, destacando características organolépticas agradables, bajo porcentaje de friabilidad y un coste de fabricación aceptable.

- α Suescun FL. "Implementación de un procedimiento de fabricación de comprimidos de tamoxifeno en planta industrial". Navarra. Universidad de Navarra 2016 (10)

Objetivo: Se generó conocimiento sobre un proceso de fabricación de comprimidos de tamoxifeno 20 mg para lograr su implantación efectiva en una planta industrial, estableciendo un espacio de seguridad que permita cumplir las especificaciones establecidas. **Método:** Se emplearon técnicas de experimentación como OFAT (un factor a la vez) y "DoE", a cada una de ellas se le realizó un estudio de normalidad de Anderson Darling y una estimación del estadístico p. Para aplicar "DoE" se estudiaron varios factores conjuntamente, se usaron métodos de papel probabilístico e interacciones. Para los experimentos tipo "DoE" se estudiaron varios factores simultáneamente, se utilizaron métodos del papel probabilístico y el método de interacciones de orden superior representándolas en un diagrama de Pareto. **Resultados:** En el estudio se obtuvieron resultados dentro de la zona de seguridad para los parámetros de experimentación en cada una de las operaciones unitarias del proceso según el perfil objetivo planteado. **Conclusión:** En consecuencia, el espacio de seguridad definido es robusto ya que no se evidencia que no existen diferencias significativas en los atributos medidos, por ende, operando dentro del espacio de control se obtendrán comprimidos que cumplan con las especificaciones de calidad predeterminadas.

- α Garlapati VK, Roy L. "Utilización de la metodología de superficie de respuesta para el modelado y optimización del proceso de compresión de comprimidos". 2017 (47)

Objetivo: Se ha utilizado un enfoque de optimización y modelado estadístico para modelar y optimizar el proceso de compresión de la formulación de tabletas de Levocetirizina utilizando la metodología de superficie de respuesta. **Método:** Se eligió un diseño compuesto central de 3 niveles tomando la velocidad de la torreta, las fuerzas de compresión previa y principal y la velocidad del alimentador como variables de entrada y las características de la tableta (dureza, espesor y tiempo de desintegración) como variables de salida. **Resultados:** Se obtuvo características optimizadas de los comprimidos de 15,3 kp de dureza, espesor de 3,7 mm y tiempo de desintegración de 226 segundos según la regulación de parámetros a 68 rpm de velocidad de tableteado, fuerza de precompresión y compresión de 2,05 kN y 7,05 kN respectivamente, y velocidad del alimentador a 27 rpm. Se concluye que el modelo brinda confiabilidad estadística para optimizar el proceso de compresión de tabletas de Levocetirizina. **Conclusión:** Los resultados demostraron la confiabilidad del enfoque estadístico propuesto para modelar y optimizar los estudios de compresión de la formulación de tabletas de Levocetirizina. El presente estudio ayuda en los estudios de ampliación de la compresión de tabletas durante la formulación de tabletas de Levocetirizina.

- ∝ Pedrosa da Silva L, Camargo N, Boldo E. “Aplicación de la metodología de Diseño de Experimentos (DoE) para optimizar el proceso de compresión de comprimidos masticables de tabletas de 400 mg de albendazol utilizando el enfoque de diseño de experimento (DoE)”.2020 (48)

Objetivo: Optimizar el proceso de compresión de un producto de línea con el objetivo de aumentar la velocidad (tabletas/hora). El trabajo se realizó utilizando la metodología de Diseño de Experimento (DoE) con el fin de identificar y correlacionar parámetros críticos durante el proceso que afectan el mantenimiento de la velocidad de compresión. **Método:** Se aplicó la metodología DoE recomendada en Quality by Design (QbD) y descrita en la guía ICH Q8, para evaluar las interacciones de los parámetros

entre sí y determinar las condiciones óptimas para la compresión del producto. Para sustentar los experimentos se utilizaron pruebas de Tiempo de Desintegración, Dureza Promedio y Variación de Dureza, Peso Promedio y Friabilidad. **Resultados:** Como resultado, encontramos que los atributos de calidad de desintegración y friabilidad no generaron un modelo significativo. Sin embargo, se pudo establecer correlaciones entre la velocidad del Fill-O-Matic (FOM) y la fuerza de compresión principal en las respuestas a la variación de peso, dureza y dureza promedio. **Conclusión:** Con este estudio fue posible aplicar la metodología Diseño de experimento (DoE) en el proceso de compresión de Albendazol 400 mg y se evaluó el impacto de los parámetros de esta etapa en la formación de comprimidos comprendiendo las características intrínsecas de la formulación, así como de los equipos utilizados.

2.1.2. Nacionales

- ∝ Castro T. CA. “Implementación del sistema de calidad por diseño para procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas en laboratorios peruanos”. Lima-Perú. Universidad Privada Norbert Wiener. 2018. (12)

Objetivo: El estudio tuvo como finalidad implementar el sistema de calidad por diseño para procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas en laboratorios peruanos. **Método:** Se realiza un estudio descriptivo sobre el uso de la metodología (DoE) en la industria farmacéutica nacional, profundizando su aplicación, ventajas y desventajas aplicando herramientas de gestión de riesgos de calidad. **Resultados:** El estudio muestra resultados descriptivos de la metodología actual (QbT) en comparación con la metodología (DoE), en etapas de desarrollo de productos nuevos y productos de fabricación rutinaria aplicada por los laboratorios farmacéuticos nacionales. **Conclusión:** Implementar el sistema de calidad por diseño para procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas permite asegurar aún más los procesos de

manufactura dejando atrás el enfoque tradicional de control (validación tradicional).

2.2. ESTADO DE LA CUESTIÓN

En la industria farmacéutica el desarrollo y producción de medicamentos, respaldados por sistemas de gestión de calidad y control de riesgos, pueden ayudar a mejorar la seguridad, la calidad y la eficacia de los tratamientos farmacológicos que se ofrecen a los pacientes, este enfoque tradicional opta por resolver problemas recurrentes durante la fabricación del producto. Por el contrario, la estrategia de Calidad por Diseño (*QbD*) reduce la variabilidad y defectos del producto terminado, con la ventaja de que incluye la mejora continua, optimizando el desarrollo y manufactura del producto farmacéutico. Así como lograr que el sistema de calidad farmacéutico sea más robusto ante auditorías de las autoridades sanitarias. (13)

La calidad por diseño implica una comprensión profunda del proceso de ingeniería, los factores que alteran el proceso de manufactura y el rendimiento de las mismas. La calidad por diseño (*QbD*) beneficia tanto a los consumidores (porque el producto siempre será seguro y efectivo) como a los productores (porque la calidad y los costos se entenderán y controlarán). (2)

A nivel nacional, las industrias farmacéuticas aún mantienen sistemas de calidad con enfoque empírico basado en la solución de problemas, siendo la calidad por diseño (*QbD*) una oportunidad para garantizar la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos desde su desarrollo hasta su puesta al mercado.

2.3. BASES TEÓRICO CIENTÍFICAS

2.3.1. TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA

Según la OMS, se trata de un procedimiento lógico que controla la transferencia de cualquier producto y proceso, incluido los conocimientos sobre los productos y procesos de manufactura, documentación e inclusive la experiencia profesional. (14)

El objetivo de las actividades de transferencia tecnológica es el de transferir los conocimientos de productos y procesos, por ejemplo, entre la etapa de desarrollo y la fabricación, dentro de una misma organización o entre distintas organizaciones para lograr la realización del producto. Tales conocimientos establecerán los fundamentos para ejecutar un proceso de manufactura, definir las estrategias de control para cada operación unitaria, delimitar las actividades de validación de procesos y conseguir la mejora continua. (15)

La transferencia de procedimientos de producción y control de productos farmacéuticos desde un sitio a otro puede tener lugar antes o después de obtener la aprobación de comercialización por parte del ente regulador. Así como también, la transferencia del producto puede ocurrir durante la etapa de desarrollo, fabricación de lotes industriales, etc. Se recomienda que el nivel de austeridad aplicado durante la transferencia tecnológica dependerá de la fase del ciclo de vida del producto. (14)

2.3.2. OBJETIVOS DE LA TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA (16)

- La aplicación de la transferencia tecnológica constituye un paso importante para lograr procesos robustos y confiables dentro del ciclo de vida del producto.
- Tomar todo el conocimiento acumulado y utilizarlo como base para la estrategia de control de fabricación, el enfoque de validación de procesos y la mejora continua.
- Asegurar la transferencia del conocimiento de producto/proceso/método analítico entre los sitios de desarrollo y fabricación, entre instalaciones, o entre organizaciones.
- Disminuir la variabilidad de los procesos de manufactura a través del control de las fuentes de variación.

Durante los estudios de escalamiento debe considerarse el estudio obligatorio (análisis y ajuste de ser necesario) de los parámetros de proceso para establecer la variabilidad normal del proceso, que conducirá a implementar los procedimientos para efectuar el proceso de fabricación. (17)

La manera más eficiente de evaluar la capacidad de proceso se da mediante las técnicas estadísticas (CEP: Control Estadístico de Procesos), estas son útiles para medir la

calidad de los productos y detectar si el proceso sufrió variaciones que puedan afectar la calidad. La variabilidad normal del proceso estará fijada cuando un proceso esté bajo control (variación atribuida de manera inherente a las características del proceso), si el proceso no está bajo control (se tendrá que identificar y eliminar las causas de variación asignables) para ello las herramientas “CEP” brindan una forma de estudiar y mejorar los procesos. (17)

Preliminarmente si un producto farmacéutico aprobado se transfiere entre instalaciones, debe recolectarse, evaluarse y documentarse toda la información histórica sobre el producto y proceso. (17)

Finalizada la etapa de transferencia deben instalarse medidas de control y revisión para asegurar su éxito. (17) Los ajustes realizados a atributos de calidad y parámetros de proceso deben estar controlados mediante evidencia, es decir mediante la gestión de los controles de cambio. (16)

2.3.3. DESARROLLO FARMACÉUTICO

La ICH Q8, propone la incorporación de calidad a los procesos de manufactura farmacéuticos bajo la denominación de Calidad por diseño, un enfoque proactivo para el desarrollo farmacéutico que utiliza herramientas como la gestión de riesgos y gestión del conocimiento para instaurar un proceso de manufactura robusto en base a la comprensión del producto y proceso. La implantación de este modelo se traduce en auditorías regulatorias más flexibles por parte de las entidades sanitarias. (18)

Este enfoque permite el establecimiento de prioridades para lograr asegurar la calidad deseada de los productos farmacéuticos. (19)

2.3.4. ELEMENTOS DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO

- Definir el perfil del producto objetivo de calidad (QTPP). - Es una compilación de las características de calidad que se pretende dotar a un producto farmacéutico, tomando en consideración la satisfacción de la necesidad de los pacientes, y el cumplimiento en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. Brindando un soporte para identificar los atributos críticos de calidad. (18)

Debe definirse con claridad la ruta de administración, forma farmacéutica de dosificación, concentración, estabilidad, pureza, sistemas de cierre, etc. (6)

- Determinar los atributos críticos de calidad (CQA) del producto farmacéutico, de modo que aquellas características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas estén controladas para asegurar la calidad del producto. (18) La valoración de la criticidad de los atributos de calidad se realizará mediante herramientas de análisis de riesgos basados en la seguridad del paciente. (3)
- Determinar los atributos críticos de calidad de material “CMA” (principio activo, excipientes, etc.), elección del tipo y la cantidad de excipientes para entregar un producto farmacéutico que cumpla con las especificaciones de calidad. (18)
- Optar por un proceso de manufactura adecuado, evaluando e identificando los parámetros críticos de proceso a detalle sobre cada una de las operaciones unitarias, mediante herramientas de gestión de riesgos. (18)
- Identificar, por ejemplo, mediante la experiencia, experimentación y la gestión de riesgos, los atributos de los materiales de entrada y los parámetros del proceso, interrelacionando los efectos y relaciones funcionales en los “CQA” del producto farmacéutico. (18)
- Establecer estrategias de control que incluyan especificaciones para la(s) sustancia(s) farmacéutica(s), aditivo(s) y producto terminado, así como medidas de control para cada operación unitaria. (6)
- Evaluar el desempeño del proceso a través de técnicas estadísticas como la Capacidad de proceso y lograr el enfoque de mejora continua. (6)

2.3.5. ESPACIO DE DISEÑO

Combinación e interacción multidimensional de variables de entrada (por ejemplo, atributos de material) y parámetros de proceso que se ha demostrado que brindan garantía de calidad. (18)

Llevar a cabo las operaciones unitarias dentro del espacio de diseño forma parte de la estrategia de control. El espacio de diseño asociado con la estrategia de control garantiza que el proceso de fabricación produzca un producto que cumpla con el perfil de producto objetivo de calidad (QTPP) y los atributos críticos de calidad (CQA). (7)

El análisis de datos históricos contribuye al establecimiento de un espacio de diseño. Independientemente de cómo se desarrolle un espacio de diseño, la expectativa reside en cumplir con la calidad deseada operando dentro del espacio de diseño. (15)

Definir los espacios de diseño pueden basarse en principios científicos y/o información empírica. Un diseño de experimentos apropiado incorpora un nivel de confianza que se aplica a todo el espacio de diseño. El respaldo de un espacio de diseño sólido se debe a conocimiento previo, conclusiones sobre la gestión de riesgos y diseños experimentales. (20)

Debe tenerse un tratamiento especial cuando los rangos operacionales están cerca de los bordes del espacio de diseño, debido a que existe el riesgo de incumplirlo a causa de variaciones normales de proceso. La estrategia de control ayudará a gestionar el riesgo residual asociado con el punto de operación electo dentro del espacio de diseño. (20)

Durante la transferencia de tecnología, los cambios entre instalaciones y el escalamiento, ocasionan que la estrategia de control se pueda desarrollar aún más a medida que se encuentran nuevas variables en el entorno de fabricación comercial. Normalmente, se obtendrá nueva información, lo que conducirá la modificación de la estrategia de control y mejoras en el proceso. (20)

2.3.6. ESPACIO DE DISEÑO PARA OPERACIONES UNITARIAS

El fabricante puede recurrir a montar espacios de diseño autónomos por cada operación unitaria, o definir un espacio de diseño que engloba varias operaciones. (18)

Al definir un espacio de diseño, debe considerarse el tipo de flexibilidad operativa deseada, un espacio de diseño se puede establecer a cualquier escala, justificando la propuesta de diseño a esa escala, y discutiendo los riesgos latentes durante el escalamiento. (18)

La propuesta de un espacio de diseño aplicable a múltiples escalas operativas, debe basarse en el estudio de las variables de entrada primordiales independientemente de la escala. Por ejemplo, si un producto es sensible al corte en una operación de mezclado, el espacio de diseño podría incluir la tasa de corte, en lugar de la tasa de mezclado. (18)

2.3.7. DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Fundamenta los contrastes que deben realizarse y la táctica de ejecución, para obtener conocimiento que, al ser examinados estadísticamente, provean evidencia científica que faciliten contestar las interrogantes planteadas preliminarmente, y de esa manera clarificar los aspectos titubeantes de un proceso, remediar un problema o lograr mejoras (optimización). (21)

Aplicaciones características de "DoE": (21)

- a) Examinar dos o más componentes de partida con la finalidad de verificar cuál de ellos cumple con los requerimientos.
- b) Contrastar varios aparatos de medición para contrastar si operan con la misma precisión y exactitud.
- c) Hallar las variables críticas de un proceso que tienen influencia sobre uno o más atributos de calidad del producto terminado.
- d) Definir las condiciones de operación de un proceso donde se logre un mejor rendimiento.
- e) Reducir tiempos de proceso
- f) Generar un proceso robusto.
- g) Favorecer el diseño o rediseño de formulaciones de nuevos productos o procesos.
- h) Caracterizar nuevos materiales de partida.

En general, para optimizar un proceso existen dos maneras de lograrlo:(21)

- ∝ Observar o monitorear por medios estadísticos, hasta obtener información valiosa que permite optimizarlo; es considerada una estrategia pasiva.
- ∝ Otro recurso consiste en la experimentación, realizando manipulación deliberada de las variables de un proceso para generar conocimiento, que permita la optimización.

Uno de los oficios del diseño de experimentos es controlar y monitorear las fuentes de variabilidad conocidas a través de la aplicación de la aleatorización, el incremento de réplicas y el bloqueo en subgrupos; por lo tanto, se trata de un ordenamiento de las

unidades experimentales en ejes multidimensionales para que los datos extraídos del sistema permitan predecir el comportamiento de una cuestión en investigación. (22)

2.3.7.1. Principios básicos para la aplicación de "DoE"

- a) Replicación. - Repetición del experimento en condiciones análogas para cada tratamiento con la finalidad de estimar el error experimental. (22)
- b) Aleatorización. - Táctica por el cual se logra impartir cualquier tratamiento a cada una de las unidades experimentales, por el cual se logrará una estimación válida del error experimental. (22)

El objetivo es validar que las variaciones provocadas por factores no controlados sean distribuidas al azar en todos los tratamientos. (21)

- c) Control local. - Proceso sistemático de categorización de las unidades experimentales por sus características en común. (22) Es decir, considerar aquellos factores que puedan influir en las variables de respuesta investigadas.

2.3.7.2. Secuencia para la correcta aplicación de un diseño experimental

- A. Definir el objeto de estudio; teniendo claro qué se quiere lograr, su importancia y la dimensión del problema. (21)
- B. Priorización de las variables de respuesta a medir, este reflejará el sentido de las pruebas experimentales. (21)
- C. Identificación de los factores de entrada que mayor influencia tienen. (21)
- D. Seleccionar los niveles de evaluación para cada factor. (21)
- E. Planeamiento y organización del experimento. (21)
- F. Ejecución del diseño experimental. (21)

2.3.7.3. Clasificación de los diseños experimentales

Según el objetivo del experimento:(21)

1. Diseños para comparar dos o más tratamientos	Diseño completamente al azar Diseño de bloques completos al azar Diseño de cuadros latino y grecolatino	
2. Diseños para estudiar el efecto de varios factores sobre una o más variables de respuesta	Diseños factoriales 2^k Diseños factoriales 3^k Diseños factoriales fraccionados 2^{k-p}	
3. Diseños para la optimización de procesos	Diseños para el modelo de primer orden Diseños para el modelo de segundo orden	Diseños factoriales 2^k y 2^{k-p} Diseño de Plakett-Burman Diseño simplex Diseño de composición central Diseño de Box-Behnken Diseños factoriales 3^k y 3^{k-p}
4. Diseños robustos	Arreglos ortogonales (diseños factoriales) Diseño con arreglos interno y externo	
5. Diseños de mezclas	Diseño simplex-reticular Diseño simplex con centroide Diseño con restricciones Diseño axial	

Figura 1: Clasificación de los diseños experimentales

Diseños para comparar dos o más tratamientos

- A. Diseño completamente al azar. Es el diseño más simple para comparar dos o más tratamientos porque solo toma en cuenta dos fuentes de variabilidad: los tratamientos y el error aleatorio. Las corridas experimentales se llevan a cabo en un orden completo aleatorio. De esta manera, si se realizan N pruebas durante el estudio, estas se realizan al azar, lo que permite que los efectos ambientales y temporales se distribuyan de manera equitativa entre los tratamientos. (21)
- B. Diseño de bloques completos al azar. Divide las unidades experimentales en grupos o "bloques" homogéneos para comparar diferentes tratamientos o investigar el

impacto de un factor. Cuando hay factores no controlables que podrían afectar los resultados, como variaciones en las condiciones ambientales o características inherentes de las unidades experimentales, este diseño es ideal. (21)

C. Diseño de cuadros latino y grecolatino. Diseño en el que se controlan dos componentes de bloque y uno de tratamiento; los tres componentes tienen los mismos niveles. Los tratamientos se representan en un cuadro con letras latinas y se distribuyen de manera adecuada. En el diseño grecolatino se controlan tres factores de bloques y un factor de tratamiento; los cuatro factores utilizan la misma cantidad de niveles. (21)

Diseños para estudiar el efecto de varios factores sobre una o más variables de respuesta

- A. Diseños factoriales 2^k . Diseño experimental en el que se estudian simultáneamente dos factores o variables, cada uno con dos o más niveles, para observar sus efectos individuales y cómo interactúan con una variable de respuesta. Permite evaluar cómo interactúan los factores. (21)
- B. Diseños factoriales 3^k . Diseño experimental en el que tres factores o variables se estudian simultáneamente para evaluar sus efectos individuales y sus interacciones en una variable de respuesta. Este tipo de diseño permite examinar tanto los efectos principales (los efectos individuales de cada factor) como las interacciones de primer y segundo orden entre los factores. (21)
- C. Diseños factoriales fraccionados 2^{k-p} . Diseños en los que se elige adecuadamente una parte o fracción de los tratamientos de un factorial completo, con la intención de estudiar el efecto de los factores utilizando menos corridas experimentales. (21)

Diseños para la optimización de procesos

Existen experimentos en los que no se consiguen las respuestas esperadas o el grado de mejora alcanzado no es adecuado, por lo que se requiere experimentar de forma secuencial hasta alcanzar el nivel de mejoras requerido. En este escenario, tras una fase inicial de experimentación, podría ser necesario mover la región experimental (cambiar de ubicación) en una dirección apropiada, o bien, examinar de manera más exhaustiva la región experimental inicial.

Diseños para el modelo de primer orden

Modelo estadístico que solo incluye los términos relacionados con los efectos principales de los factores. Su gráfica representada es un plano o hiperplano. Se emplea un diseño-modelo de primer orden para describir de forma inicial la superficie e identificar la curvatura. Si la superficie no presenta curvatura y es correctamente descrita por el modelo de primer orden, este modelo se emplea para experimentar en la dirección más adecuada hasta identificar una variación en la tendencia. Se establece la dirección ideal de movimiento, se practica en dicha dirección hasta que se percibe que ya no es conveniente mantenerla. Igualmente, se modifica la dirección sin experimentar, al observar el inicio; se establecen puntos para probar el proceso en esta nueva ruta hasta identificar una variación. (21)

- A. Diseño de Plackett-Burman. Los diseños factoriales fraccionados utilizan un número relativamente pequeño de experimentos para evaluar una gran cantidad de factores. Este diseño es particularmente útil para realizar estudios de cribado o screening en los que el objetivo principal es identificar cuáles de los muchos factores posibles tienen un efecto significativo sobre la variable de respuesta, descartando aquellos que son menos relevantes. Este diseño representa otra alternativa para fraccionar factoriales completas 2^k , donde el número de puntos de diseño no necesariamente es potencia de dos, pero sí múltiplo de cuatro. (21)
- B. El diseño simplex. El diseño experimental se utiliza principalmente para resolver problemas de optimización, particularmente en situaciones en las que se investigan mezclas de componentes. La suma de las proporciones de los componentes en este tipo de diseños debe ser igual a 1, lo que indica que se evalúan las combinaciones de varios factores que forman parte de una mezcla. Es un arreglo que se utiliza cuando se tienen muchos factores como en la etapa de cribado, o bien, cuando se quiere minimizar el costo de la experimentación. (21)

Diseños para el modelo de segundo orden

Un modelo de segundo orden es una clase de modelo estadístico que abarca no solo los efectos lineales de las variables independientes, sino también sus interacciones y términos cuadráticos, facilitando así una relación más intrincada entre los predictores y

la variable que responde. Se utiliza un diseño de segundo orden cuando se desea investigar con mayor profundidad una zona experimental y/o cuando se anticipa que el punto óptimo ya se encuentre próximo (probablemente dentro de la zona experimental).

Para examinar el modelo de segundo orden, se realizan los pasos siguientes:

1. Basándonos en el conocimiento previo del problema, elegimos los niveles de los factores para establecer la región de estudio.
2. Implementar un diseño de segundo orden (por ejemplo, un diseño de composición central) para examinar la región experimental previamente establecida.
3. Modificar un modelo de orden secundario con niveles codificados. Si este explica correctamente la variabilidad detectada, seguir con el siguiente paso; en caso contrario, indagar por qué la ausencia de ajuste (¿gran variabilidad?, ¿área más compleja?) y actuar de manera correspondiente.
4. Determinar las ubicaciones del punto de equilibrio.
5. Comunicar el modelo modificado en su versión canónica. El análisis canónico implica reformular el modelo ajustado de segundo orden en su versión canónica. Esto es, se manifiesta en términos de nuevas variables denominadas variables canónicas, que son transformaciones de las variables codificadas. El beneficio radica en que la ecuación canónica ofrece datos visibles acerca del tipo de superficie que se está examinando y su forma.
6. Resaltar la conexión entre las variables canónicas y las variables codificadas (21).
 - A. Diseño de composición central. Se emplea en la etapa de búsqueda de segundo orden. Es la táctica experimental y de análisis que soluciona el desafío de determinar las condiciones de funcionamiento ideales de un proceso, o sea, las que generan "valores ideales" de una o varias propiedades de calidad del producto. Se puede construir a partir de un diseño factorial 2^k agregando puntos sobre los ejes y al centro del diseño. (21)
 - B. Diseño de Box-Behnken. Diseño de segundo orden para tres o más factores. No incluye como tratamientos a los vértices de la región experimental. Es un diseño

rotable o casi rotatable que se distingue porque no incluye como tratamientos a los vértices de la región experimental. (21)

Diseños robustos

- A. Arreglos ortogonales (diseños factoriales). Matrices de diseños factoriales completos, fraccionados o mixtos que tienen la propiedad de ortogonalidad. Estos arreglos son diseños factoriales completos, fraccionados o mixtos, dependiendo del número de factores a estudiar en un caso particular. (21)
- B. Diseño con arreglos interno y externo. Sirve para determinar condiciones de operación robustas a uno o varios factores de ruido. Consiste en probar todas las combinaciones de los factores de ruido en cada combinación de los factores de control. (21)

Diseños de mezclas

- A. Diseño simplex reticular. Incluye básicamente puntos en la frontera, pero si el experimentador desea hacer predicciones en el interior es recomendable agregar corridas que estén en el interior. En particular se recomienda agregar el centroide global y las mezclas localizadas entre el centroide y los vértices. (21)
- B. Diseño simplex con centroide. Diseños experimentales que comúnmente se utilizan consisten en probar los diferentes tratamientos de un diseño de mezclas en cada una de las combinaciones de los factores de proceso. Por ejemplo, si se tienen tres componentes de mezclas y dos variables de proceso, entonces se podrían probar las siete mezclas de un diseño simplex con centroide en cada una de las cuatro condiciones de proceso de un diseño. (21)
- C. Diseño con restricciones. Los diseños basados en distancia también son muy útiles para experimentos con restricciones. Este criterio trata de distribuir de manera uniforme los puntos de diseño en la frontera de la región factible. El algoritmo para seleccionar los puntos inicia con el punto de la región experimental restringida que está más cerca de un vértice de la región sin restricciones. (21)

D. Diseño axial. En este diseño se construye añadiendo puntos adicionales a un diseño factorial clásico. Estos puntos están ubicados a una distancia específica a lo largo de los ejes de cada factor, lo que permite incluir términos cuadráticos en el modelo. (21)

Por lo tanto, un diseño de experimentos bien formulado conduce a la generación de conocimiento utilizando el mínimo de recursos. Para su implementación se escoge el más adecuado (ver figura 1). Tales recursos son estrictamente controlados por los laboratorios farmacéuticos, debido a que su consumo indiscriminado conduce a pérdidas económicas onerosas, es aquí que un diseño experimental planificado permite optimizar el uso de los recursos de partida.

Los elementos de estudio en un diseño experimental "DoE" pueden provenir de herramientas como la gestión de riesgos o de experiencias propias (conocimiento previo). (20)

2.3.8. GESTIÓN DE RIESGOS

Uno de los elementos facilitadores que permite medir la eficacia de los sistemas de calidad farmacéuticos es la administración de riesgos de calidad la cual provee una serie de guías para identificar, analizar y evaluar los riesgos potencialmente latentes con el objetivo de asegurar la calidad de los productos farmacéuticos. (15) Haciendo visible la necesidad de implementarlo de manera rápida y eficazmente para asegurar una mínima variabilidad del producto obtenido. (23)

Pasos para la implementación de la gestión de riesgos:(24)

La ICH Q9 establece los procedimientos para establecer la gestión de riesgos:

- 1) Iniciar el proceso de gestión de riesgos: Se definen los peligros potenciales, se investiga el problema mediante un análisis histórico, y se establece un cronograma para evaluar, controlar y comunicar los riesgos.
- 2) Evaluación de riesgos: En esta etapa se incluye la identificación, el análisis y evaluación de riesgos mediante distintas herramientas como: RME (risk estimation matrix), PHA (preliminary hazard analysis), diagrama de pescado/Ishikawa, FMEA (failure mode and effects analysis), FMECA (failure

mode and effects critical analysis), FTA (fault tree analysis), HACCP (hazard analysis and critical control points), HAZOP (hazard operability analysis).

- 3) Control del riesgo: Comprende acciones para mitigar y lograr la aceptación del riesgo, las medidas tomadas deben ser proporcionales a la significancia del riesgo.
- 4) Comunicación de riesgos: Etapa que implica difundir los resultados del análisis y los controles para mitigar el riesgo a un nivel aceptable.
- 5) Revisión de riesgos: Debe implementarse un sistema de monitoreo sobre la situación de los riesgos, debido a los nuevos conocimientos y experiencias generados por la gestión de riesgos. La periodicidad de revisión dependerá del nivel de riesgo.

Los enfoques normativos basados en el riesgo reconocen:(25)

- La calidad y rendimiento del producto se ven influenciados por la magnitud de la comprensión científica de factores como la formulación y el proceso de fabricación.
- La capacidad de proponer estrategias de control sobre las etapas de un proceso de manufactura para disminuir los riesgos asociados a producir un producto de mala calidad.

2.3.8.1. GESTIÓN DE RIESGOS EN ESCALAMIENTO

La gestión de riesgos asociados al escalamiento de procesos de manufactura debe estar considerado como parte de la estrategia de control. Las herramientas ofrecidas en la guía ICH Q8 son útiles en esta etapa, en este campo se puede incluir los riesgos sobre equipos, instalaciones, calificación de personal, tecnología y conocimiento previo. (20)

2.3.8.2. GESTIÓN DE RIESGOS: VÍNCULO DE ATRIBUTOS DE MATERIALES DE PARTIDA Y PARÁMETROS DE PROCESO EN LOS ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD DEL PRODUCTO

Uno de los elementos claves del desarrollo farmacéutico útil para identificar y catalogar las variables de entrada (parámetros de proceso, materiales, etc.) que pueden tener consecuencias en el perfil objetivo de calidad del producto es la gestión de riesgos, inicialmente en el diseño pueden contemplarse un listado extenso de variables de entrada, pero pueden filtrarse mediante estudios experimentales posteriores estableciendo distinciones claras entre los muchos triviales y pocos vitales con la intención de lograr una mejor comprensión de los procesos de manufactura. (20)

2.3.9. CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO

La comprensión del proceso y producto debe propiciarse desde la etapa de desarrollo, transferencia tecnológica, durante la fabricación comercial hasta la discontinuación del producto. Por ejemplo, durante la etapa de desarrollo farmacéutico que utilizan bases científicas sólidas que cimentarán las bases para comprender los productos y procesos. (18)

La gestión del conocimiento es un punto de vista sistemático para agenciar, examinar, almacenar y divulgar la información relacionada con productos, procesos de fabricación y materiales de entrada. Las fuentes de conocimiento no se limitan a, conocimiento previo (de dominio público o privado); estudios de desarrollo farmacotécnico; tareas de transferencia tecnológica; actividades de validación de procesos durante el ciclo de vida del producto; así como la experiencia adquirida durante la fabricación; innovación; mejora continua; y actividades de gestión del cambio. (15)

2.3.10. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

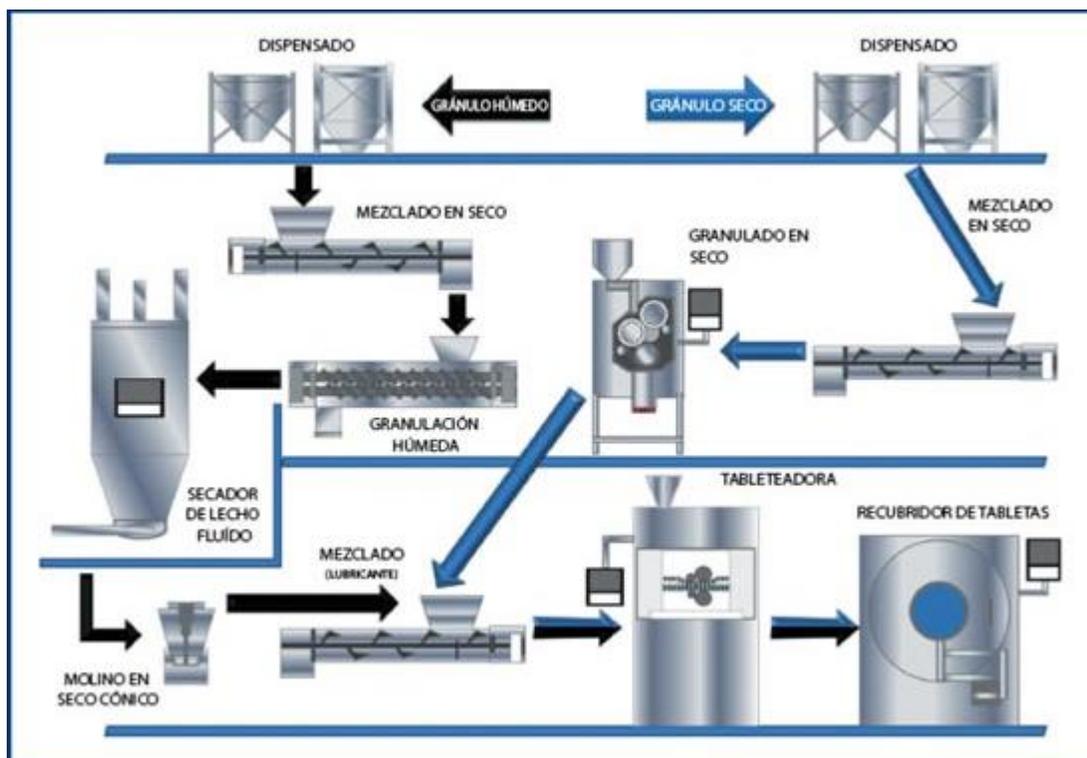
Las formas farmacéuticas sólidas presentan indudables ventajas por su sencillez, seguridad y comodidad, además se administra por la vía más fisiológica, la vía oral. (26)

Las formas farmacéuticas de administración oral tienen mayor estabilidad ya que el tiempo de vida es prolongado y mantiene la actividad farmacológica, por su maleabilidad facilita la resolución de inconvenientes o posibles incompatibilidades relacionados directamente con el principio activo, permite mejorar las características organolépticas y que estas sean más aceptables para los pacientes de diferentes grupos etarios a los cuales está destinado el producto. Una de las cualidades de elección de los medicamentos de administración oral es que la dosis del fármaco es exacta y el coste de producción industrial es asequible. (27)

2.3.10.1. OPERACIONES UNITARIAS FARMACÉUTICAS

La manufactura de formas de dosificación sólidas comprende una serie de operaciones desde la adquisición de la materia prima hasta la salida del producto terminado, en la figura 2 se muestra el esquema de producción de formas farmacéuticas sólidas, haciendo uso de diferentes equipos y accesorios para la granulación, mezcla, molienda, compresión y recubrimiento. Cada una de estas actividades individualmente es conocida como operación unitaria, ya que abarca subprocesos donde los excipientes y el principio activo se van transformando durante su fabricación. (27)

Figura 2: Esquema de producción de formas farmacéuticas sólidas



Fuente: Jamie Clayton, Tecnología Farmacéutica 2014

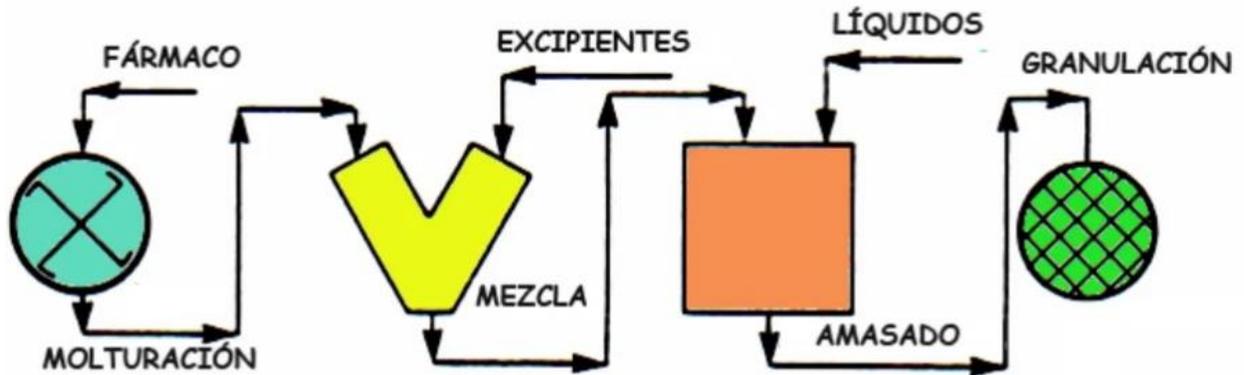
A. GRANULACIÓN

Es un proceso en el cual los sólidos pulverulentos se adhieren (ya sea por la adición de una solución aglutinante o la aplicación de fuerza mecánica) incrementando su tamaño sin alterar sus características fisicoquímicas. (27) La granulación permite obtener el tamaño de partícula requerido para etapas posteriores en la obtención de comprimidos que requieran este proceso. (28)

Existen dos formas que permiten la unión de las partículas:

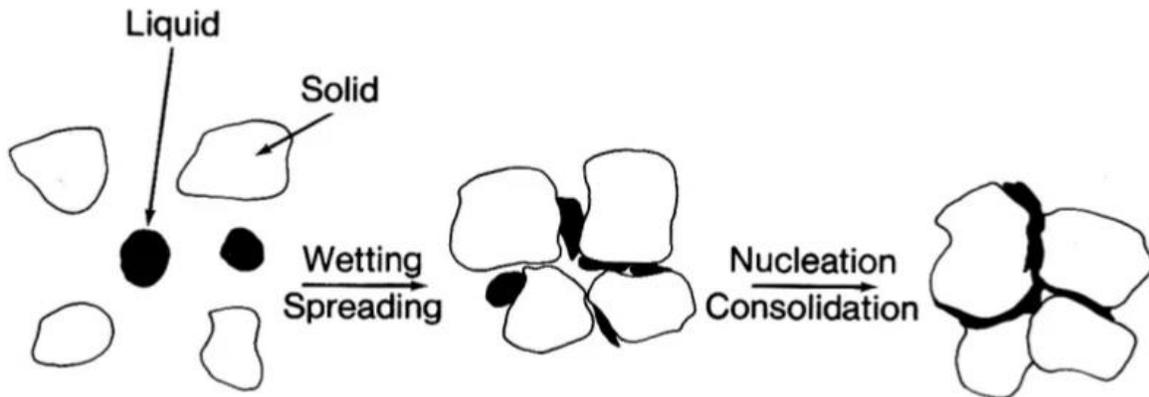
1. Granulación húmeda. Utilizando una solución aglutinante (ver Figura 3)

Figura 3: Esquema de granulación por vía húmeda



Fuente: Adaptado de editorial farmacéutica Samedan.

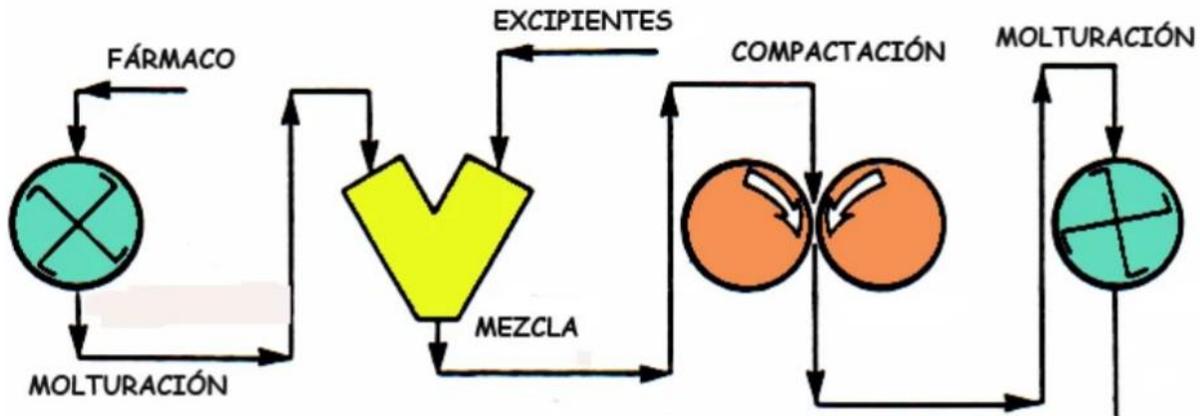
Figura 4: Ilustración del crecimiento de gránulos por nucleación o por acción mecánica (granulación seca).



Fuente: Adaptado de editorial farmacéutica Samedan.

2. Granulación Seca. Utilizando procesos de compactación (ver Figura 5)

Figura 5: Esquema de granulación por vía seca



Fuente: Adaptado de editorial farmacéutica Samedan.

B. SECADO

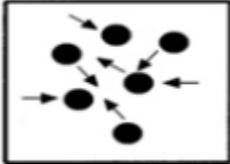
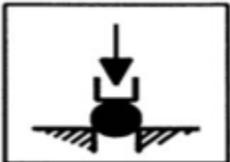
El objetivo principal de este proceso es garantizar la estabilidad física, química y microbiológica retirando el excedente de líquidos que contiene la mezcla pulverulenta. Para esta etapa se hace uso de máquinas con diferentes diseños (secadores de lecho fijo, lecho fluido, liofilizadores, nebulizadores y microondas), para cada producto farmacéutico se evalúa las características del sólido pulverulento, eligiendo así el equipo más adecuado en el que se pueda controlar los parámetros tales como, temperatura, tiempo, caudal, etc.; según aplique. (27)

C. MOLIENDA

Consiste en la reducción del tamaño de partícula para facilitar la manufactura de formas farmacéuticas sólidas como tabletas o cápsulas, esta operación permite obtener un tamaño de partícula adecuado variando la absorción del fármaco e inclusive la actividad terapéutica a la cual está destinada. (27)

Existen diferentes mecanismos para reducir el tamaño de partícula, en el cuadro N°1 se muestra algunos de estos mecanismos.

CUADRO N° 1 Mecanismos de reducción de tamaño de partícula

MECANISMO	RESULTADO	VENTAJAS	
Impacto: La reducción se obtiene al aplicar una fuerza perpendicular a la superficie de la partícula/aglomerado. La fuerza puede por colisión partícula-partícula o partícula-molino.	Partículas muy finas	Tamaño muy fino	
Fricción: La disminución se produce al aplicar una fuerza paralela a la superficie de la partícula.	Tamaño uniforme al orificio	Simple	
Compresión: la reducción de tamaño se consigue aplicando lentamente una fuerza perpendicular (como la de impacto) en dirección al centro de la partícula.	Partículas finas	Tamaño fino	
Corte: La disminución se logra al aplicar una fuerza de corte al material	Tamaño uniforme al orificio	Baja producción de calor	

Fuente: Formas Farmacéuticas Sólidas. Alpizar Ramos (27)

D. MEZCLA

Es la operación unitaria que tiene como objetivo garantizar que los excipientes y el principio activo se distribuyan uniformemente, este proceso afecta directamente la seguridad y efectividad farmacológica deseada. (27)

Existen cuatro mecanismos implicados en la etapa de mezclado, los cuales son:(27)

- Mezcla por difusión: Es un proceso en el cual cada uno de los componentes son agregados sobre una zona del equipo que posee generalmente sistemas mecánicos de elevación, al estar suspendido los componentes se mezclan por el giro horario o antihorario.
- Mezcla por convección: Es un sistema donde los componentes a mezclar se encuentran estáticos, la máquina posee sistemas mecánicos que trasladan los

componentes de una región a otra dentro del espacio que los contiene, un claro ejemplo son los mezcladores helicoidales o de listones.

- Mezcla por corte: Los componentes a mezclar se encuentran dentro de un espacio cerrado, donde la máquina posee cuchillas o paletas que cortan los componentes distribuyéndolos de un extremo al otro dentro de la máquina.
- Mezcla neumática: Donde los componentes a mezclar son desplazados dentro del lecho de la máquina siendo elevados mediante el ingreso de un gas.

TIPOS DE MEZCLA

Se distinguen tres tipos de mezcla:(29)

- Mezclas positivas: También denominada mezcla perfecta formándose espontáneamente por difusión siendo irreversible su separación por su naturaleza no necesita la aplicación de fuerzas mecánicas para obtenerla.
- Mezclas negativas: Existe una rápida tendencia de separación entre los elementos que conforman la mezcla, ocurre principalmente en emulsiones y suspensiones.
- Mezclas neutras: Es necesaria la aplicación de una fuerza externa ya que los componentes no se mezclan ni se separan de manera espontánea, se observa principalmente al mezclar polvos.

E. COMPRESIÓN

Es una operación unitaria en la cual se aplica fuerza mecánica a un polvo dentro de una cavidad con forma y tamaño adecuados para administrar uno o más fármacos por vía oral, dentro de las formas farmacéuticas de dosificación oral, los que se usan frecuentemente son los comprimidos. La incorporación de excipientes en la fabricación de comprimidos es distinta por las características que se desea obtener para el tratamiento al cual están destinados. Teniendo así comprimidos que se ingieren, algunos que necesitan ser disueltos antes de su administración, otros que se pueden masticar e inclusive si es necesario la liberación del principio activo a nivel local como es el caso de los comprimidos sublinguales. (26)

a. Ventajas de los comprimidos:(26)

- Presentan una mayor estabilidad física y química frente a otras formas farmacéuticas.
- Permite una posología exacta del fármaco.
- Fácil administración del fármaco para el paciente
- Facilidad de manufactura
- Costos de fabricación relativamente bajos.

b. Desventajas de los comprimidos:(27)

- Biodisponibilidad afectada por las características hidrosolubles y liposolubles del medicamento.
- Efectos secundarios causados a nivel gastrointestinal.
- No pueden administrarse a pacientes que presentan trastornos en el tracto gastrointestinal.

2.3.11. ATRIBUTOS DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

Las formas farmacéuticas de administración oral, como es el caso de los comprimidos presentan características físicas, químicas y biológicas las cuales deben encontrarse dentro de especificaciones, para ello desde el desarrollo del producto farmacéutico se debe definir los aspectos que garanticen la calidad para la manufactura de los comprimidos. (26)

Para que se garantice la calidad del producto terminado es necesario que cumpla con las especificaciones relacionadas principalmente a las propiedades físicas, químicas y biológicas del comprimido. Para ello se hace uso de herramientas como son las farmacopeas que establecen mecanismos, pruebas y métodos de análisis en función a las especificaciones que el comprimido debe cumplir durante la etapa de fabricación hasta la obtención del producto terminado. Los atributos de calidad directamente relacionados con la actividad terapéutica deseada y la correcta dosificación son la liberación del principio activo determinado por pruebas de desintegración y disolución del comprimido. También se consideran la uniformidad de contenido, uniformidad de dosis y

calidad microbiana que deben cumplirse para garantizar la seguridad y eficacia del producto terminado. (26)

El comprimido debe cumplir con los siguientes atributos de calidad:(26)

- La dosis del principio activo contenido en el comprimido debe ser la correcta.
- El tamaño, peso y las características organolépticas deben ser uniformes.
- La liberación del principio activo del comprimido se tiene que reproducir y controlar.
- No debe contener excipientes o microorganismos contaminantes que pueden poner en riesgo la salud de los pacientes.
- Para evitar la erosión, fisuras o agrietamientos el comprimido durante su transporte, almacenamiento o cualquier otra manipulación debe tener robustez mecánica.
- Durante la vida útil del comprimido éste debe tener estabilidad física, química y microbiológica.
- La formulación del comprimido debe ser diseñado acorde a las necesidades y aceptabilidad para los pacientes de los diferentes grupos etarios a los cuales está destinado.
- El acondicionamiento mediato e inmediato del comprimido debe ser el adecuado para garantizar su estabilidad y seguridad.

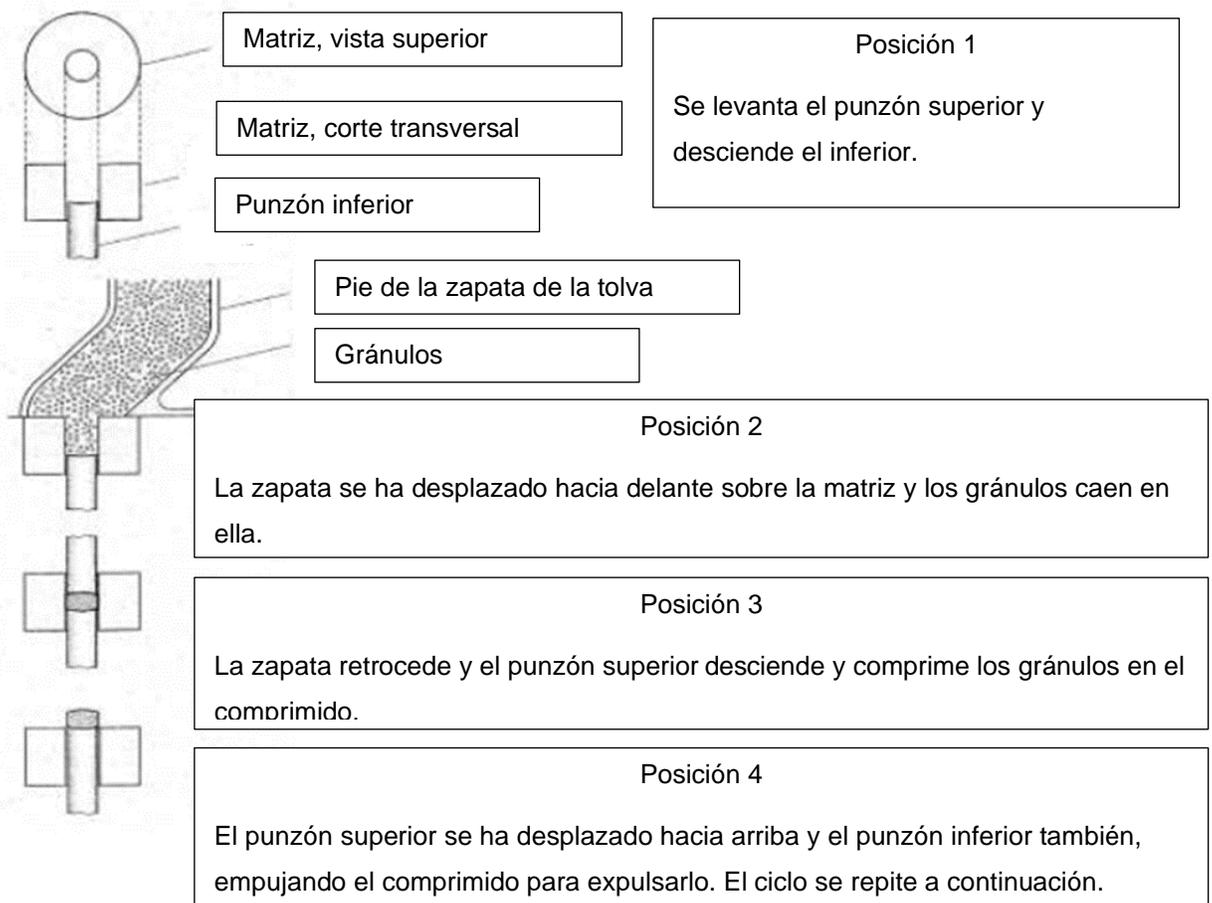
2.3.12. FUNDAMENTOS DEL PROCESO DE COMPRESIÓN

2.3.12.1. FABRICACIÓN DEL COMPRIMIDO

El proceso de compresión tiene el mismo fundamento en la mayoría de máquinas tableteadoras, en la figura 6 se describe las etapas en la formación de un comprimido, propiamente dicha la compresión ocurre al interior de la cavidad de la matriz, donde la

regulación del punzón inferior permite el llenado de la cavidad de la matriz, controlando también el peso final del comprimido, luego se aplica una fuerza de compresión sobre los punzones superiores descendiendo a la cavidad de la matriz y compactando el polvo para formar el comprimido, la regulación de la fuerza de compresión afecta a atributos como son el espesor, dureza e inclusive el aspecto del comprimido. (26)

Figura 6: Serie de etapas en la formación de un comprimido



Fuente: Adaptado de Equipamientos Chinapharm

a. Llenado de la cavidad de la matriz. Usualmente se efectúa cuando el polvo contenido en la tolva ubicada en la parte superior de la máquina fluye por gravedad hacia la torreta donde se encuentran las matrices, en este punto el punzón inferior cierra la parte inferior de la cavidad llenándola según la regulación de peso deseada. (26)

b. Formación del comprimido. En este paso se aplica una determinada fuerza de compresión sobre el punzón superior el cual desciende hacia la cavidad de la matriz compactando el polvo formando el comprimido, en algunos sistemas según el diseño de la máquina el punzón inferior asciende o se queda fijo, luego ocurre la fase de descompresión donde el punzón superior se eleva y sale de la cavidad de la matriz. (26)

c. Eyección del comprimido. En este paso el punzón inferior se eleva hasta la parte superior de la cavidad de la matriz, donde el comprimido es expulsado con ayuda de un accesorio que empuja el comprimido. (26)

2.3.12.2. TEORÍA DE LA COMPACTACIÓN DE PARTÍCULAS

El ciclo de compresión comienza dentro de la matriz donde se distribuye el polvo a compactar de manera uniforme eliminando los espacios vacíos. Las formulaciones de las tabletas comprenden diferentes excipientes, la capacidad para formar un buen compacto está dictada por las características de compresibilidad y compactabilidad de cada componente. La compresibilidad de un polvo se define como su capacidad para disminuir el volumen bajo presión, y la compactabilidad es la capacidad del material en polvo para comprimirse en una tableta de resistencia a la tracción específica. (30)

2.3.13. ESTUDIO Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Como todas las formas farmacéuticas, el producto terminado debe ser evaluado utilizando referencias de especificación establecidas en el marco normativo nacional e internacional, para garantizar la calidad del producto terminado.

Entre los parámetros a evaluar a los comprimidos se tiene:

2.3.13.1. Descripción. En el comprimido se analizan las características organolépticas (olor, color, sabor y textura), también características físicas (aspecto, forma y dimensiones). (31)

2.3.13.2. Espesor. Los factores que pueden afectar el grosor de la tableta con una carga de compresión constante incluyen cambios en el llenado de la cavidad de la matriz, el reordenamiento de las partículas y la compactación de la mezcla de partículas durante

la compresión. El espesor de los comprimidos es muy importante en las operaciones de acondicionado. El uso de calibres micrométricos para medir el grosor de las tabletas es común en la práctica. Las variaciones en el espesor de las tabletas no deben ser superiores al +/-5%. (31)

2.3.13.3. Dureza. La dureza generalmente se define como la fuerza necesaria para ocasionar la fractura del comprimido en un ensayo de compresión diametral; comúnmente es denominado como la resistencia a la rotura o resistencia al aplastamiento del comprimido. (31) La dureza del comprimido determina la estabilidad mecánica que presenta resistiendo fuerzas de presión que sean capaces de romperla. (26)

2.3.13.4. Friabilidad.- Es una medida de la tendencia que tiene un comprimido a pulverizarse, astillarse y fragmentarse durante su manipulación y es otra medida de la resistencia del comprimido. Para medir la friabilidad se hace uso de un friabilizador. Se coloca una muestra de comprimidos previamente pesados en el friabilizador y se deja caer sobre una distancia de 6 pulgadas durante cada revolución y se hace funcionar durante 4 minutos (100 revoluciones). Los comprimidos se espolvorean y se vuelven a pesar. Los comprimidos aceptados son aquellos que no pierden más del 0,5% al 1,0% de su peso. La friabilidad de los comprimidos puede verse influenciada por el contenido de humedad. Los comprimidos masticables muestran una pérdida de peso de alta friabilidad en comparación con los comprimidos convencionales. (31)

2.3.13.5. Desintegración. Lo primero que le sucede a un comprimido de administración oral antes de la absorción es la desintegración, o la descomposición del comprimido en gránulos y polvos antes de disolverse en el fluido gástrico. El tiempo que tarda en desintegrarse se llama tiempo de desintegración y se mide usando un aparato de desintegración USP, como se describe en la USP NF. El aparato de desintegración USP utiliza seis tubos (3 pulgadas de largo) abiertos en ambos extremos con una malla de malla 10 en la parte inferior del tubo. Las canastas se mueven alternativamente hacia arriba y hacia abajo a una distancia de 5 a 6 cm con una frecuencia de 28 a 32 ciclos por minuto. El medio puede ser agua o fluido gástrico o intestinal simulado, y el volumen del

medio es de 1000 mL. La temperatura es 37 °C. (31) El ensayo se efectúa agitando una cantidad de comprimidos dentro de un medio acuoso con una temperatura definida y se controla el tiempo en el cual los comprimidos se desintegran desde el inicio al final del ensayo. El comprimido cumple el ensayo si el tiempo que demora en desintegrarse se encuentra dentro de las especificaciones establecidas para el producto. (26)

2.3.13.6. Uniformidad de contenido. Uno de los atributos críticos de calidad de los comprimidos es que la dosificación del principio activo sea constante. Debido a que el comprimido contiene los excipientes y el principio activo, existe cierta variación en la dosis para lo cual se hace uso de especificaciones o límites tomando como referencia las farmacopeas. (26)

Para evaluar la uniformidad de contenido del principio activo según las farmacopeas de referencia existen dos formas:

- **Variación de peso.** Se escoge este método si el producto terminado a evaluar tiene en su composición 50 miligramos o más de un principio activo que sea igual o mayor al 50% del peso total del comprimido, se pesa unitariamente 10 comprimidos y con el resultado obtenido de la valoración del principio activo se calcula el contenido de principio activo en cada uno de los comprimidos, lográndose obtener la desviación estándar relativa y el valor promedio de contenido. (27)
- **Uniformidad de contenido:** Se evalúan unitariamente 10 comprimidos y con el resultado de valoración obtenido se determina la desviación estándar relativa y el contenido de principio activo en cada comprimido.

En los dos casos los resultados de contenido de principio activo deben encontrarse dentro de las especificaciones establecidas para el producto según la referencia de la farmacopea utilizada. Se tiene que considerar también que el resultado de la desviación estándar relativa no debe superar el 6%. (27)

2.3.13.7. Prueba de disolución. Consiste en evaluar la liberación del principio activo, la prueba se realiza haciendo uso de un equipo disolutor que posee aparatos de disolución

adecuados para el producto. Se colocan los comprimidos bajo determinadas condiciones de tiempo, velocidad y temperatura según la referencia de la farmacopea. (27) Mediante esta prueba se puede evaluar la liberación del principio activo in vitro, siendo un instrumento de gran importancia para estudiar la biodisponibilidad del principio activo contenido en el comprimido. (26)

2.3.14. PROBLEMAS Y DEFECTOS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN

2.3.14.1. Comprimidos con dureza fuera de especificación.

Este problema está relacionado directamente con la etapa de granulación, donde interviene la incorporación de la solución aglutinante, la cantidad empleada o el método de granulado utilizado, también puede ser causante el desintegrante o una excesiva fuerza de compresión. (27)

2.3.14.2. Laminación de Comprimidos.

Usualmente los comprimidos se laminan en la etapa de compresión cuando el comprimido es expulsado de la cavidad de la matriz y la parte superior del comprimido se fractura. Pudiendo deberse a diversos factores como el contenido de humedad, reducida fuerza de cohesión de las partículas, inadecuado tamaño de partícula, segregación de la mezcla o una excesiva adición de lubricante, al haber una tendencia de laminado en el comprimido hay una elevada friabilidad. (27) En ocasiones la laminación no se detecta durante el proceso sino durante los ensayos de friabilidad y dureza. Ciertas características de la mezcla de polvo, como la humedad, el tipo y la cantidad del aglutinante y el tamaño de las partículas, son variables que se deben considerar durante la formulación que podrían evaluarse para obtener propiedades de plasticidad, reduciendo en gran medida la tendencia del comprimido a laminarse. (30)

2.3.14.3. Pegado.

En ocasiones, se observa que toda o gran parte del comprimido se adhiere a los punzones o matrices. Esto debido al elevado contenido de humedad residual en los

gránulos o punzones, otro factor que puede originar el pegado son las variaciones anormales en la fuerza de compresión y el uso de lubricantes de baja calidad. (32)

2.3.14.4. Ruidos en la Máquina de Compresión.

Los ruidos se originan principalmente por la adhesión del polvo a la pared de la cavidad de la matriz o a la copa del punzón inferior, el factor que lo ocasiona está muy relacionado con el elevado contenido de humedad del gránulo, deficiente lubricación de la mezcla o al utilizar punzones con la superficie de la copa desgastada. (32)

2.3.14.5. Fragilidad.

El comprimido obtenido es frágil cuando existe una irregular distribución en el tamaño y forma de los gránulos, ausencia de aglutinante, porosidad en el gránulo o la insuficiente fuerza de compresión de la máquina. (27)

2.3.14.6. Tiempo de desintegración fuera de especificación.

Ocurre cuando se utilizó una elevada cantidad de aglutinante y la ausencia o reducida cantidad de agentes desintegrantes. (27)

2.3.14.7. Disolución fuera de especificación.

La disolución se ve afectada por una deficiente incorporación del aglutinante, ya sea por la cantidad incorporada, el método utilizado o la secuencia de incorporación. También influye la variación del desintegrante, elevada cantidad de lubricantes, baja solubilidad del principio activo o la alteración de principios activos que forman polimorfos durante el proceso de fabricación. (27)

2.3.14.8. Contenido de principio activo fuera de especificación.

Puede ser causa de una deficiente mezcla en la que puede haber separación de los componentes, también una deficiente distribución de las partículas de los excipientes en las diferentes etapas de fabricación. (27)

2.3.14.9. Variación de peso.

Se debe a problemas de calibración en la máquina de compresión, una deficiente dosificación de la matriz donde no hay una adecuada distribución de las partículas, lubricación deficiente de la mezcla e inclusive puede afectar la elevada humedad del granulado. (27)

2.3.14.10. Moteado.

El moteado se define como una coloración desigual de las tabletas o falta de uniformidad del color sobre la superficie de la tableta. Una de las posibles causas del moteado puede ser la diferencia de color entre el principio activo y los excipientes, también puede darse por la degradación del principio activo que causa la aparición de manchas sobre la superficie del comprimido. (30)

2.3.14.11. Impresión doble.

Afecta a tabletas que tienen logotipo o símbolos que caracterizan a un producto o su fabricante. El punzón puede hacer impresiones dobles en la superficie de una tableta durante el proceso de eyección. Las máquinas de compresión presentan sistemas de sujeción evitando el giro de los punzones. (31)

2.4. GLIBENCLAMIDA

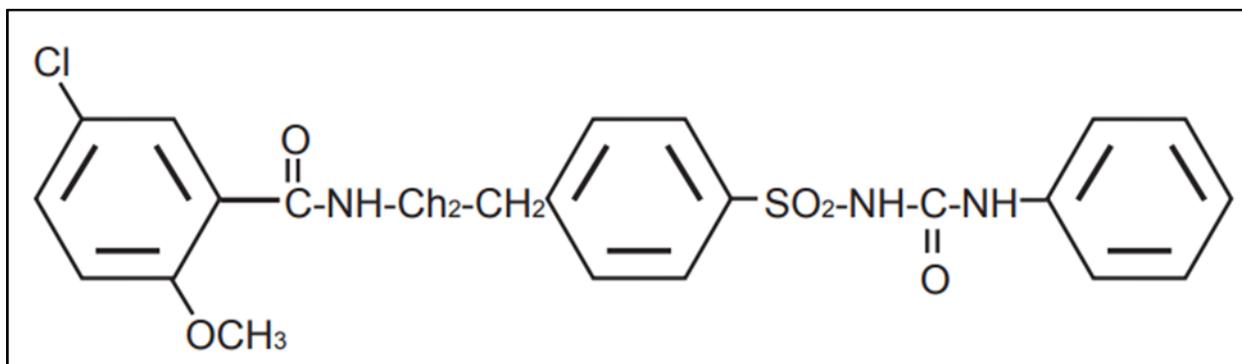
La glibenclamida, un fármaco del grupo de las sulfonilureas que se administra por vía oral, aumenta la producción de insulina preformada en las células beta del páncreas. Esta acción depende de su unión a una porción receptora del complejo que regula la entrada de potasio en las células beta del páncreas. El complejo fármaco-receptor inhibe la entrada de potasio, despolariza la membrana celular y favorece la entrada de calcio a las células beta del páncreas y la liberación de insulina, la cual reduce las concentraciones plasmáticas de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Además, mejora la eliminación renal de agua. Después de ser administrado por vía oral, se absorbe fácilmente y alcanza niveles máximos en cuatro horas. Luego se une a las proteínas plasmáticas y se descompone en el hígado, donde se producen metabolitos

con cierta actividad hipoglucemiante. Se elimina en la orina y heces. con una vida media de 10 horas. (39)

2.4.1. ESTRUCTURA QUÍMICA

Físicamente corresponde a un polvo cristalino blanco o casi blanco, Su fórmula estructural es la siguiente:

Figura 7: Estructura química de glibenclamida



- Nombre comercial: Glibenclamida o Gliburida.
- Fórmula química: C₂₃H₂₈ClN₃O₅S
- Nombre Químico: Glibenclamida o Gliburida
- Peso molecular: 494.02 g/mol
- Solubilidad: Insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol y en metil alcohol, y moderadamente soluble en diclorometano. (40)

2.4.2. FARMACODINAMIA

La glibenclamida, al igual que otras sulfonilureas, cierra los canales de potasio dependientes de ATP (KATP) en las células beta pancreáticas. La despolarización de la membrana celular y la activación de los canales de calcio de tipo L se producen al estabilizar la salida de potasio. La secreción de insulina es estimulada por el flujo de calcio que entra en las células pancreáticas. La glibenclamida reduce la concentración

sérica de glucosa en individuos sanos y pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo II) al estimular la liberación de insulina de las células beta del páncreas. Este efecto se produce en interacción con la glucosa. La glibenclamida también tiene efectos no relacionados con el páncreas, como disminuir la producción de glucosa hepática y aumentar la capacidad de unión y respuesta de la insulina en los tejidos periféricos. Por lo tanto, la glibenclamida aumenta el aclaramiento hídrico y tiene un efecto diurético moderado. (42)

2.4.3. FARMACOCINÉTICA

Se recomienda tomar una media hora antes de cada comida porque su absorción puede verse obstaculizada por la hiperglucemia si se administra por vía oral. La glipizida tiene el efecto más rápido. Las SU se unen en un porcentaje alto a las proteínas plasmáticas (88-99 %) y tienen una mayor o menor metabolización en el hígado. Producen metabolitos activos (como glibenclamida y glimepirida) y/o inactivos, y se excretan de manera diferente por vía renal o biliar, dependiendo de la SU. La vida útil de la glipizida es de 3-4 horas, así como de 10-15 horas (glimepirida, glibenclamida, gliclazida) o de 24 a 48 horas (clorpropamida). Con valores plasmáticos elevados, la administración continua de SU puede desensibilizar las células beta, lo que puede resultar en una disminución temporal de la secreción de insulina. (41)

Después de ser administrado por vía oral, la glibenclamida se absorbe rápidamente. La absorción no está influenciada por la ingesta de alimentos. El 70% es biodisponible. La concentración sérica alcanza su punto máximo entre dos y cuatro horas después. La vida media sérica después de la administración oral es de dos a cinco horas, mientras que después de la administración intravenosa es de dos horas. Aunque algunos estudios sugieren que la vida media de los pacientes diabéticos puede ser más prolongada, entre 8 y 10 horas. El organismo no acumula glibenclamida. La unión a las proteínas plasmáticas es superior al 98%. En el hígado, el citocromo P-450 metaboliza la glibenclamida. Las isoformas 2C9, 2C19 y 3A4 están implicadas. (42)

La 4-trans-hidroxiclibenclámda es el metabolito principal, y la 3-cishidroxiclibenclámda le sigue en el efecto hipoglucemiante. Los metabolitos se excretan a partes iguales por cada vía urinaria y biliar y finalizan entre 45 y 72 horas. La excreción biliar aumenta con la insuficiencia renal. (42)

2.4.4. INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus estable tipo 2, no insulino-dependiente. (39)

2.4.5. CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Su uso está prohibido en caso de hipersensibilidad al fármaco o a las sulfonamidas, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus complicada (fiebre, traumatismo, quemaduras, acidosis, cetosis, cetoacidosis), insuficiencia hepática o renal. Además, no se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia. Usar con cuidado en pacientes con insuficiencia hipofisaria o adrenal porque existe un mayor riesgo de hipoglucemia. Debido a su efecto hipoglucémico, interactúa con varios medicamentos, como ciclofosfámda, fenilbutazona, dicumarol, bloqueadores beta, sulfonamidas, cloranfenicol, antidiabéticos y esteroides anabólicos. El efecto hipoglucémico de los corticosteroides, las tiazidas y la adrenalina disminuye. (39)

- ❖ Hipersensibilidad a glibenclámda o a alguno de los excipientes.
- ❖ Hipersensibilidad a otras sulfonilureas u otras sulfonamidas.
- ❖ Diabetes mellitus insulino-dependiente (tipo I).
- ❖ Cetoacidosis diabética.
- ❖ Coma diabético
- ❖ Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de aproximadamente 30 ml/min)
- ❖ Pacientes con insuficiencia hepática grave - Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- ❖ Porfiria. (42)

2.4.6. REACCIONES ADVERSAS

- ❖ Frecuentes: manifestaciones de hipoglucemia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea. (39)
- ❖ Poco frecuentes: elevación de enzimas hepáticas, ictericia colestásica, hepatitis, reacciones alérgicas. (39)
- ❖ Raras: trombocitopenia, anemia hemolítica. (39)

2.4.7. Dosis

Adultos:

Oral. Inicial, 2.5 a 5 mg al día, con la comida principal o inmediatamente después de la misma. Los ajustes en la dosis deben efectuarse de acuerdo al control metabólico del paciente. La dosis de mantenimiento varía de 1.5 a 20 mg al día, en una o en dos tomas. La dosis máxima no deberá exceder de 20 mg al día. (39)

2.4.8. PRESENTACIÓN

Tabletas. Cada tableta contiene 5 mg de glibenclamida.

2.4.9. INTERACCIONES

- ❖ Los fármacos que inducen o inhiben las isoenzimas CYP-450 2C9, 2C19 y 3A4 que se administran con glibenclamida pueden hacer que la glibenclamida sea menos efectiva o más eficaz. (42)
- ❖ La administración de claritromicina aumenta las concentraciones de glibenclamida en sangre en aproximadamente un 35%. (42)
- ❖ La acción hipoglucemiante de glibenclamida puede ser potenciada o debilitada de manera impredecible por la ingesta aguda o crónica de alcohol. (42)
- ❖ Los derivados cumarínicos pueden ser potenciados o debilitados por la glibenclamida. Ciclosporina: cuando se administra con glibenclamida, la concentración de ciclosporina puede aumentar. La dosis de ciclosporina puede necesitar ajuste. (42)

2.5. Design-Expert

Design-Expert® es un programa de software para la creación y evaluación de experimentos. Muchas industrias lo utilizan, como la ingeniería, la fabricación, los productos farmacéuticos y la investigación. Para ayudar en el proceso de diseño y análisis, el software ofrece una interfaz fácil de usar con una variedad de funciones y herramientas. Los usuarios pueden diseñar y modificar diseños experimentales, analizar datos y visualizar los resultados. (43)

Varios diseños factoriales, de superficie de respuesta y de mezclas están disponibles con Design-Expert®. Además, proporciona herramientas estadísticas complejas como ANOVA (análisis de varianza), análisis de regresión y técnicas de optimización. El programa facilita la importación y exportación de datos, y es compatible con otros programas de software estadístico. Además, ofrece herramientas gráficas como gráficos de contorno, gráficos de superficie y gráficos de superficie de respuesta para visualizar datos y resultados. (43)

Design-Expert® se destaca por sus capacidades avanzadas de modelado, que permiten a los usuarios crear modelos complejos para predicción y optimización. Además, proporciona metodologías robustas de diseño experimental para garantizar la precisión y confiabilidad de los resultados. (43)

2.6. MARCO CONCEPTUAL

- **Aleatorización:** Hace referencia a las pruebas experimentales que se realizan aleatoriamente, el supuesto de independencia de los errores tiene mayor probabilidad de cumplirse. (21)
- **Calibración:** Son operaciones que se establecen en condiciones específicas de trabajo, donde se utiliza un patrón de referencia en relación a los resultados que muestra el instrumento y su relación con la medición del material, para los resultados de las medidas se establecen límites de aceptación. (33)
- **Contaminación cruzada:** Se refiere a la contaminación de las materias primas, los productos intermedios, o producto terminado, con algún otro elemento externo durante la manufactura. (33)
- **Control durante el procesado:** Son inspecciones que se realizan durante el proceso de manufactura con el objetivo de garantizar que todo el proceso se encuentre dentro de los parámetros establecidos. (33)
- **Especificaciones:** Son los requisitos y condiciones que deben cumplir los diferentes insumos y materiales durante la manufactura, son descritas en documentos que se utilizan para evaluar la calidad del producto. (33)
- **Experimento:** Variación de condiciones de trabajo dentro de un proceso o sistema, que tiene como fin medir los efectos del cambio sobre las características del resultado o producto. (21)
- **Fabricación:** Es el conjunto de actividades realizadas tomando como partida la materia prima, su producción, evaluación de calidad, aprobación, almacén, transporte de los productos terminados y las inspecciones en cada etapa de producción. (33)
- **Ingrediente farmacéutico activo:** Es un elemento o componente que se utiliza en la manufactura de una forma farmacéutica actuando como ingrediente farmacológico activo. (33)
- **Lote:** Una determinada cantidad de insumos, material de acondicionado, o producto granel que sea homogéneo, para procesos de continua producción,

el lote corresponde a una única fracción dentro del proceso, pudiendo existir sublotes que su producción se realiza paralelamente o al final. (33)

- **Materia prima:** Componentes utilizados en la manufactura de formas farmacéuticas, se excluye el material de acondicionado. (33)
- **Niveles:** Distintos valores que se establecen para cada factor en estudio dentro del diseño experimental. (21)
- **Número de lote:** Es la identificación del lote de un producto que comprende una serie de letras y/o números en las etiquetas, certificaciones de análisis, registros, etc. (33)
- **Procedimiento de operación normalizado:** Documento que describe los pasos a realizar en las operaciones de manera general para limpieza, manejo de equipos, mantenimientos u cualquier otra operación relacionada a cada fase de fabricación de un producto. Esta documentación se adjunta a los procedimientos específicos de un producto o lista maestra referente a la manufactura de lotes del producto. (33)
- **Proceso crítico:** Es un proceso que puede ser causa de variación en la calidad del producto. (33)
- **Producción:** Actividades que comprende una serie de etapas desde la adquisición de la materia prima, manufactura y acondicionamiento obteniendo como resultado el producto terminado. (33)
- **Producto a granel:** Cualquier producto que completó todas las etapas de manufactura sin incluir el acondicionado. (33)
- **Producto acabado:** Es el producto que atravesó cada una de las fases de manufactura hasta el acondicionado final. (33)
- **Producto farmacéutico:** Producto destinado a la administración en humanos o productos de uso veterinario, exhibido en su forma farmacéutica determinada o como materia prima que será utilizada en la forma farmacéutica, este producto está sujeto de manera legal a inspecciones de importación o exportación por entidades de control. (33)

- **Producto intermedio:** Producto semielaborado que posteriormente se usará en etapas posteriores durante la manufactura hasta obtener el producto a granel. (33)
- **Registros de lotes:** Documentación relacionada con la manufactura de un lote de un producto terminado o a granel, dicha documentación contiene el historial y las condiciones a las cuales fueron sometidas durante la fabricación del lote hasta la obtención del producto terminado. (33)
- **Sistema de numeración de lotes:** Es un procedimiento operatorio normalizado, el cual describe detalladamente la numeración de los lotes. (33)
- **Sistema:** Técnicas y procedimientos relacionados recíprocamente constituyendo un organizado absoluto. (33)
- **Variable de entrada:** Características de los materiales y/o variables de proceso y las técnicas de experimentación utilizadas en un determinado nivel. (21)
- **Variable de respuesta:** Variable que da a conocer los resultados o los efectos de cada prueba experimental. (21)

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 MATERIALES Y EQUIPOS

3.1.1. Equipos De Laboratorio

- Balanzas
- Mezclador de barriles
- Granulador Stokes
- Mezclador bicónico
- Columna elevadora de barriles
- Malla de acero inoxidable
- Barril de acero inoxidable de 300 L
- Tableteadora ADEPT - 75 Punzones
- Desempolvador de tabletas PHARMACHINE
- Detector de metales PHARMACHINE
- Punzones circulares de 7 mm con ranura

3.1.2. Materiales

Muestra:

Fórmula cualitativa GLIBENCLAMIDA 5 mg TABLETA

- Glibenclamida
- Lactosa monohidratada para compresión directa
- Croscarmelosa sódica
- Estearato de magnesio
- Almidón glicolato de sodio (Tipo A)
- Celulosa microcristalina (PH 101)
- Colorante laca amarillo D&C N°10 (C.I.47005:1)

3.1.3. Instrumentos

- Balanza analítica OHAUS ADVENTURER AR2140
- Durómetro VANKEL VK 200
- Friabilizador ERWEKA TA-100
- Vernier Digital CONTROL COMPANY 3415
- Desintegrador VANKEL VK 100
- Disolutor ELECTROLAB EDT-08LX
- HPLC

Otros

Equipos de protección personal

- Respirador de Media Cara 3M™ 6000
- Lentes de Seguridad 3M™ GoggleGear™ GG 2891-SGAF
- Tapones auditivos
- Calzados de Seguridad

Materiales de Escritorio

- Lapiceros
- Hojas bond
- Impresora
- Memoria USB
- Cuaderno de apuntes
- Calculadora

3.1.4. Sistemas de apoyo crítico

- Sistema de aire comprimido
- Sistemas HVAC
- Agua purificada

3.2. DISEÑO EXPERIMENTAL

3.2.1 UBICACIÓN Y TIEMPO

Ubicación: El estudio se llevó a cabo en las instalaciones de una planta de producción de formas farmacéuticas sólidas de un laboratorio farmacéutico privado ubicado en la ciudad de Lima-Perú.

Tiempo: El estudio se realizó en un periodo de seis meses

3.2.2 TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es de tipo:(34)

- **Experimental:** Ya que se manipuló los parámetros de las variables independientes para analizar el impacto que tuvo sobre las variables dependientes.
- **Correlacional:** Ya que se estableció la relación que existía entre las variables dependientes e independientes.

3.3. OPERACIONALIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES

3.3.1. Variables Independientes

A. Parámetros críticos de proceso

Definición conceptual: Los parámetros críticos del proceso (CPP) son variables operativas del proceso que impactan directa y significativamente en los atributos críticos de calidad cuando varían dentro del rango de operación regular. (35)

Indicadores:

A.1. Velocidad de la máquina tableteadora

- ❖ **Definición conceptual:** Es la velocidad de giro de la torreta de la máquina tableteadora.
 - ✓ Naturaleza: Cuantitativa
 - ✓ Forma de medición: Directa

- ✓ Escala de medición: Intervalo
- ✓ Procedimiento de medición: Según procedimiento operativo estandarizado
- ✓ Instrumento de medición: Sensor de velocidad de la máquina tableteadora
- ✓ Expresión final de la variable: rpm (rotaciones por minuto)

A.2. Fuerza de compresión de la máquina Tableteadora

- ❖ Definición conceptual: Es la fuerza que ejercen las ruedas de compresión de la máquina Tableteadora.
 - ✓ Naturaleza: Cuantitativa
 - ✓ Forma de medición: Indirecta
 - ✓ Escala de medición: Nominal
 - ✓ Procedimiento de medición: Según procedimiento operativo estandarizado
 - ✓ Expresión final de la variable: Número de vueltas al regulador de la fuerza de compresión.

3.3.2. Variables Dependientes

A. Atributos físicos del comprimido

- **Definición conceptual:** Son las características mecánicas, geométricas y organolépticas que debe poseer el comprimido, y estas deben encontrarse dentro de los parámetros establecidos para el producto según la especificación de producto terminado.
- **Indicadores:**
 1. **Determinación del aspecto**

Definición conceptual: Es la evaluación organoléptica de los comprimidos

 - ✓ Naturaleza: Cualitativa
 - ✓ Forma de medición: Indirecta

- ✓ Escala de medición: Nominal
- ✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.
- ✓ Instrumento de medición: Observacional
- ✓ Expresión final de la variable: Según especificación técnica del producto

2. Determinación del peso de los comprimidos

- ❖ Definición conceptual: Es la evaluación del peso unitario de los comprimidos
 - ✓ Naturaleza: Cuantitativo
 - ✓ Forma de medición: Directa
 - ✓ Escala de medición: Intervalo
 - ✓ Procedimiento de medición: Según referencia BP.
 - ✓ Instrumento de medición: Balanza analítica
 - ✓ Expresión final de la variable: Miligramo por tableta (mg/tab)

3. Determinación de las dimensiones del comprimido

- ❖ Definición conceptual: Es la evaluación del diámetro y espesor de los comprimidos
 - ✓ Naturaleza: Cuantitativa
 - ✓ Forma de medición: Directa
 - ✓ Escala de medición: Intervalo
 - ✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.
 - ✓ Instrumento de medición: Vernier
 - ✓ Expresión final de la variable: Milímetro (mm)

4. Determinación de la dureza del comprimido

- ❖ Definición conceptual: Es la resistencia del comprimido frente a una fuerza aplicada.
 - ✓ Naturaleza: Cuantitativa
 - ✓ Forma de medición: Directa

- ✓ Escala de medición: Intervalo
- ✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.
- ✓ Instrumento de medición: Durómetro
- ✓ Expresión final de la variable: Kilopondio (Kp)

5. Determinación de la friabilidad del comprimido

- ❖ Definición conceptual: Es la resistencia del comprimido a la abrasión o fricción.
 - ✓ Naturaleza: Cuantitativa
 - ✓ Forma de medición: Directa
 - ✓ Escala de medición: Intervalo
 - ✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.
 - ✓ Instrumento de medición: Friabilizador
 - ✓ Expresión final de la variable: Porcentaje (%)

6. Determinación de la desintegración del comprimido

- ❖ Definición conceptual: Es el tiempo en el cual el comprimido se disuelve en un fluido.
 - ✓ Naturaleza: Cuantitativa
 - ✓ Forma de medición: Directa
 - ✓ Escala de medición: Intervalo
 - ✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.
 - ✓ Instrumento de medición: Desintegrador
 - ✓ Expresión final de la variable: Tiempo (minutos)

B. Atributos químicos del comprimido

- **Definición conceptual:** Se refiere a los atributos que afectan la eficacia, seguridad y estabilidad del comprimido. (35)
- **Indicadores:**

1. Identificación del principio activo

❖ Definición conceptual: Es una prueba específica para la determinación del contenido de Glibenclamida 5 mg en el comprimido.

- ✓ Naturaleza: Cualitativo
- ✓ Forma de medición: Directa
- ✓ Escala de medición: Patrón de referencia
- ✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.
- ✓ Instrumento de medición: Cromatografía Líquida (HPLC)
- ✓ Expresión final de la variable: Según referencia USP 42.

2. Valoración del principio activo

❖ Definición conceptual: Es una prueba específica para la determinación del contenido de Glibenclamida 5 mg en el comprimido.

- ✓ Naturaleza: Cuantitativa
- ✓ Forma de medición: Directa
- ✓ Escala de medición: Intervalo
- ✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.
- ✓ Instrumento de medición: Cromatografía Líquida (HPLC)
- ✓ Expresión final de la variable: Miligramo por tableta (mg/tab)

3. Uniformidad de contenido del comprimido

❖ Definición conceptual: Es una prueba específica para la determinación de la concentración de principio activo en el comprimido.

- ✓ Naturaleza: Cuantitativa
- ✓ Forma de medición: Directa
- ✓ Escala de medición: Intervalo
- ✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.
- ✓ Instrumento de medición: Cromatografía Líquida (HPLC)
- ✓ Expresión final de la variable: Según referencia USP 42.

4. Disolución del comprimido

❖ Definición conceptual: Permite modelar in vitro la velocidad y magnitud de liberación del principio activo bajo condiciones controladas.

- ✓ Naturaleza: Cuantitativa
- ✓ Forma de medición: Indirecta
- ✓ Escala de medición: Intervalo
- ✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.
- ✓ Instrumento de medición: Cromatografía Líquida (HPLC)
- ✓ Expresión final de la variable: Según referencia USP 42.

5. Determinación de impurezas

- ❖ Definición conceptual: Identificación y cuantificación de cualquier sustancia no deseada que puede afectar la eficacia, seguridad y estabilidad del comprimido.

- ✓ Naturaleza: Cuantitativa
- ✓ Forma de medición: Indirecta
- ✓ Escala de medición: Intervalo
- ✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.
- ✓ Instrumento de medición: Cromatografía Líquida (HPLC)
- ✓ Expresión final de la variable: Porcentaje (%)

C. Atributos microbiológicos del comprimido

- ❖ **Definición conceptual:** Se refiere a las características relacionadas con la presencia y/o ausencia de microorganismos que afectan la eficacia, seguridad y estabilidad del comprimido. (35)

- ❖ **Indicadores:**

1. Recuento total de microorganismos aerobios

- ❖ Definición conceptual: recuento total de microorganismos que pueden crecer en condiciones aerobias en comprimidos de Glibenclamida 5 mg.
 - ✓ Naturaleza: Cuantitativo
 - ✓ Forma de medición: Directa
 - ✓ Escala de medición: Intervalo
 - ✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.

✓ Instrumento de medición: Observacional

✓ Expresión final de la variable: UFC/g

2. Recuento total de hongos filamentosos y levaduras

❖ Definición conceptual: Determinación de la cantidad de hongos filamentosos y levaduras presentes en comprimidos de Glibenclamida 5 mg.

✓ Naturaleza: Cuantitativo

✓ Forma de medición: Directa

✓ Escala de medición: Intervalo

✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.

✓ Instrumento de medición: Observacional

✓ Expresión final de la variable: UFC/g

3. Determinación de microorganismos específicos

❖ Definición conceptual: Ensayo específico para la identificación de microorganismos particulares presentes en los comprimidos que pueden causar enfermedades o el deterioro del producto.

✓ Naturaleza: Cualitativo

✓ Forma de medición: Directa

✓ Escala de medición: Nominal

✓ Procedimiento de medición: Según referencia USP 42.

✓ Instrumento de medición: Observacional

✓ Expresión final de la variable: Ausencia/g

3.3.3. Variables implicadas

3.3.3.1. Condiciones medio ambientales

Definición conceptual: Condiciones de las salas de producción donde se desarrollarán las operaciones unitarias.

Indicadores:

A. Temperatura y humedad relativa

- ❖ Definición conceptual: En las salas limpias del sector farmacéutico es fundamental que la temperatura y humedad relativa sean las óptimas para que la fabricación del producto sea controlada y los componentes no sufran ningún tipo de alteración.
 - ✓ Naturaleza: Cuantitativa
 - ✓ Forma de medición: Indirecta
 - ✓ Escala de medición: Intervalo
 - ✓ Procedimiento de medición: Según procedimiento operativo Estándar
 - ✓ Instrumento de medición: Transmisor registrador de sala clasificada
 - ✓ Expresión final de la variable: Temperatura (°C) y humedad relativa (%).

B. Presión Diferencial

- ❖ Definición conceptual: En la sala blanca la presión diferencial actúa como una barrera, ante cualquier contaminación del aire mediante sistemas de filtrado y esclusas en la sala de trabajo.
 - ✓ Naturaleza: Cuantitativa
 - ✓ Forma de medición: Indirecta
 - ✓ Escala de medición: Intervalo
 - ✓ Procedimiento de medición: Según procedimiento operativo Estándar
 - ✓ Instrumento de medición: Transmisor registrador de sala blanca
 - ✓ Expresión final de la variable: Pascal (Pa)

CUADRO N° 2 Operacionalización de Variables

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL DE LA VARIABLE
VARIABLE DEPENDIENTE atributos de calidad en la etapa de compresión de glibenclamida 5mg	Propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas.	Atributos físicos (variables de salida)	Aspecto	Cualitativa	Nominal	Observacional	Según especificación del producto
			Peso	Cuantitativa	Intervalo	Balanza	Miligramo por tableta (mg/tab)
			Diámetro	Cuantitativa	Intervalo	Vernier	Milímetro (mm)
			Dureza	Cuantitativa	Intervalo	Durómetro	Kilopondio (Kp)
			Friabilidad	Cuantitativa	Intervalo	Friabilizador	Porcentaje (%)
			Desintegración	Cuantitativa	Intervalo	Desintegrador	Tiempo (minutos)
		Atributos químicos (variables de salida)	Identificación del p.a.	Cualitativo	Patrón de referencia	HPLC	Miligramo por tableta (mg/tab)
			Valoración del p.a.	Cuantitativa	Intervalo	HPLC	Según referencia USP vigente.
			Uniformidad de contenido	Cuantitativa	Intervalo	HPLC	Según referencia USP vigente
			Disolución	Cuantitativa	Intervalo	HPLC	Según referencia USP vigente
			Impurezas	Cuantitativa	Intervalo	HPLC	Porcentaje (%)
		Atributos microbiológicos (variables de salida)	Recuento total de microorganismos aerobios	Cuantitativa	Intervalo	Observacional	UFC/g
			Recuento total de hongos filamentosos y levaduras	Cuantitativa	Intervalo	Observacional	UFC/g
			Microorganismos específicos	Cualitativa	Nominal	Observacional	Ausencia/g

Fuente: Elaboración propia

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL DE LA VARIABLE
VARIABLE INDEPENDIENTE	Aquellas variables operativas a las que pueden ser asignados valores que son usados como niveles de control y que tienen impacto directo sobre la calidad del producto.	Parámetros críticos de proceso (Variable de entrada)	Velocidad de compresión	Cuantitativa	Intervalo	Sensor de velocidad de la máquina tableteadora	Variable a definir mediante el diseño experimental
Parámetros críticos de proceso en la etapa de compresión			Fuerza de compresión	Cuantitativa	Nominal	Observacional	Número de vueltas al regulador de la fuerza de compresión.
VARIABLES IMPLICADAS	En la sala de trabajo se debe obtener bajos niveles de contaminación y por ello deben tener los parámetros ambientales estrictamente controlados.	Condiciones ambientales de sala blanca (variable de entrada)	Temperatura y Humedad Relativa	Cuantitativa	Intervalo	Transmisor registrador de sala blanca	Temperatura (°C) y humedad relativa (%).
Condiciones de sala			Presión diferencial	Cuantitativa	Intervalo	Transmisor registrador de sala blanca	Pascal (Pa)

Fuente: Elaboración propia

3.4. UNIVERSO, POBLACIÓN Y MUESTRA

3.4.1. UNIVERSO

Productos farmacéuticos sólidos orales fabricados en la planta del laboratorio farmacéutico.

3.4.2. POBLACIÓN

Comprimidos orales (tabletas) fabricados en la planta del laboratorio farmacéutico.

3.4.3. MUESTRA

Comprimidos de Glibenclamida 5 mg muestreados en la etapa de compresión.

CUADRO Nº 3 Tamaño de muestras para cada ensayo correspondiente

Glibenclamida 5 mg tabletas			
Ensayos	LOTE C	LOTE D	LOTE E
Aspecto	10	10	10
Peso	30	30	30
Diámetro	10	10	10
Dureza	20	20	20
Friabilidad	Equivalente a 6,5 g	Equivalente a 6,5 g	Equivalente a 6,5 g
Desintegración	6	6	6
Análisis fisicoquímico	80	80	80
Análisis Microbiológico	40	40	40

Fuente: Elaboración propia

3.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.5.1. Criterios de inclusión

- ❖ Lotes de glibenclamida 5 mg en etapa de transferencia o escalamiento.

3.5.2. Criterios de exclusión

- ❖ Se consideró a la etapa de tamizado y mezcla como variables fijas (basado en el análisis de riesgo).
- ❖ Lotes del producto que se realizaron en una tableteadora distinta a la prevista.
- ❖ Mezcla del producto en un equipo distinto al previsto.

3.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.6.1. TÉCNICAS

1.Revisión documentaria:

- Técnicas analíticas para el análisis fisicoquímico del producto.
- Procedimientos operativos estandarizados.
- Instructivos de uso y manejo de equipos de laboratorio.
- Protocolos de producto terminado.

2.Observación laboratorial:

- Aplicación de las técnicas analíticas, ensayos según referencia USP 42.
- Seguimiento del proceso de manufactura.

3.6.2. INSTRUMENTOS

- Formatos y registros de fabricación del producto (Guía de producción del producto y formatos de registro control de atributos de calidad “Anexo 2”)
- Software Design-Expert® Versión 11: Utilizado para aplicar el diseño de composición central “DCC” en la optimización del proceso de tableteado de comprimidos de Glibenclamida 5 mg, con el fin de terminar el espacio de diseño “DS” y de seguridad o de control.

- Formato de análisis de modo y efecto de falla (FMEA): para la identificación, análisis y control de la variabilidad de las variables de entrada que afectan a las variables de respuesta a través de herramientas de Gestión de Riesgo de Calidad “QRM” y diseño de experimentos “DoE”.

3.7. TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

- **Microsoft® Office Excel 2019.** -El procesamiento de la información se realizó utilizando planilla electrónica Microsoft® Office Excel, mediante tablas en las cuales se realizó la recopilación de los datos obtenidos.
- **Design-Expert® versión 11.** Es un software que proporciona un avance sustancial en la facilidad de uso y la potencia estadística el cual fue utilizado para el diseño de experimentos “DoE” enfocado en la optimización del proceso de tableteado.

3.8. PROCEDIMIENTO

3.8.1. Selección del diseño experimental para la optimización de la etapa de tableteado del proceso de manufactura de Glibenclamida 5 mg.

La identificación de los factores críticos (parámetros de proceso) que causan variabilidad en los atributos de calidad se determinaron a través del análisis de riesgo, específicamente mediante el método de análisis de modo y efecto de falla “AMEF”. Para lo cual se tomaron dos lotes de producción a fin estudiar el comportamiento del producto, denominados como lotes A y B.

Identificados los parámetros causantes de los efectos principales en los atributos de calidad, se evaluó un diseño para la optimización de procesos, por la cantidad de factores en estudio se seleccionó un diseño para el modelo de segundo orden, y se optó por aplicar el diseño de composición central “DCC”, considerado como el modelo más adecuado para optimizar el proceso de tableteado.

3.8.2. Identificación, análisis y control de las variables de entrada que afecten a las variables de respuesta.

A. Identificación del perfil objetivo de calidad del producto

Establece las características de calidad objetivo tanto físicas, químicas y microbiológicas del producto farmacéutico con la finalidad de asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los comprimidos de Glibenclamida 5 mg, tales atributos están delimitados por rangos numéricos basados en estándares de calidad establecidos generalmente por la USP.

CUADRO Nº 4 Perfil objetivo de calidad de Glibenclamida 5 mg

Atributos de calidad del producto objetivo		Descripción
IFA		Glibenclamida
Forma de dosificación		Tableta oral
Concentración		5 mg
Atributos físicos	Aspecto	Tabletas circulares, biconvexas, de color amarillo.
	Peso	120,3 mg/tab. - 139,7 mg/tab.
	Dureza	3 kp - 9 kp
	Friabilidad	No más de 1%
	Diámetro	7 mm +/- 1%
	Desintegración	No más de 15 minutos
Identificación de IFA		El espectro IR de la preparación de la muestra presenta máximos sólo a los mismos números de onda que corresponden a los del estándar.
Valoración		4,50 mg/tab. - 5,50 mg/tab. (90,0 % - 110%)
Uniformidad de unidades de dosificación		Valor de aceptación (AV) <L1 %; L1=15,0
Valoración		90,0 mg/5mL – 110,0 mg/5mL (90,0 % - 110,0 %)
Disolución		No menos de 70% (Q) en 45 minutos
Impurezas		No más de 5,3%
Límites microbianos		Recuento total de microorganismos aerobios: No más de 1000 UFC/g
		Recuento total de hongos filamentosos y levaduras: No más de 100 UFC/g
		Determinación de microorganismos específicos: Escherichia Coli: Ausencia/g

Fuente: Elaboración propia

B. Determinación de los atributos críticos de calidad del producto farmacéutico

Para distinguir la criticidad de los atributos de calidad se priorizó aquellas características que afecten la calidad, seguridad y eficacia del fármaco, los cuales fueron supervisados, evaluados y controlados durante su proceso de manufactura.

Se logró una comprensión mejorada del proceso y producto, dejando de lado el empirismo, pero tomándolo como punto de partida para construir la calidad del producto farmacéutico bajo fundamentos científicos trazables y confiables. La herramienta de administración de riesgos puede aplicarse a todo el ciclo de vida del producto farmacéutico para asegurar un control eficaz y centrado sobre aquellos factores y/o características que puedan lograr que el proceso no se mantenga bajo control.

C. Determinación de los atributos críticos de calidad del material de partida

La formulación se consideró un factor fijo, no habrá variación en los componentes cualitativa y cuantitativamente, el objetivo es optimizar la capacidad de producción de comprimidos de Glibenclamida 5 mg, pero se brinda un análisis panorámico del impacto de los componentes de la formulación con respecto a los atributos de calidad del producto, mediante la herramienta AMEF “Análisis de modo y efecto de falla”.

D. Determinación de los parámetros críticos de proceso

Para valorar el riesgo que ejercen los parámetros de proceso sobre los atributos de calidad se empleó la herramienta de gestión de riesgos (Análisis de modo y efecto de falla - AMEF) aplicado a cada operación. Se priorizó el efecto de estos sobre los atributos críticos de calidad. Por lo tanto, alguna de estas etapas de entrada se consideró fijas, este criterio de exclusión de evaluación al diseño de experimentos se aplicó a la etapa de mezcla y según la experiencia no se han observado desviaciones respecto al cumplimiento de los atributos de calidad, para ello se revisó dos lotes pre experimentales fabricados en el mes de febrero del 2023, por lo que la optimización directa del proceso de tableteado es factible.

3.8.3. Establecimiento del Espacio de Diseño “DS” y espacio de control de la etapa de tableteado

Determinados los atributos críticos de calidad y parámetros críticos de proceso, se optó por el “Diseño de Composición Central”, mediante el software Design-Expert®, con la finalidad de establecer el espacio de diseño el software analiza modelos matemáticos (lineal, interacción, cuadrático y cubico) según el comportamiento de los datos sugiere el más adecuado , se ejecutó en el lote C, y posteriormente se definió la región de seguridad (espacio de control) dentro de este, para delimitar los rangos de operación de los parámetros críticos de proceso; tomando como criterio de partida generar un espacio de seguridad que permita una mayor capacidad de producción de comprimidos por unidad de tiempo.

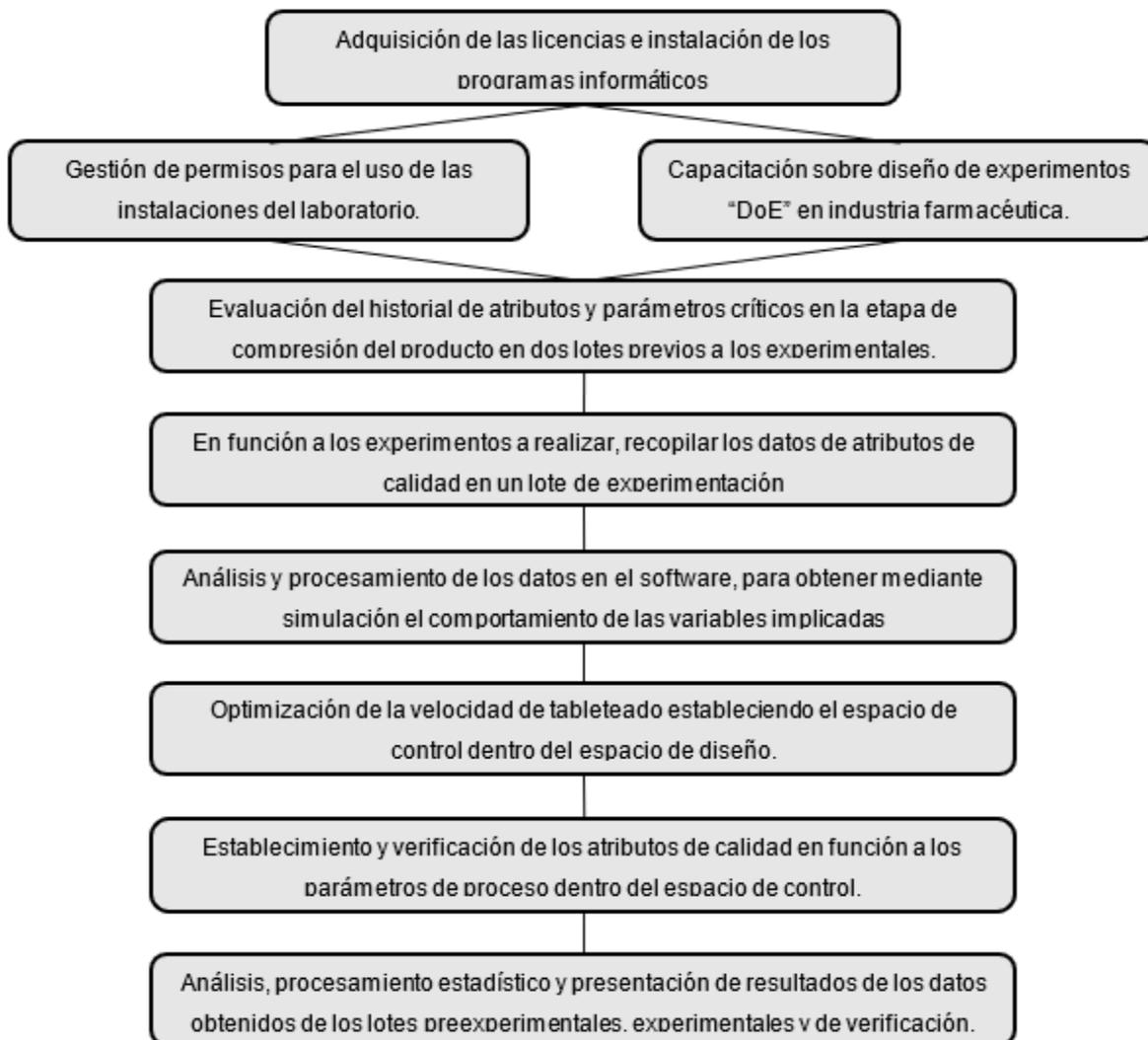
3.8.4 Implementación del enfoque de Calidad por Diseño “QbD” para optimizar la etapa de tableteado del proceso de manufactura de comprimidos de Glibenclamida 5 mg

Se delimitó los rangos de operación al interior del espacio de seguridad para los parámetros críticos de proceso (velocidad de tableteado y fuerza de compresión), así mismo se evaluó la predicción para los atributos de calidad (dureza, desintegración, friabilidad y variación de pesos) mediante el software Design Expert y la comparación de estos valores predichos en el proceso de tableteado en dos lotes de producto (D y E), estableciendo 3 niveles, siendo el nivel los valores que van a tomar los factores en estudio, para la velocidad de tableteado se operó a 18, 20 y 24 rpm y un nivel constante de fuerza de compresión (25 vueltas al regulador de dureza), la verificación se realiza con la finalidad de desafiar la predictibilidad del software Design Expert.

3.9. FLUJOGRAMA DE LA INVESTIGACIÓN

Para el desarrollo de la investigación se realizó capacitación en el uso del software Design-Expert®, para comprender el proceso de compresión se revisó el historial de fabricación de lotes de Glibenclamida 5 mg. Se analizó los atributos críticos y parámetros del proceso, se ejecutó el experimento recomendado por el software Design-Expert® en un lote industrial, posteriormente se analizó el comportamiento de las variables, se estableció un rango de trabajo y finalmente se verificó en dos lotes industriales.

Flujograma 1: Secuencia general de la investigación



Fuente: Elaboración propia

Para la implementación de calidad por diseño (QbD) en el proceso de tableteo de glibenclamida se identificó las variables según el perfil objetivo del producto, se analizó los atributos críticos de calidad del producto y los materiales de entrada, se eligió el diseño experimental más adecuado para el proceso donde se estableció las corridas experimentales en el software Design-Expert® con los resultados se optimizó los parámetros de proceso de tableteo de glibenclamida 5 mg.

Flujograma 2: Implementación de calidad por diseño (QbD)



Fuente: Elaboración propia

3.10. Procedimiento para evaluación de atributos físicos en el proceso de compresión

3.10.1. Descripción organoléptica de las tabletas

Se tomaron 10 tabletas de cada lote en evaluación y se realizó una observación visual y táctil de las características de las tabletas evaluando el aspecto, forma, color, olor según las especificaciones propias del producto.

3.10.2. Determinación del peso promedio de las tabletas

Se tomaron aleatoriamente 30 tabletas del lote en evaluación en función a los experimentos a realizar, las cuales haciendo uso de una balanza analítica de precisión se registró el peso individual, y de los datos obtenidos se halló un promedio aritmético, valor máximo, valor mínimo y su respectiva desviación estándar relativa (DSR).

3.10.3. Determinación del diámetro de las tabletas

Se tomaron aleatoriamente 10 tabletas de cada lote en evaluación, se utilizó como instrumento de medición el vernier, se registró en espesor individual de las tabletas.

3.10.4. Determinación de la dureza de las tabletas

Se tomaron aleatoriamente 20 tabletas de cada lote en evaluación, las cuales haciendo uso de un durómetro se tomó medida de la dureza de cada tableta.

3.10.5. Determinación de la friabilidad de las tabletas

Se realizó según USP 42

Se tomó una muestra representativa retirando el excedente de polvo se pesó el equivalente a 6,5 g para cada lote en evaluación, se colocó la muestra dentro del compartimento del friabilizador y se programó el equipo a una rotación de 25 rpm x 4

minutos. Transcurrido el tiempo se retiraron las tabletas del compartimento retirando el polvo libre y observando que las tabletas no estén agrietadas o laminadas.

La friabilidad se expresa como la pérdida de masa y se calcula como porcentaje de pérdida de la masa inicial, según la siguiente fórmula:

$$\%f = \frac{\text{peso inicial} - \text{peso final}}{\text{peso inicial}} \times 100$$

Criterio de aceptación: Máximo 1% (pérdida de masa de las tabletas sometidas al ensayo)

3.10.6. Determinación de la desintegración de las tabletas

Se realizó según USP 42

Condiciones de desintegración

- Aparato: Montaje de canastilla-gradilla
- Medio de desintegración: Agua purificada
- Volumen: 900 mL
- Frecuencia de sumergimiento: 29 a 32 ciclos por minuto
- Temperatura: 37°C ± 2°C
- Muestra: 6 tabletas para cada lote en evaluación

PROCEDIMIENTO:

Se programó el equipo a una temperatura de 37°C y frecuencia de 30 ciclos, cuando el agua purificada alcanzó la temperatura óptima para el ensayo se colocó una tableta en cada uno de los seis tubos del equipo desintegrador, se puso en funcionamiento la frecuencia de sumergido midiendo el tiempo que demoran las tabletas en desintegrarse completamente en el medio.

3.10.7. Procedimiento para evaluación de la velocidad y fuerza de compresión en el proceso de tableteado

3.10.7.1. Determinación de la velocidad de compresión

Durante el montaje de máquina tableteadora se verificó el correcto funcionamiento de los sensores de la torreta de la máquina tableteadora, en el sistema PLC se programó la velocidad de la torreta según las velocidades de los experimentos establecidos. Se verificó y registró el cumplimiento de estos.

3.10.7.2. Determinación de la fuerza de compresión

Durante el montaje de la máquina tableteadora se realizó una evaluación del sistema mecánico de compresión, al carecer de un instrumento para medir directamente la fuerza de compresión, el sistema de graduación utilizado fue el número de vueltas del regulador de dureza basado en el conocimiento del producto y proceso.

3.11. Procedimiento para evaluación de atributos químicos y microbiológicos en el proceso de compresión

Se solicitó acceso a la zona de archivamiento del área de control de calidad y área de microbiología, donde se realizó una revisión documentaria de los protocolos de análisis fisicoquímicos, resultados de análisis microbiológico y reportes emitidos por el departamento de control de calidad.

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS, DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1. ESTABLECIMIENTO DEL ESPACIO DE CONOCIMIENTO

Tabla Nº 1 VARIABLES DE LA FASE DE MEZCLA DE LOTES PREEXPERIMENTALES DE GLIBENCLAMIDA 5 mg DE FEBRERO 2023.

Atributo	Especificación	Resultados obtenidos			
		Lote A	Lote B		
Aspecto	Polvo de color amarillo, libre de partículas extrañas	Conforme	Conforme		
Pérdida por secado	No más de 2,5 %	1,16%	1,27%		
Densidad Aparente	Antes de compactar: mínimo 0,400g/mL	0,510 g/mL	0,518 g/mL		
	Después de compactar: mínimo 0,500 g/MI	0,637 g/mL	0,648 g/mL		
Según especificación USP 42:					
Índice de compresibilidad y Hausner	≤ 10	Excelente	1,00-1,11	20 / 1,25 (Fluidez adecuada)	20 / 1,25 (Fluidez adecuada)
	11-15	Buena	1,12-1,18		
	16-20	Adecuada	1,19-1,25		
	21-25	Aceptable	1,26-1,34		
	26-31	Pobre	1,35-1,45		
	32-37	Muy Pobre	1,46-1,59		
>38	Extremadamente pobre	>1,60			

Fuente: Elaboración propia

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

La Tabla N°1 muestra los resultados obtenidos de atributos de la fase de mezcla de los lotes previos a la experimentación. Los resultados cumplen con las características y especificaciones propias del proceso de mezcla de tabletas de GLIBENCLAMIDA 5 mg.

Al analizar la fase de mezcla de GLIBENCLAMIDA 5 mg, nos proporciona información crucial sobre sus propiedades físicas y su comportamiento bajo diferentes condiciones para las etapas posteriores como son tableteado y acondicionado. Para el primer lote se obtuvo una humedad de 1,16 % y para el segundo lote de 1,27 %; una cantidad adecuada de humedad puede mejorar la fluidez de la mezcla, lo que facilitará el proceso de tableteado, como se describe en “Tecnología farmacéutica: diseño y preparación de formulaciones” (L. Gallo 2019). (45) Por el contrario, si es demasiado seca puede resultar en una comprensión deficiente y en la formación de tabletas quebradizas, mientras que una mezcla excesivamente húmeda puede provocar problemas de adherencia, desgaste de los equipos y consecuentemente afectar la estabilidad de las tabletas degradando el activo o favoreciendo la proliferación de microorganismos, según menciona R. Salazar en su libro “Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos”. (44)

Para la densidad aparente en el primer lote se obtuvo que antes de compactar es de 0,510 g/mL y después de compactar es de 0,637 g/mL, en el segundo lote se obtuvo que antes de compactar es de 0,518 g/mL y después de compactar es de 0,648 g/mL, estos valores nos proporciona información del grado de compresibilidad de la mezcla en la etapa de tableteado.

El índice de compresibilidad y de Hausner es de 20 y 1,25 respectivamente, para ambos lotes, el cual proporciona información sobre la fluidez de la mezcla, en este caso, ambos lotes presentan propiedades de flujo clasificadas en el nivel adecuado según la USP 42. Lo cual está en línea con los resultados obtenidos por A. López y colaboradores en el “Diseño y desarrollo de un sistema de entrega de fármaco autoemulsificable líquido de ibuprofeno incorporado por el método de adsorción por portador en una forma farmacéutica sólida”, donde el resultado obtenido de la muestra fue de 1,2149, este valor indica que el polvo obtenido tiene una excelente capacidad de flujo y poca tendencia al apelmazamiento. (46).

Tabla Nº 2 VARIABLES DE LOS LOTES PREEXPERIMENTALES DE COMPRIMIDOS DE GLIBENCLAMIDA 5 mg

Variable	Descripción	Especificación	Resultados obtenidos	
			Lote A	Lote B
Parámetro	Velocidad de tableteado	10 rpm - 40 rpm	22 rpm	20 rpm
Atributos	Aspecto	Tabletas circulares, biconvexas, de color amarillo.	Conforme	Conforme
	Peso	120,3 mg/tab. - 139,7 mg/tab.	129,1 mg/tab.	131,4 mg/tab.
	Dureza	3 kp - 9 kp	6,86 kp	7,21 kp
	Friabilidad	No más de 1%	0,12 %	0,089 %
	Diámetro	7 mm +/- 1%	7,06 mm	7,05 mm
	Desintegración	No más de 15 minutos	2 min 45 s	3 min 10 s
	Identificación de IFA	El espectro IR de la preparación de la muestra presenta máximos sólo a los mismos números de onda que corresponden a los del estándar.	Conforme	Conforme
	Valoración	4,50 mg/tab. - 5,50 mg/tab. (90,0 % - 110%)	4,99 mg/tab.	5,08 mg/tab.
	Uniformidad de unidades de dosificación	Valor de aceptación (AV) <L1 %; L1=15,0	2,7 %	4,1 %
	Valoración	90,0 mg/5mL – 110,0 mg/5 mL (90,0 % - 110,0 %)	99,8 %	101,6 %
	Disolución	No menos de 70% (Q) en 45 minutos	99 %	99 %
	Impurezas	No más de 5,3%	menos de 5,3%	menos de 5,3%
	Límites microbianos	Recuento total de microorganismos aerobios: No más de 1000 UFC/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g
Recuento total de hongos filamentosos y levaduras: No más de 100 UFC/g		Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	
Determinación de microorganismos específicos: Escherichia Coli: Ausencia/g		Ausencia/g	Ausencia/g	

Fuente: Elaboración propia

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

La Tabla N°2 muestra la relación entre la velocidad de tableado y los resultados obtenidos en los atributos físicos, químicos y microbiológicos, de los lotes previos a la experimentación. Los resultados recopilados fueron de utilidad para establecer parte del espacio de conocimiento, es decir, delimitar los rangos de operación para las corridas experimentales en la etapa de compresión. Se evidenció que se cumplen con las características del perfil objetivo de calidad del producto. La USP establece que las formas farmacéuticas sólidas de administración oral deben ser reconocibles mediante características propias que permitan su fácil identificación y cumplir con los estándares de las especificaciones emitidas por los fabricantes los cuales deben ejecutar pruebas, ensayos organolépticos, análisis fisicoquímicos y microbiológicos en cada operación unitaria antes de su comercialización.

4.2. ESTABLECIMIENTO DE LA MATRIZ EXPERIMENTAL

Tabla N° 3 MATRIZ DE DISEÑO EXPERIMENTAL

Std	Run	Factor 1	Factor 2	Respuesta 1	Respuesta 2	Respuesta 3	Respuesta 4
		A: Velocidad de tableado	B: Número de vueltas	Dureza	Desintegración	Friabilidad	Pesos
		Rpm	vueltas	Kp	minutos	%	%
1	6	12	24	3,8	2,74	0,202	1,6445
2	1	28	24	3,5	2,38	0,193	3,51657
3	2	12	26	8,5	3,82	0,101	2,72175
4	4	28	26	8,8	3,97	0,084	3,12066
5	8	8,68629	25	6,8	3,28	0,149	1,67277
6	9	31,3137	25	7,7	3,84	0,112	3,78085
7	11	20	23,5858	3,2	2,45	0,228	1,6064
8	3	20	26,4142	9,1	4,34	0,061	2,08486
9	13	20	25	6,3	3,36	0,157	1,57034
10	5	20	25	6,7	3,51	0,158	1,02476
11	12	20	25	6,7	3,43	0,144	1,83712
12	7	20	25	6,9	3,4	0,133	1,70224
13	10	20	25	6,4	3,25	0,176	1,42315

Fuente: Design-Expert®

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

La Tabla N°3 muestra los resultados de las interacciones entre las variables de entrada (parámetros de proceso) y su efecto en las variables de respuesta (dureza, desintegración, friabilidad y variación de pesos), los rangos de trabajo establecidos han sido obtenidos de la revisión de los lotes pre experimentales A y B, la experiencia del operador y el conocimiento del proceso empírico. Según H. Pulido, menciona que la metodología de superficie respuesta es una táctica experimental y analítica que permite hallar las condiciones de trabajo adecuadas para garantizar el cumplimiento de los atributos de calidad. (21)

Los resultados obtenidos para cada atributo descrito en la tabla N°3 se describen en las tablas N°4, 5, 6 y 7.

Para efectos de la interpretación de resultados el factor A será considerado como velocidad de tableteo y el factor B como número de vueltas al regulador de dureza.

Tabla N° 4 RESPUESTA 1: DUREZA DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA 5 mg

Factor A (rpm)	8,6863	12	12	20	20	20	20	20	20	20	28	28	31,314
Factor B (vueltas)	25	24	26	23,586	25	25	25	25	25	26,414	24	26	25
Muestra	kp	kp	kp	kp	kp	kp	kp	kp	kp	kp	kp	kp	kp
1	6,7	3,6	7	3	6,4	8,5	6,6	6,7	7,9	8,7	2,7	8,2	7,1
2	6,8	4,5	8,4	3,3	7,3	7,6	5,8	5,9	7,6	9	3,9	8,7	7,8
3	7	3,9	8,9	3,1	6,2	7,1	6,4	7	7,1	8,4	4,1	8,8	7,2
4	6,1	3,7	8,2	2,9	7,1	5,9	6,4	6,1	6,9	9,5	3,5	8,5	6,5
5	8,1	4	7,9	3,3	6,8	6,5	6,1	7,1	6,5	8,7	4	9	8,2
6	8,2	2,4	8,6	3,2	6,5	5,8	6,7	7,2	7,8	7,4	3,1	9,7	7,6
7	7,8	4,3	9,2	3,8	5,6	7	7,7	7,8	5,2	9,5	3,7	8,3	9,7
8	8	4,8	8,7	3,1	5,9	6,8	6,1	7,7	6,8	9,1	2,8	9,1	8,3
9	5,6	4,6	8,1	3,2	5,7	6,3	7,4	6,7	7,3	9,8	3	8,1	10,1
10	6,4	5	7,8	3	5,6	6	5,7	6,4	7	9,8	3,5	8,9	6,5
11	6,8	3,7	8,8	4,3	7,2	6,9	7,3	6,8	6,9	9,3	3,8	8,3	6,4
12	6,9	3,3	7,9	3,8	6,2	5,9	7	6,9	7,2	9,7	2,9	8,5	7,9
13	7,1	2,7	9	3,7	5,8	5	6,9	7,1	6,2	8,9	3,6	9	7,8
14	7	3,7	8,6	3,2	6,2	6,2	6,9	7	7,6	8,8	3,8	7,7	5,6
15	6,3	3,6	8,9	3,6	5,9	6,1	6,1	5,8	6,8	9,4	3,4	9,3	7,4
16	6,7	3,9	8,7	2,8	6,4	5,9	7,4	6,7	7,9	9,5	3,2	8,5	7,1
17	5,8	3	9,3	3,4	6,9	5,9	6,8	5,2	6,4	8,4	2,8	9,4	11,1
18	5,2	3,4	8,6	2,7	6,4	5,9	6,9	6,4	6,5	8,8	3,5	9,2	7,3
19	7,1	3,8	8,3	3	6,6	6,2	6,5	6,7	6,2	8,7	3,8	10,1	7,7
20	6,9	3,1	8,7	2,4	6,1	5,5	6,8	5,8	6,5	9,6	4,1	8,1	6,8
Mínimo	5,2	2,4	7	2,4	5,6	5	5,7	5,2	5,2	7,4	2,7	7,7	5,6
Máximo	8,2	5	9,3	4,3	7,3	8,5	7,7	7,8	7,9	9,8	4,1	10,1	11,1
Promedio	6,8	3,8	8,5	3,2	6,3	6,4	6,7	6,7	6,9	9,1	3,5	8,8	7,7
DE	0,8	0,67	0,55	0,44	0,52	0,79	0,55	0,65	0,68	0,6	0,45	0,6	1,32

Fuente: Elaboración propia

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

La Tabla N°4 muestra los resultados obtenidos de las durezas individuales de las muestras extraídas del lote de experimentación. Se observa que a una velocidad de 20 rpm y 26,4142 vueltas de fuerza de compresión se tiene una dureza de 9,1 Kp como valor promedio máximo, y a una velocidad de 20 rpm y 23,5858 vueltas se tiene una dureza de 3,2 Kp como valor promedio mínimo.

En el estudio del efecto de la fuerza compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de Furosemida realizado por J. Fonseca, menciona que el aumento de la fuerza de compresión tiene efecto directamente proporcional a la dureza. (49) Por lo tanto, la disminución de la fuerza de compresión se traduce también en la disminución de este atributo.

La dureza de las tabletas debe garantizar la resistencia de las tabletas ante el estrés mecánico durante la manipulación, almacenamiento, transporte y administración. A su vez se relaciona directamente con la capacidad de desintegración y disolución, por ello un exceso o defecto de dureza puede afectar negativamente estas propiedades.

Tabla N° 5 RESPUESTA 2: DESINTEGRACIÓN DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA 5 mg

Factor A (rpm)	8,68629	12	12	20	20	20	20	20	20	20	28	28	31,3137
Factor B (vueltas)	25	24	26	23,5858	25	25	25	25	25	26,4142	24	26	25
Valor	3,28	2,74	3,82	2,45	3,25	3,36	3,40	3,43	3,51	4,34	2,38	3,97	3,84
Valor (min:s)	03:17	02:44	03:49	02:27	03:15	03:21	03:24	03:26	03:31	04:20	02:23	03:58	03:50

Fuente: Elaboración propia

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

La Tabla N° 4 muestra el registro de los tiempos de desintegración de las muestras tomadas en los diferentes experimentos realizados. Como valor mínimo se obtuvo un tiempo de 02 min 23 s a una velocidad de 28 rpm y 24 vueltas de fuerza de compresión, y un valor máximo de 04 min 20 s a una velocidad de 20 rpm y 26,4142 del regulador de dureza, por otro lado, las réplicas del punto central de 20 rpm y 25 vueltas del regulador de dureza presentaron tiempos de desintegración con poca variación.

Al incrementar la fuerza compresión el punzón se introduce más en la matriz, lo que conlleva a desplazar mayor cantidad de aire reduciendo así el espacio entre partículas en la tableta, ocasionando que el agua penetre con mayor dificultad y el tiempo de desintegración se incremente. J. Fonseca (49)

Así como V. Kumar en su estudio de Utilización de la metodología de superficie de respuesta para modelar y optimizar el proceso de compresión de tabletas, presenta una ecuación de segundo grado (Tiempo de desintegración (sec) = 1835.33 - 66.1165X1 + 41.7678X2 + 67.4797X3+ 17.9907X4 + 0.531787X1(2) - 30.8213X2(2) -1.86904X3(2) - 0.218476X4(2) + 1.15000X1X2- 0.483333X1X3 - 0.128571X1X4 + 5.50000X2X3+ 0.285714X2X4 - 0.190476X3X4)), donde el factor lineal X3 (fuerza de compresión) evidencia que su incremento provoca el aumento del tiempo de desintegración.(50)

Por lo tanto, no hay impacto significativo de la interacción de los factores A y B, debido a que la especificación establecida para este atributo es de no mayor a 15 minutos.

La prueba de desintegración es fundamental para garantizar que las tabletas se desintegran adecuadamente en el tracto gastrointestinal y que el principio activo se libere para su absorción. Esto es crucial para la eficacia y la seguridad de los medicamentos.

Tabla Nº 6 RESPUESTA 3: FRIABILIDAD DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA 5 mg

Factor A (rpm)	8,68629	12	12	20	20	20	20	20	20	20	28	28	31,3137
Factor B (vueltas)	25	24	26	23,5858	25	25	25	25	25	26,4142	24	26	25
Peso inicial (g)	6,53	6,526	6,529	6,508	6,518	6,525	6,52	6,504	6,513	6,538	6,515	6,508	6,521
Peso final (g)	6,52	6,513	6,522	6,494	6,508	6,513	6,511	6,494	6,504	6,534	6,502	6,503	6,514
Friabilidad (%)	0,149%	0,202%	0,101%	0,228%	0,157%	0,176%	0,144%	0,158%	0,133%	0,061%	0,193%	0,084%	0,112%

Fuente: Elaboración propia

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

La Tabla Nº6 muestra el cálculo del porcentaje de friabilidad, la corrida que presentó menor desgaste fue a 20 rpm y 26,4142 vueltas con un 0,061% de friabilidad, en comparación a la que tuvo mayor desgaste de 0,228% a una velocidad de 20 rpm y 23,5858 vueltas.

Según las corridas experimentales, no hay un impacto significativo de la interacción de los factores A y B sobre la friabilidad de las tabletas, ya que se cumple con la especificación de no

más de 1 %. Siendo resultados similares a los de M. Montenegro (Pág. 101)(51) que indica que al disminuir la fuerza de compresión se genera un incremento gradual del desgaste del comprimido.

El objetivo principal de la prueba de friabilidad es determinar la pérdida de masa de las tabletas por desgaste o abrasión cuando están sujetas a condiciones similares a las del transporte y manipulación normales.

Tabla N° 7 RESPUESTA 4: PESO DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA 5 mg

Factor A (rpm)	8,68629	12	12	20	20	20	20	20	20	20	28	28	31,3137
Factor B (vueltas)	25	24	26	23,5858	25	25	25	25	25	26,4142	24	26	25
Muestra	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
1	131	132	124	131	133	130	129	129	134	133	127	135	127
2	130	132	130	133	129	131	134	130	129	126	128	135	124
3	130	130	124	130	129	131	132	131	132	131	120	123	132
4	127	127	133	133	130	133	130	132	127	132	139	129	134
5	132	128	124	132	127	132	131	130	131	126	133	125	126
6	129	127	129	131	133	129	133	129	133	129	122	134	136
7	128	127	132	133	132	131	134	131	128	126	125	135	140
8	128	128	133	127	132	128	127	128	128	126	128	131	137
9	125	125	126	129	131	133	131	129	130	131	124	123	126
10	130	129	128	127	129	131	131	129	127	131	135	127	129
11	129	132	125	127	132	130	128	130	130	132	135	132	136
12	131	129	131	133	130	128	133	131	133	132	136	130	126
13	124	130	132	129	132	130	127	131	130	127	138	128	128
14	126	130	128	133	128	132	132	130	129	130	134	131	133
15	131	130	128	127	131	130	127	127	131	133	134	133	136
16	129	128	124	127	130	128	129	129	129	134	129	123	140
17	130	128	132	128	130	128	128	130	129	129	130	130	135
18	131	128	125	129	133	133	130	127	127	131	128	129	124
19	131	129	133	129	127	127	134	128	133	132	129	131	139
20	130	131	128	129	128	128	134	127	128	131	135	125	129
21	128	132	126	128	127	130	133	129	130	135	131	123	138
22	131	125	126	128	129	129	131	128	129	133	128	124	127
23	127	126	133	131	129	131	128	129	128	129	128	125	135
24	132	127	133	128	128	127	129	131	127	129	133	128	131
25	130	126	136	129	129	131	134	128	131	127	136	134	130
26	131	125	134	130	127	133	128	129	128	133	131	128	129
27	126	130	128	130	126	132	130	129	131	126	128	133	135
28	127	128	129	128	130	128	130	129	129	128	128	126	126
29	126	129	131	129	132	129	132	131	135	133	133	134	135
30	129	127	127	127	128	131	134	130	132	129	132	129	127
Mínimo	124	125	124	127	126	127	127	127	127	126	120	123	124
Máximo	132	132	136	133	133	133	134	132	135	135	139	135	140
Promedio	129	128,5	129,1	129,5	129,7	130,1	130,8	129,4	129,9	130,1	130,6	129,1	131,7
DER	1,67%	1,64%	2,72%	1,61%	1,57%	1,42%	1,84%	1,03%	1,70%	2,09%	3,52%	3,12%	3,78%

Fuente: Elaboración propia

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

La Tabla N°7 muestra los resultados obtenidos de los pesos individuales de las muestras extraídas durante la experimentación. Se identificó un peso promedio máximo de 131,7 mg para una velocidad de 31 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión, un peso promedio mínimo de 128,5 mg para una velocidad de 12 rpm y 24 vueltas de fuerza de compresión, a velocidades de 20 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión la variación de pesos promedio es mínima. Se obtuvo valores de DER de 3,781% a velocidad de 31,3137 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión como valor máximo y una DER mínima de 1,025% a velocidad de 20 rpm y 25 vueltas.

Analizando los resultados obtenidos podemos indicar que la velocidad de la tableteadora influye en la variación de pesos unitarios de las tabletas, durante la recolección de datos se observó que la tableteadora al tener un sistema de alimentación de polvo por gravedad ocasiona que al aumentar la velocidad de la tableteadora la distribución del polvo en los distribuidores no es continúa ocasionando que el llenado de las matrices no sea homogéneo. Por lo contrario, al disminuir la velocidad de la máquina tableteadora la alimentación de polvo en los distribuidores es excesiva, aunque la alimentación de las matrices es más uniforme.

F. Lassa sostiene que la velocidad de tableteo afecta al llenado homogéneo de las matrices, por lo tanto, tiene impacto directo en la variación de pesos del comprimido, teniendo subsecuentemente influencia indirecta en los atributos de dureza y disolución. (10)

La relación entre la velocidad de una tableteadora y el peso de las tabletas es una variable crítica en la fase de tableteo, siendo un factor importante en la correcta dosificación del principio activo en la forma farmacéutica. Dentro de la optimización del proceso de tableteo una velocidad más alta puede aumentar la eficiencia de producción, pero podría requerir una mayor atención para mantener la uniformidad del peso. Por otro lado, una velocidad más baja puede mejorar la uniformidad del peso, pero a costa de una producción más lenta. El control de proceso y la validación son esenciales para garantizar la calidad del producto final.

4.3. ESTABLECIMIENTO DEL ESPACIO DE DISEÑO “DS”

Para establecer el espacio de diseño se analizó el impacto de los factores en estudio sobre cada una de las respuestas:

Tabla N° 8 RESUMEN DE AJUSTE DE RESPUESTA 1 “DUREZA”

Especificación	<0,05	>0,05	>0,7	AdjR ² - PredR ² <0,2	
Fuente	Valor p secuencial	Falta de ajuste valor p	R ² Ajustado	R ² Predicho	
Lineal	<0,0001	0,1152	0,9516	0,9205	Sugerida
2FI	0,5066	0,0974	0,9489	0,8999	
Cuadrático	0,3166	0,0881	0,9527	0,8383	
Cúbico	0,0881		0,9813		Alias

Fuente: Design-Expert®

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

El modelo matemático se considera en función del número de pruebas que se ajusta a los datos recopilados en los experimentos, el modelo sugerido por el software es el lineal debido a:

- El modelo cúbico genera confusión, por lo tanto, este modelo se descarta.
- El menor valor nivel de significancia ($p < 0,05$) para los modelos matemáticos está dado por el modelo lineal, mientras que los modelos de interacción y cuadrático no cumplen con este criterio.
- Los tres modelos tienen el valor de Falta de ajuste $> 0,05$, por lo tanto, ninguno de ellos presenta falta de ajuste.
- El coeficiente de determinación ajustado ($AdjR^2 > 0,7$) se cumple para los cuatro modelos.
- El coeficiente de determinación predicho ($AdjR^2 - PredR^2 < 0,2$) se cumple para los tres modelos (lineal, 2FI y cuadrático).

Evaluando las pruebas solo el modelo lineal cumple con la mayoría de las pruebas, es decir, es el modelo que describe mejor el comportamiento de los datos. Para evaluar el análisis de varianza (ANOVA) de los factores que tienen mayor influencia en la respuesta de dureza se traducen en la siguiente tabla:

Tabla N° 9 ANOVA PARA MODELO LINEAL DE RESPUESTA DUREZA

Fuente	Suma de cuadrados	df	Significancia cuadrática	valor F	valor P	
Modelo	6730,27	2	3365,13	118,86	< 0,0001	Significativo
A-Velocidad de tableteado	60,60	1	60,60	2,14	0,1741	
B-Número de vueltas	6669,66	1	6669,66	235,58	< 0,0001	
Residual	283,11	10	28,31			
Falta de ajuste	239,41	6	39,90	3,65	0,1152	No significativo
Error puro	43,70	4	10,93			
Cor Total	7013,38	12				

Fuente: Design-Expert®

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

El valor F del modelo de 118,86 implica que el modelo es significativo. Solo hay un 0,01% de posibilidades de que se produzca un valor F tan grande debido al ruido.

Los valores p inferiores a 0,05 indican que los términos del modelo son significativos. En este caso, B es un factor significativo que influye en la dureza de los comprimidos. Los valores superiores a 0,05 indican que el factor B no es significativo.

El valor F de Falta de ajuste de 3,65 implica que la falta de ajuste no es significativa en relación con el error puro. Además, hay un 11,52% de posibilidades de que se produzca una falta de ajuste con un valor F tan grande debido al ruido. La falta de ajuste no significativa es buena, el modelo es el adecuado.

Para validar el ANOVA se debe cumplir los siguientes supuestos:

1. Normalidad

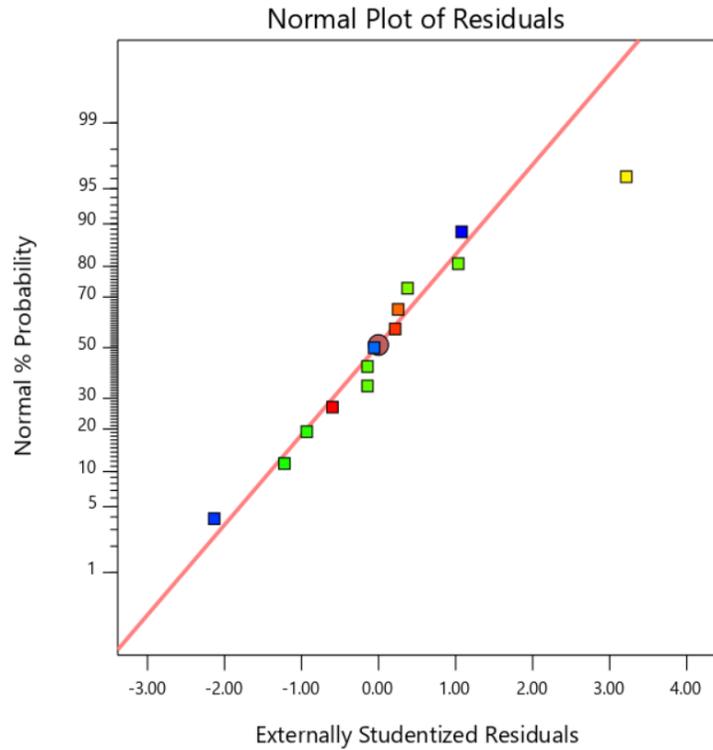
GRÁFICO N°1 Normalidad de dureza

Design-Expert® Software

(Dureza)^{2.01}

Color points by value of
(Dureza)^{2.01}:

10.360  84.659



Fuente: Design-Expert®

Los datos se ajustan al modelo de principio de normalidad, debido a que los valores se acercan a la línea diagonal.

2. Homocedasticidad

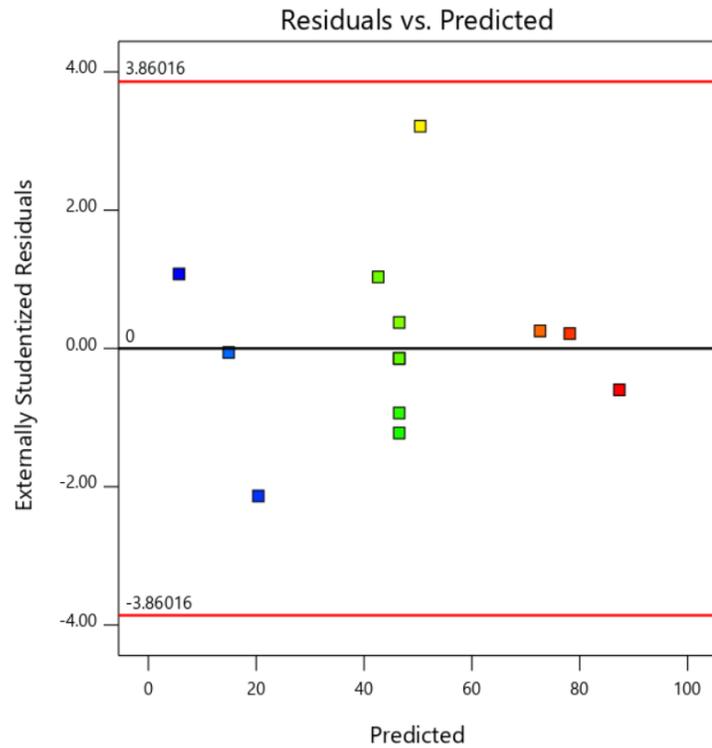
GRÁFICO N°2 Homocedasticidad de dureza

Design-Expert® Software

(Dureza)^2.01

Color points by value of
(Dureza)^2.01:

10.360  84.659



Fuente: Design-Expert®

Se cumple con el supuesto, ya que la dispersión de datos es aleatoria, los residuos están por encima y debajo de la línea central, no existen patrones y existen datos atípicos (puntos fuera de los límites).

3. Independencia

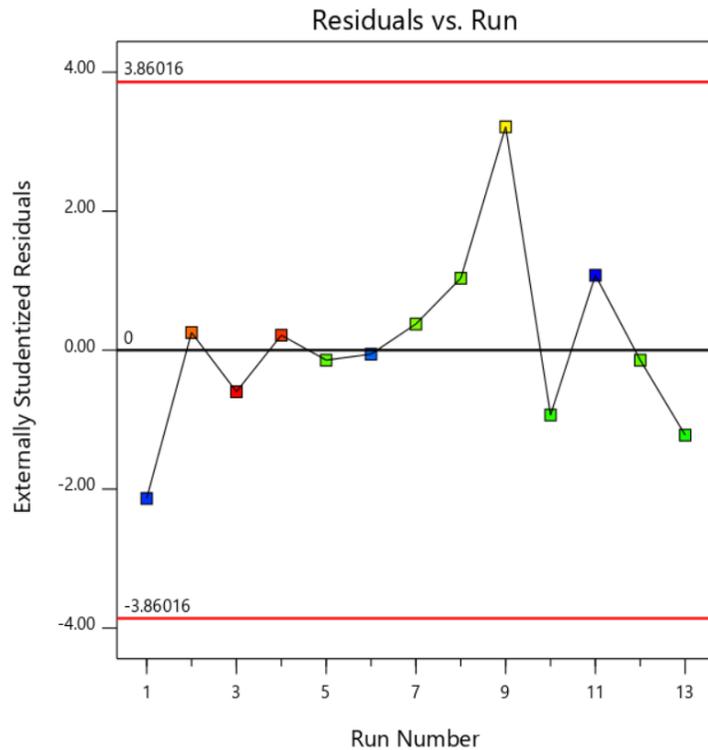
GRÁFICO N° 3: Independencia de dureza

Design-Expert® Software

(Dureza)^{2.01}

Color points by value of
(Dureza)^{2.01}:

10.360  84.659



Fuente: Design-Expert®

Se cumple con el supuesto, debido a que la dispersión aleatoria, residuos por encima y debajo de la línea central, no existen datos atípicos (puntos fuera de los límites) y se observan tendencias (ascendentes, descendentes) que indican dependencia de las variables con el tiempo.

La ecuación proporcionada por el modelo para el atributo dureza es:

$$\text{Dureza} = 46,53 + 2,75A + 28,87B$$

A=Velocidad de tableteado

B=Número de vueltas del regulador de dureza

Es decir, el impacto de los parámetros sobre el atributo dureza está dada por la magnitud de los coeficientes, en este caso existe una relación directa y significativa entre el

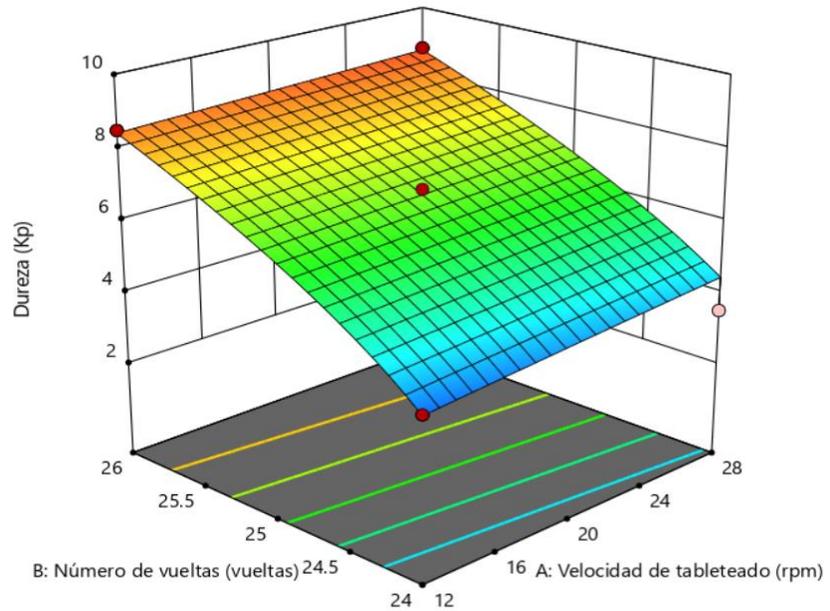
aumento del número de vueltas del regulador de dureza respecto a la dureza, siendo representada en una gráfica 3D de la siguiente manera:

GRÁFICO N° 4: Dureza en superficie 3D

Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual
Original Scale

Dureza (Kp)
● Design points above predicted value
○ Design points below predicted value
3.2  9.1

X1 = A: Velocidad de tableado
X2 = B: Número de vueltas



Fuente: Design-Expert®

Tabla N° 10: RESUMEN DE AJUSTE DE RESPUESTA 2 “DESINTEGRACIÓN”

Especificación	<0,05	>0,05	>0,7	AdjR ² - PredR ² <0,2	
	Valor p secuencial	Falta de ajuste valor p	R ² Ajustado	R ² Predicho	
Lineal	< 0,0001	0,0626	0,8958	0,8187	Sugerida
2FI	0,2374	0,0644	0,9017	0,7523	
Cuadrático	0,9272	0,0315	0,8763	0,5400	
Cúbico	0,0315		0,9713		Alias

Fuente: Design-Expert®

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

El modelo sugerido por el software es el modelo lineal, debido a que el modelo cumple con el mayor número de pruebas que se ajustan acorde a la distribución de los datos.

- a) El modelo cúbico genera confusión, por lo tanto, este modelo se descarta.
- b) El menor valor nivel de significancia ($p < 0,05$) para los modelos matemáticos está dada por el modelo lineal, mientras que los modelos de interacción y cuadrático no cumplen con este criterio.
- c) El modelo lineal y de interacción cumplen el valor de Falta de ajuste $> 0,05$; ninguno de ellos presenta falta de ajuste. Pero, el modelo cuadrático no cumple este criterio.
- d) El coeficiente de determinación ajustado ($AdjR^2 > 0,7$) se cumple para los cuatro modelos.
- e) El coeficiente de determinación predicho ($AdjR^2 - PredR^2 < 0,2$) se cumplen solo para el modelo lineal y de interacción.

Evaluando las pruebas solo el modelo lineal cumple con la mayoría de las pruebas, es decir, es el modelo que describe mejor el comportamiento de los datos. Para evaluar el análisis de varianza (ANOVA) de los factores que tienen mayor influencia en la respuesta de desintegración se traducen en la siguiente tabla:

Tabla N° 11: ANOVA PARA MODELO LINEAL DE RESPUESTA DESINTEGRACIÓN

Fuente	Suma de cuadrados	df	Significancia cuadrática	Valor F	Valor p	
Modelo	138,70	2	69,35	52,56	< 0,0001	Significativo
A-Velocidad de tableteado	2,64	1	2,64	2,00	0,1875	
B-Número de vueltas	136,06	1	136,06	103,12	< 0,0001	
Residual	13,19	10	1,32			
Falta de ajuste	11,74	6	1,96	5,38	0,0626	No significativo
Error puro	1,45	4	0,3637			
Cor Total	151,90	12				

Fuente: Design-Expert®

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

El valor F del modelo de 52,56 implica que el modelo es significativo. Solo hay un 0,01% de posibilidades de que se produzca un valor F tan grande debido al ruido.

Los valores p inferiores a 0,05 indican que solo el factor B es el significativo. Los valores superiores a 0,05 indican que los factores del modelo no son significativos. En este caso, el factor A no es significativo respecto a la respuesta de desintegración

El valor F de Falta de ajuste de 5,38 implica que hay un 6,26% de posibilidades de que se produzca un valor F de falta de ajuste tan grande debido al ruido. La falta de ajuste es mala, queremos que el modelo se ajuste. Esta probabilidad relativamente baja (<10%) es preocupante.

Para validar el ANOVA se debe cumplir los siguientes supuestos:

1. Normalidad

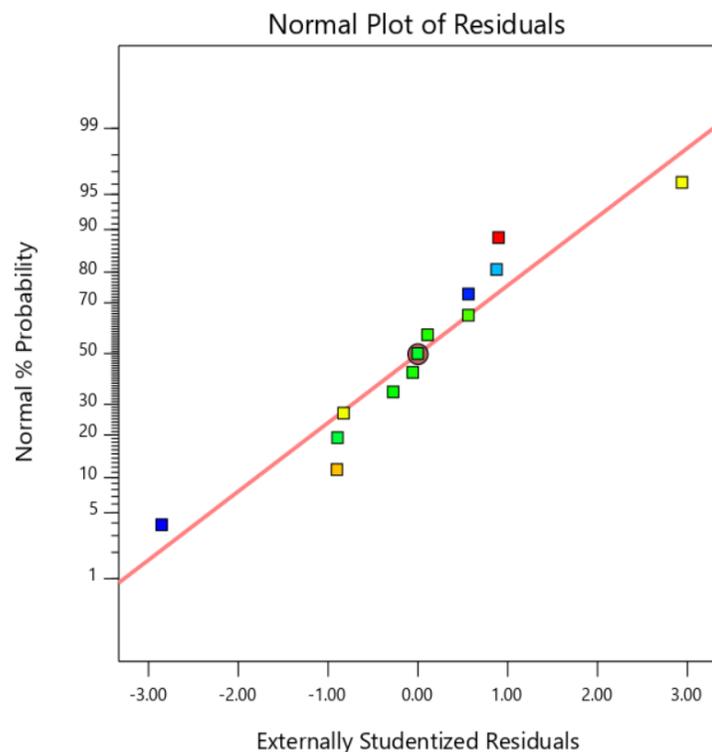
GRÁFICO N° 5: Normalidad de desintegración

Design-Expert® Software

(Desintegración)^1.96

Color points by value of
(Desintegración)^1.96:

5.471  17.762



Fuente: Design-Expert®

Los datos se ajustan al modelo de principio de normalidad, debido a que los valores se acercan a la línea diagonal.

2. Homocedasticidad

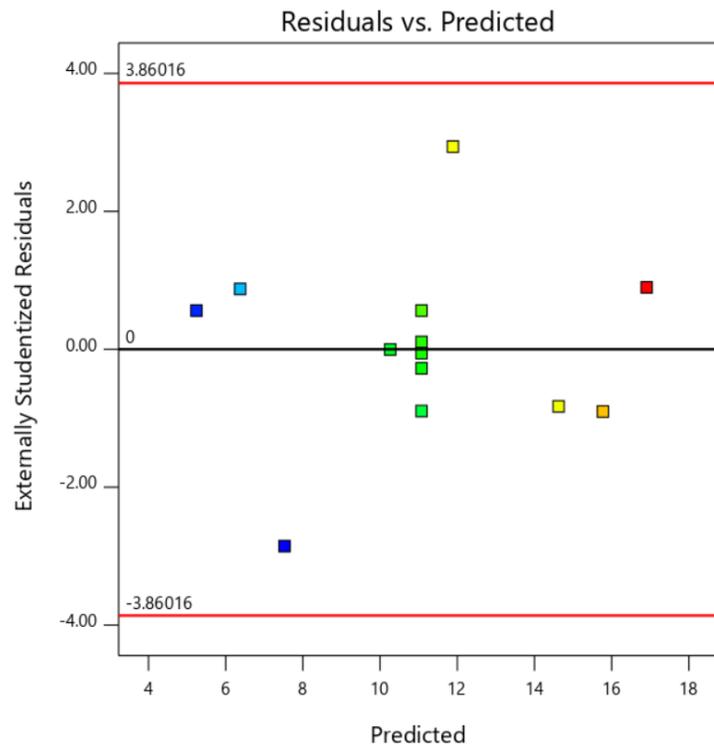
GRÁFICO N° 6: Homocedasticidad de desintegración

Design-Expert® Software

(Desintegración)^{1.96}

Color points by value of
(Desintegración)^{1.96}:

5.471 17.762



Fuente: Design-Expert®

Se cumple con el supuesto, ya que la dispersión de datos es aleatoria, los residuos están por encima y debajo de la línea central, no existen patrones y existen datos atípicos (puntos fuera de los límites).

3. Independencia

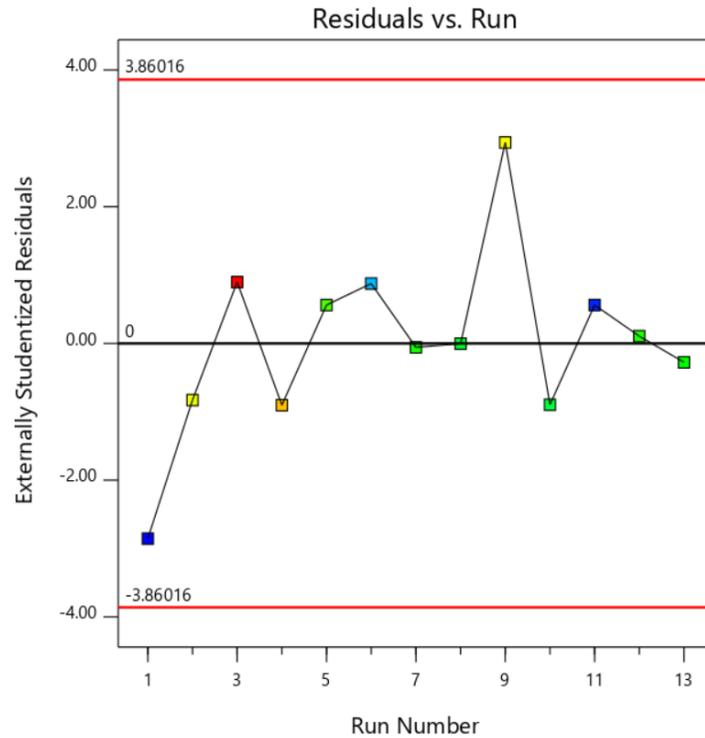
GRÁFICO N° 7: Independencia de desintegración

Design-Expert® Software

(Desintegración)^{1.96}

Color points by value of
(Desintegración)^{1.96}:

5.471 17.762



Fuente: Design-Expert®

Se cumple con el supuesto, debido a que la dispersión aleatoria, residuos por encima y debajo de la línea central, no existen datos atípicos (puntos fuera de los límites) y se observan tendencias (ascendentes, descendentes) que indican dependencia de las variables con el tiempo.

La ecuación proporcionada por el modelo para el atributo desintegración es:

$$\text{Desintegración} = 3,37 + 0,0727A + 0,6679B$$

A=Velocidad de tableado

B=Número de vueltas del regulador de dureza

Es decir, el impacto de los parámetros sobre el atributo desintegración está dada por la magnitud de los coeficientes, en este caso existe una relación directa entre el aumento del número de vueltas del regulador de dureza respecto a la desintegración, siendo representada en una gráfica 3D de la siguiente manera:

GRÁFICO N° 8: Desintegración en superficie 3D

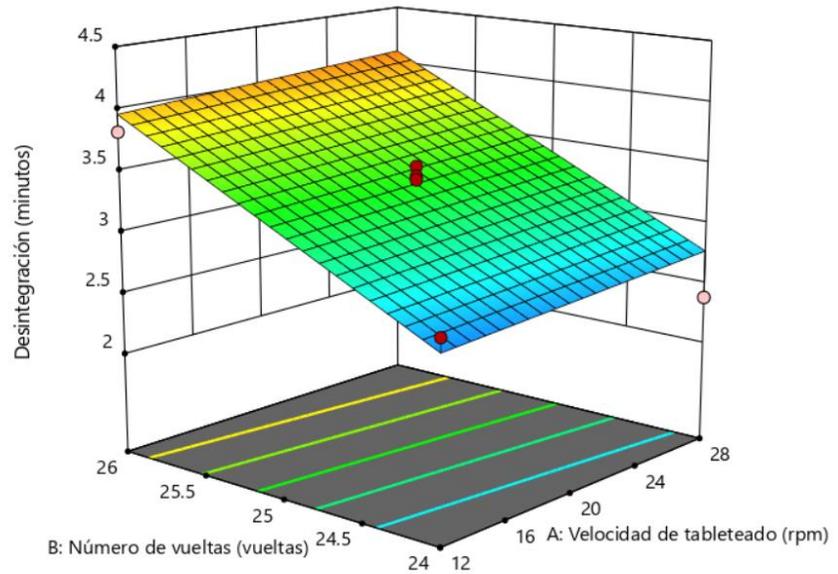
Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual

Desintegración (minutos)

- Design points above predicted value
- Design points below predicted value

2.38 4.34

X1 = A: Velocidad de tableado
X2 = B: Número de vueltas



Fuente: Design-Expert®

Tabla N° 12 RESUMEN DE AJUSTE DE RESPUESTA 3 “FRIABILIDAD”

Especificación	<0,05	>0,05	>0,7	AdjR ² - PredR ² <0,2	
Fuente	Valor p secuencial	Falta de ajuste valor p	R ² Ajustado	R ² Predicho	
Lineal	<0,0001	0,7178	0,9126	0,8892	Sugerida
2FI	0,7945	0,6401	0,9036	0,8795	
Cuadrático	0,2426	0,7850	0,9173	0,8675	
Cúbico	0,7850		0,8862		Alias

Fuente: Design-Expert®

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

El modelo sugerido por el software es el modelo lineal, debido a que el modelo cumple con el mayor número de pruebas que se ajustan acorde a la distribución de los resultados.

- El modelo cúbico genera confusión, por lo tanto, este modelo se descarta.
- El menor valor nivel de significancia ($p < 0,05$) para los modelos matemáticos está dado por el modelo lineal, mientras que los modelos de interacción y cuadrático no cumplen con este criterio.
- Los tres modelos tienen el valor de Falta de ajuste $> 0,05$; ninguno de ellos presenta falta de ajuste.
- El coeficiente de determinación ajustado ($AdjR^2 > 0,7$) se cumple para los cuatro modelos.
- El coeficiente de determinación predicho ($AdjR^2 - PredR^2 < 0,2$) se cumple para los tres modelos.

Solo el modelo lineal cumple con la mayoría de las pruebas, es decir, es el modelo que describe mejor el comportamiento de los datos. Para evaluar el análisis de varianza (ANOVA) de los factores que tienen mayor influencia en la respuesta de friabilidad se traducen en la siguiente tabla:

Tabla N° 13: ANOVA PARA MODELO LINEAL DE RESPUESTA FRIABILIDAD

Fuente	Suma de cuadrados	df	Significancia cuadrática	Valor F	Valor P	
Modelo	0,0257	2	0,0128	63,64	< 0,0001	Significativo
A-Velocidad de tableteado	0,0008	1	0,0008	3,81	0,0797	
B-Número de vueltas	0,0249	1	0,0249	123,48	< 0,0001	
Residual	0,0020	10	0,0002			
Falta de ajuste	0,0010	6	0,0002	0,6139	0,7178	No Significativo
Error puro	0,0010	4	0,0003			
Cor Total	0,0277	12				

Fuente: Design-Expert®

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

El valor F del modelo de 63,64 implica que el modelo es significativo. Solo hay un 0,01% de posibilidades de que se produzca un valor F tan grande debido al ruido.

Los valores p inferiores a 0,05 indican que los términos del modelo son significativos. En este caso, B es un factor significativo. Los valores superiores a 0,05 indican que los términos del modelo no son significativos, en este caso el factor A no es significativo con respecto a la respuesta de friabilidad.

El valor F de la falta de ajuste de 0,61 implica que la falta de ajuste no es significativa en relación con el error puro. Hay un 71,78% de posibilidades de que se produzca una falta de ajuste con un valor F tan grande debido al ruido. La falta de ajuste no significativa es buena, queremos que el modelo encaje.

Para validar el ANOVA se debe cumplir los siguientes supuestos:

1. Normalidad

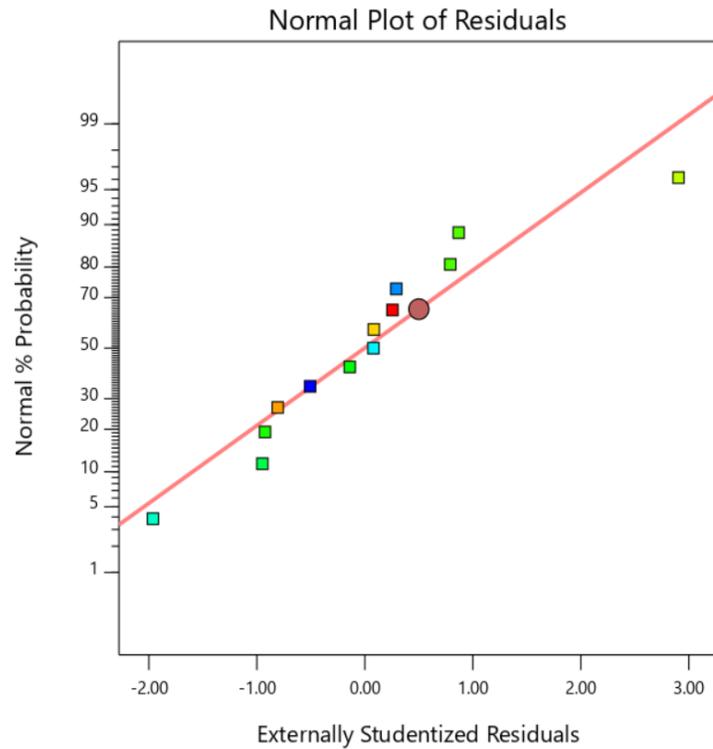
GRÁFICO N° 9: Independencia de friabilidad

Design-Expert® Software

Friabilidad

Color points by value of
Friabilidad:

0.061 0.228



Fuente: Design-Expert®

Los datos se ajustan al modelo de principio de normalidad, debido a que los valores se acercan a la línea diagonal.

2. Homocedasticidad

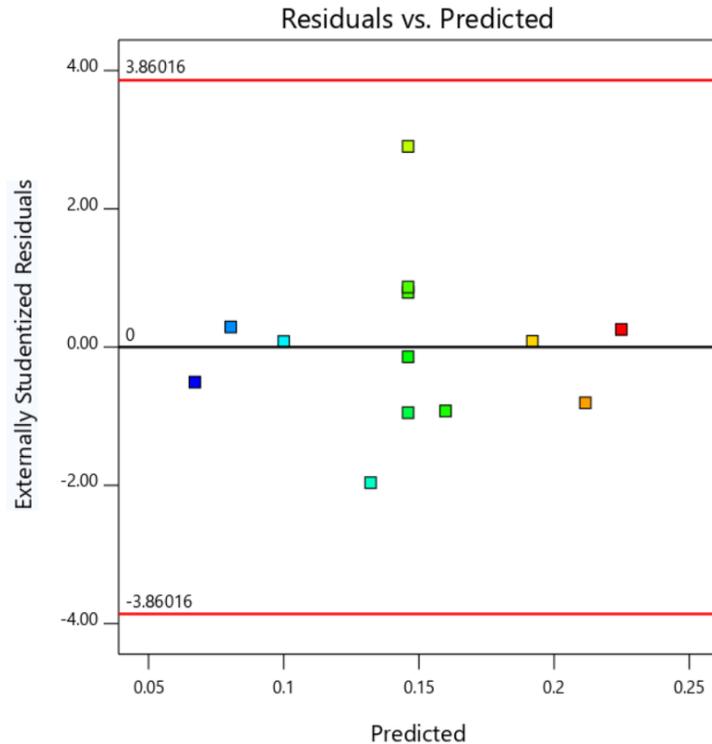
GRÁFICO N° 10: Homocedasticidad de friabilidad

Design-Expert® Software

Friabilidad

Color points by value of
Friabilidad:

0.061 0.228



Fuente: Design-Expert®

Se cumple con el supuesto, ya que la dispersión de datos es aleatoria, los residuos están por encima y debajo de la línea central, no existen patrones y existen datos atípicos (puntos fuera de los límites).

3. Independencia

Se cumple con el supuesto, debido a que la dispersión aleatoria, residuos por encima y debajo de la línea central, no existen datos atípicos (puntos fuera de los límites) y se observan tendencias (ascendentes, descendentes) que indican dependencia de las variables con el tiempo.

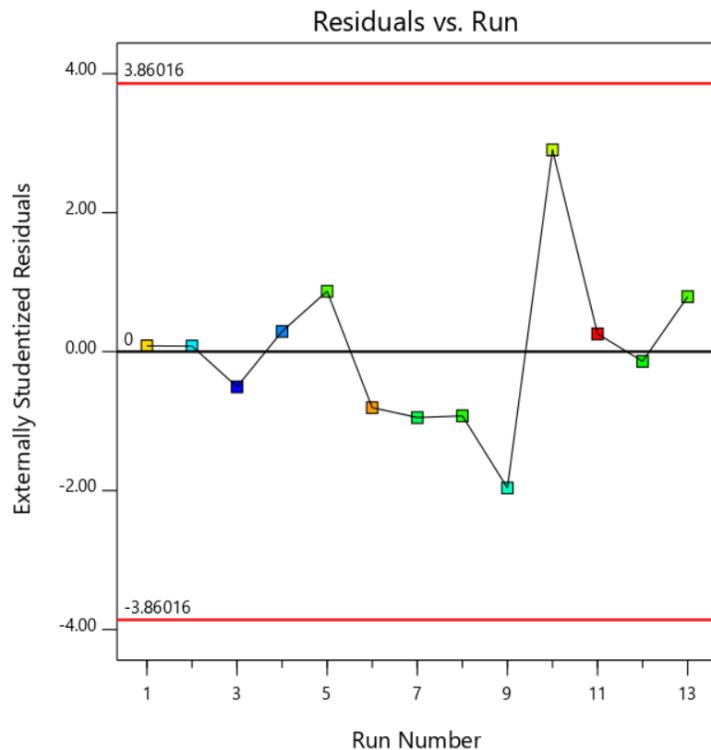
GRÁFICO N° 11: Independencia de friabilidad

Design-Expert® Software

Friabilidad

Color points by value of
Friabilidad:

0.061 0.228



Fuente: Design-Expert®

La ecuación proporcionada por el modelo para el atributo friabilidad es:

$$\text{Friabilidad} = 0,1460 - 0,0098A - 0,0558B$$

A=Velocidad de tableteado

B=Número de vueltas del regulador de dureza

Es decir, el impacto de los parámetros sobre el atributo friabilidad está dada por la magnitud de los coeficientes, en este caso existe una relación inversa entre el aumento del número de vueltas del regulador de dureza respecto a la friabilidad, es decir, ante el incremento de la fuerza de compresión la friabilidad disminuye, siendo representada en una gráfica 3D de la siguiente manera:

GRÁFICO N° 12: Friabilidad en 3D

Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual

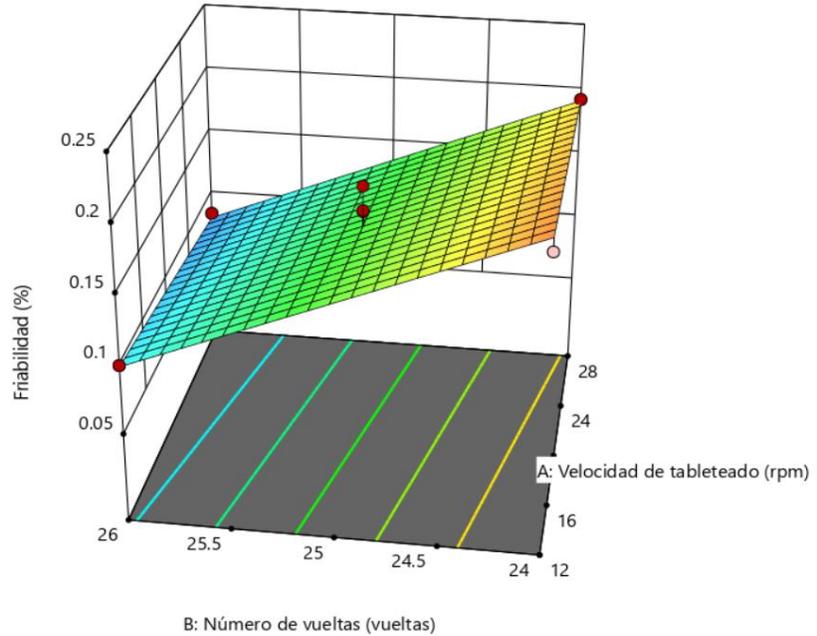
Friabilidad (%)

● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

0.061  0.228

X1 = A: Velocidad de tableado
X2 = B: Número de vueltas



Fuente: Design-Expert®

Tabla N° 14 RESUMEN DE AJUSTE DE RESPUESTA 4 “VARIACIÓN DE PESOS”

Especificación	<0,05	>0,05	>0,7	AdjR ² - PredR ² <0,2	
Fuente	Valor p secuencial	Falta de ajuste valor p	R ² ajustado	R ² Predicho	
Lineal	0,0723	0,0292	0,2903	-0,0401	
2FI	0,3387	0,3387	0,2918	-0,4954	
Cuadrático	0,0027	0,3057	0,8314	0,5414	Sugerida
Cúbico	0,3057		0,8699		Alias

Fuente: Design-Expert®

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

El modelo sugerido por el software es el modelo cuadrático, debido a que el modelo cumple con el mayor número de pruebas que se ajustan acorde a la distribución de los datos.

- a) El modelo cúbico genera confusión, por lo tanto, este modelo se descarta.
- b) El menor valor nivel de significancia ($p < 0,05$) está dada por el modelo cuadrático, mientras que el modelo lineal y de interacción no cumplen este criterio.
- c) Los modelos de interacción y cuadrático tienen el valor de Falta de ajuste $> 0,05$; ninguno de ellos presenta falta de ajuste, mientras que el modelo lineal presenta falta de ajuste.
- d) El coeficiente de determinación ajustado ($AdjR^2 > 0,7$) se cumple solo para el modelo cuadrático.
- e) El coeficiente de determinación predicho ($AdjR^2 - PredR^2 < 0,2$) no se cumple para el modelo cuadrático, sin embargo, cumple con el resto de los supuestos para validar este modelo.

Solo el modelo cuadrático cumple con la mayoría de las pruebas, es decir, es el modelo que describe mejor el comportamiento de los datos. Para evaluar el análisis de varianza (ANOVA) de los factores que tienen mayor influencia en la respuesta de variación de pesos se traducen en la siguiente tabla:

Tabla N° 15: ANOVA PARA MODELO CUADRÁTICO DE RESPUESTA VARIACIÓN DE PESOS

Fuente	Suma de cuadrados	df	Significancia cuadrática	Valor F	Valor p	
Modelo	8,12	5	1,62	12,84	0,0021	Significativo
A-Velocidad de tableteado	3,45	1	3,45	27,26	0,0012	
B-Número de vueltas	0,2305	1	0,2305	1,82	0,2191	
AB	0,5425	1	0,5425	4,29	0,0771	
A ²	3,64	1	3,64	28,81	0,0010	
B ²	0,5580	1	0,5580	4,41	0,0738	
Residual	0,8854	7	0,1265			
Falta de ajuste	0,4949	3	0,1650	1,69	0,3057	No significativo
Error puro	0,3906	4	0,0976			
Cor Total	9,00	12				

Fuente: Design-Expert®

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

El valor F del modelo de 12,84 implica que el modelo es significativo. Solo hay un 0,21% de posibilidades de que se produzca un valor F tan grande debido al ruido.

Los valores p inferiores a 0,05 indican que los términos del modelo son significativos. En este caso, los factores A y A² son significativos sobre la variación de pesos. Los valores superiores a 0,05 indican que los factores del modelo no son significativos.

El valor F de falta de ajuste de 1,69 implica que la falta de ajuste no es significativa en relación con el error puro. Hay un 30,57% de posibilidades de que se produzca una falta de ajuste con un valor F tan grande debido al ruido. La falta de ajuste no significativa es buena.

Para validar el ANOVA se deben cumplir los supuestos:

1. Normalidad

GRÁFICO N° 13: Normalidad de variación de pesos

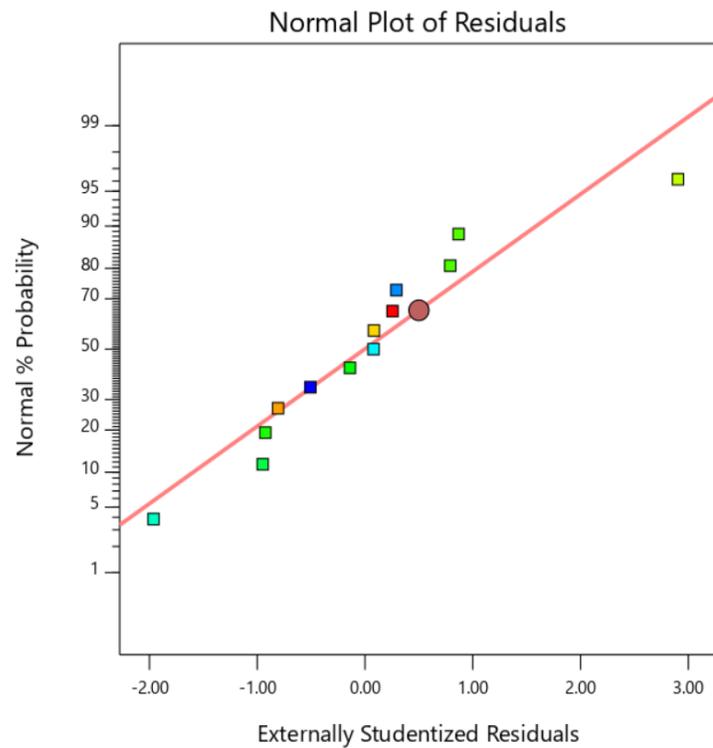
Design-Expert® Software

Friabilidad

Color points by value of

Friabilidad:

0.061 0.228



Fuente: Design-Expert®

Los datos se ajustan al modelo de principio de normalidad, debido a que los valores se acercan a la línea diagonal.

2. Homocedasticidad

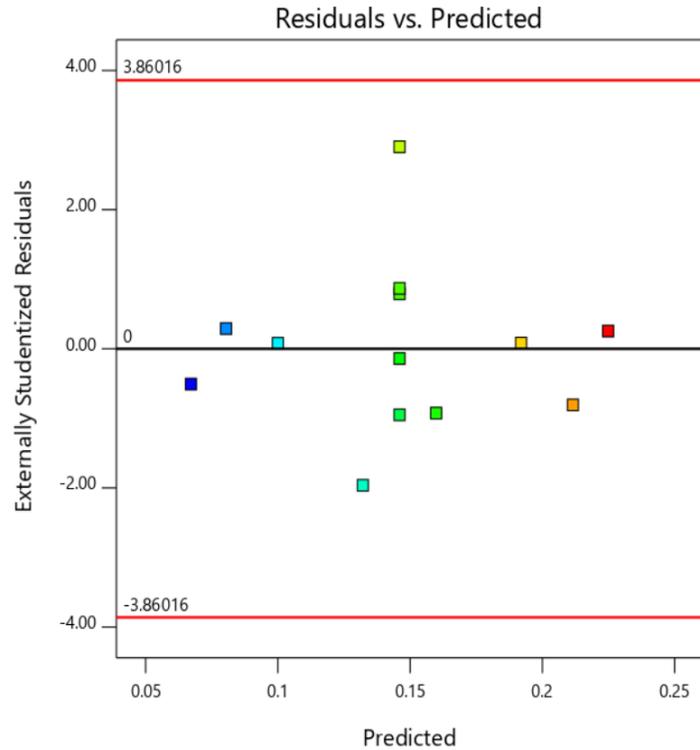
GRÁFICO N° 14: Homocedasticidad de variación de pesos

Design-Expert® Software

Friabilidad

Color points by value of
Friabilidad:

0.061 0.228



Fuente: Design-Expert®

Se cumple con el supuesto, ya que la dispersión de datos es aleatoria, los residuos están por encima y debajo de la línea central, no existen patrones y existen datos atípicos (puntos fuera de los límites).

3. Independencia:

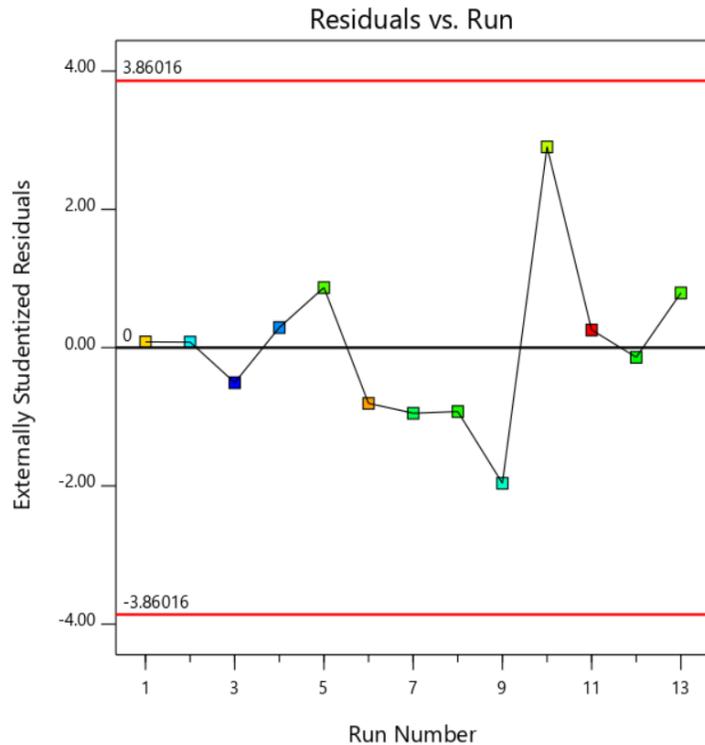
GRÁFICO N° 15: Independencia de variación de pesos

Design-Expert® Software

Friabilidad

Color points by value of
Friabilidad:

0.061 0.228



Fuente: Design-Expert®

Se cumple con el supuesto, debido a que la dispersión aleatoria, residuos por encima y debajo de la línea central, no existen datos atípicos (puntos fuera de los límites) y se observan tendencias (ascendentes, descendentes) que indican dependencia de las variables con el tiempo.

La ecuación proporcionada por el modelo para el atributo variación de pesos es:

$$\text{Pesos} = 1,51 + 0,6565A + 0,1697B - 0,3683AB + 0,7238A^2 + 0,2832B^2$$

A=Velocidad de tableado

B=Número de vueltas del regulador de dureza

Es decir, el impacto de los parámetros de sobre el atributo de variación de pesos está dada por la magnitud de los coeficientes, en este caso existe una relación directa entre el aumento de la velocidad de tableado y su efecto cuadrático respecto a la respuesta,

es decir, ante el incremento de la velocidad de tableteado la variación de pesos se incrementa, siendo representada en una gráfica 3D de la siguiente manera:

GRÁFICO N° 16: Variación de pesos en 3D

Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual

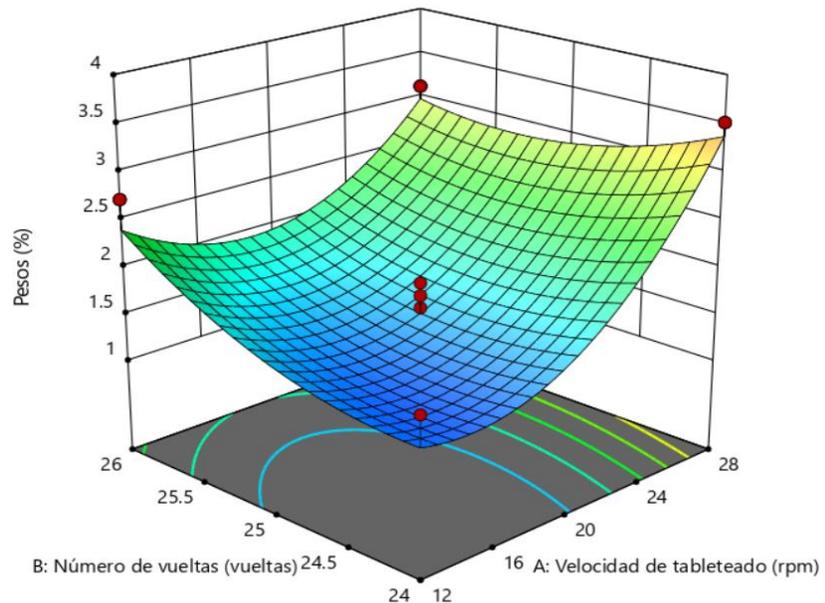
Pesos (%)

● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

1.02476  3.78085

X1 = A: Velocidad de tableteado
X2 = B: Número de vueltas



Fuente: Design-Expert®

Los criterios para establecer el espacio de diseño “DS”, se realizaron en función del perfil objetivo de calidad del producto “QTPP”. La zona gris representa el espacio de conocimiento, es decir: la información literaria, historial de fabricación del producto, experiencia del personal que interviene en los procesos de producción.

La zona amarilla representa el espacio de diseño “DS”, aquella zona donde se asegura el cumplimiento de las especificaciones de los atributos de calidad del producto, los cuales garantizan la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico, sin embargo, al desafiar las regulaciones de los parámetros de proceso se tiene el riesgo de caer al espacio de conocimiento donde no se garantiza el cumplimiento de las especificaciones de calidad.

GRÁFICO N° 17: Espacio de diseño “DS”

Design-Expert® Software

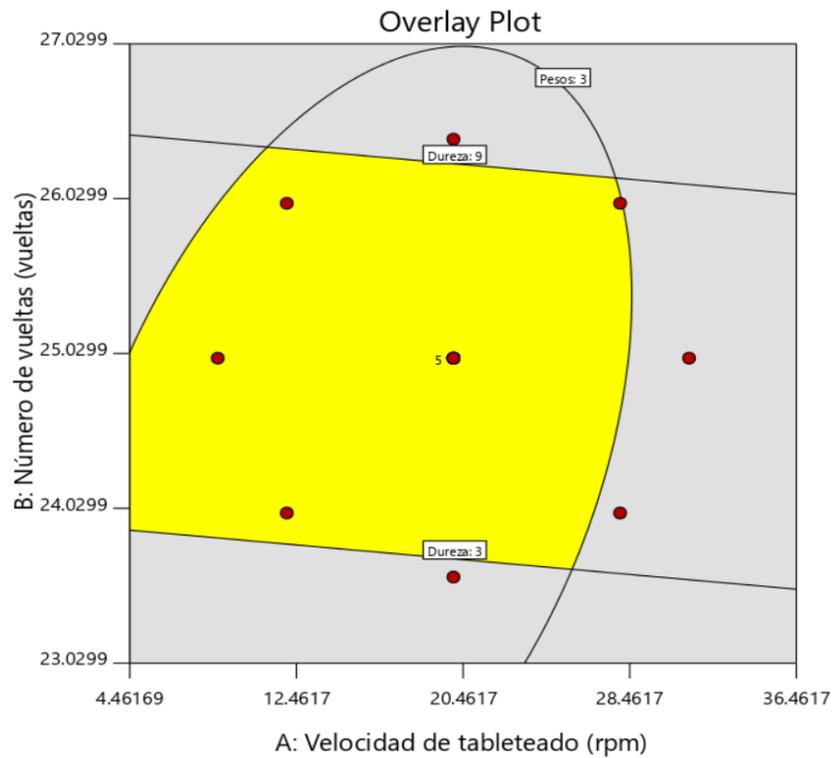
Factor Coding: Actual
Original Scale

Overlay Plot

Dureza
Desintegración
Friabilidad
Pesos

● Design Points

X1 = A: Velocidad de tableteo
X2 = B: Número de vueltas



Fuente: Design-Expert®

4.4. VERIFICACIÓN DEL ESPACIO DE SEGURIDAD

Definido el espacio de diseño “DS” se validó la predictibilidad del modelo, definiendo el espacio de seguridad o de control, considerando como punto de partida obtener la mayor capacidad de producción de tabletas para optimizar el proceso de tableteo.

GRÁFICO N° 18: Espacio de control o de seguridad

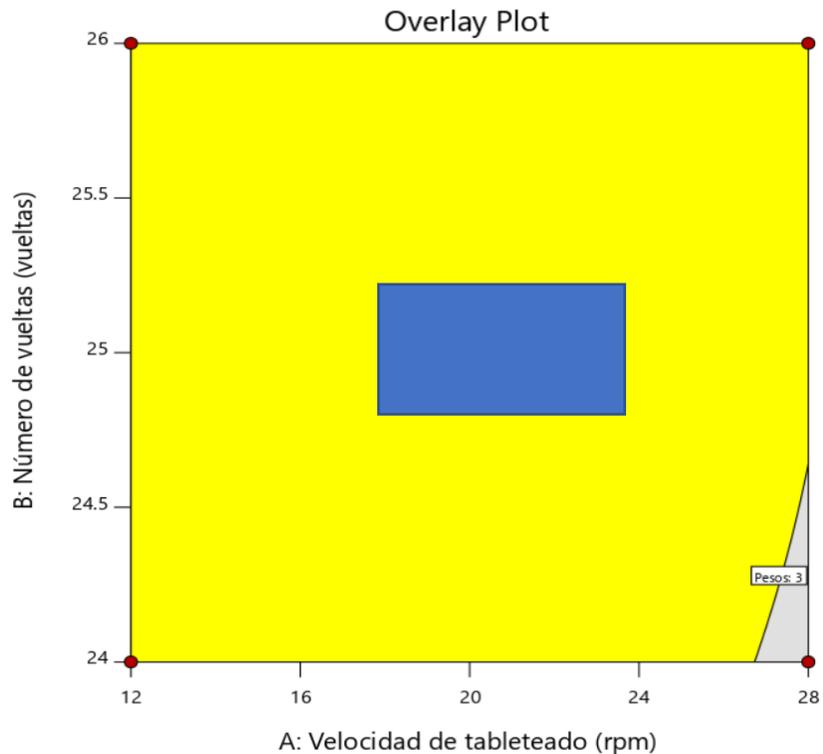
Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual
Original Scale

Overlay Plot

Dureza
Desintegración
Friabilidad
Pesos

● Design Points

X1 = A: Velocidad de tableteado
X2 = B: Número de vueltas



Fuente: Design-Expert®

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

El espacio de control está representado por la zona azul, aquella donde los atributos de calidad siempre se cumplirán, aun cuando los valores de desafío a los parámetros de proceso sean los más altos. En el caso de incumplir la regulación en los parámetros de proceso, se tiene el espacio de diseño “DS”, que actúa como un nivel de alerta, donde aún se cumplen las especificaciones de calidad para los atributos de dureza, desintegración, friabilidad y variación de peso.

Para evaluar la predictibilidad de la metodología de superficie respuesta, se realizó el cálculo del sesgo (menor a 10%), es decir, la proximidad de los datos predichos con los resultados experimentales. Por lo tanto, al interior del espacio de control se tomaron 3 puntos de verificación de 18 rpm, 20 rpm y 24 rpm de velocidad de tableteado con una fuerza de compresión de 25 vueltas establecidos en dos lotes industriales.

Tabla N° 16: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL LOTE D

Corrida	Factores		Respuestas								% Sesgo			
			Y ₁ : Dureza		Y ₂ : Desintegración		Y ₃ : Friabilidad		Y ₄ : Variación de pesos		Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄
	A	B	Predicha	Exp.	Predicha	Exp.	Predicha	Exp.	Predicha	Exp.				
1	18	25	6,69507	6,7	3,38318	3,68	0,148448	0,168	1,39263	1,02	-0,07	-0,79	13,17	26,76
2	20	25	6,74522	6,8	3,40591	3,68	0,146	0,15	1,51152	0,77	-0,81	-8,05	-2,74	49,06
3	24	25	6,8444	6,1	3,4509	3,93	0,1411	0,151	2,0207	1,29	10,88	13,88	-7,02	36,16

Fuente: Design-Expert®

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

Para el primer lote se observa que se tiene un valor de 10,88 % de sesgo en la corrida 3 para la respuesta de dureza y valores de 26,76 %, 49,06 % y 36,16 % de sesgo en las 3 corridas para la respuesta de variación de pesos no cumplen con este parámetro establecido, pero para el resto de respuestas en las distintas corridas se observa el cumplimiento de los valores predichos respecto a los experimentales.

Respecto a la respuesta de dureza de la corrida 3 del primer lote, se observó un sesgo mayor a lo permitido, sin embargo, este valor cumple con la especificación establecida de 3 kp a 9 kp, por lo que esta variabilidad puede estar explicada debido a la intervención de factores no asignables.

La variabilidad entre los valores predichos y experimentales para la respuesta de variación de peso en las 3 corridas de verificación, no implican un incumplimiento crítico sobre la calidad del producto, por el contrario, se observa valores menores a los predichos que se traducen en una menor variabilidad de pesos cuando se tabletean a las velocidades desafiadas, según aplique.

Los datos expuestos en la tabla N°16 para las respuestas de dureza, desintegración, friabilidad y variación de pesos representan los valores promedio, los cuales se detallan en las tablas N°18, N°19, N°20 y N°21 respectivamente.

Tabla N° 17: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL LOTE E

Corrida	Factores		Respuestas								% Sesgo			
			Y ₁ : Dureza		Y ₂ : Desintegración		Y ₃ : Friabilidad		Y ₄ : Variación de pesos		Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄
	A	B	Predicha	Exp.	Predicha	Exp.	Predicha	Exp.	Predicha	Exp.				
1	18	25	6,69507	6,3	3,38318	3,68	0,148448	0,179	1,39263	1,6	5,90	-	-	-
2	20	25	6,74522	6,5	3,40591	3,34	0,146	0,165	1,51152	0,97	3,64	1,94	-	35,83
3	24	25	6,8444	6,6	3,4509	3,53	0,1411	0,135	2,0207	1,41	3,57	-	4,32	30,22

Fuente: Design-Expert®

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

Se evidenció que para el segundo lote la variabilidad de los resultados predichos respecto al experimental para la respuesta de variación de pesos en la corrida 2 se obtuvo un valor de sesgo de 35,83 % y para la corrida 3 de 30,22 %, estos valores no cumplen el criterio establecido de no más de 10%, sin embargo, los resultados experimentales son mucho menores a lo predicho, lo cual implica una menor variabilidad de los pesos cuando se incrementa la velocidad de tableado.

Los datos expuestos en la tabla N°17 para las respuestas de dureza, desintegración, friabilidad y variación de pesos representan los valores promedio, los cuales se detallan en las tablas N°18, N°19, N°20 y N°21 respectivamente.

En la revisión histórica del proceso de tableado de los lotes A y B, se determinó un tiempo promedio de 20 horas para el proceso de tableado a una velocidad de 20 rpm, por el contrario, para los lotes D y E, se evidenció un tiempo de tableado de 16 horas y 40 minutos a una velocidad de 24 rpm, lo que significa una reducción del tiempo de tableado de 16,67% en comparación a los lotes preexperimentales.

Tabla N° 18: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL - RESULTADOS DE RESPUESTA 1 “DUREZA”

Factor A (rpm)	LOTE D			LOTE E		
	18	20	24	18	20	24
Factor B (vueltas)	25	25	25	25	25	25
Muestra	kp	kp	kp	kp	kp	kp
1	7,0	6,7	6,0	6,5	6,3	6,0
2	6,7	6,4	6,8	6,1	6,4	6,8
3	7,2	7,0	6,7	5,7	6,1	6,7
4	7,0	7,0	6,0	6,1	6,8	6,5
5	6,2	7,1	5,8	6,4	6,2	6,8
6	7,1	6,4	6,1	6,3	7,1	6,1
7	7,0	6,5	6,5	6,5	5,4	6,5
8	7,0	6,4	6,0	5,7	6,7	6,0
9	7,1	6,8	5,4	6,2	6,4	7,2
10	6,8	7,6	5,8	6,5	6,5	6,8
11	5,5	6,6	7,1	6,9	6,8	7,1
12	6,9	7,2	6,4	5,9	6,4	6,4
13	6,6	6,8	6,3	6,7	6,9	6,3
14	6,4	6,7	5,9	6,1	6,8	6,9
15	6,4	6,3	5,2	6,3	6,3	7,2
16	6,7	6,7	6,2	6,4	6,8	6,2
17	7,0	6,9	5,9	6,2	6,2	6,8
18	6,7	7,1	5,3	6,1	6,8	7,3
19	6,4	7	5,6	6,0	6,8	6,6
20	7,1	6,2	6,4	6,7	7	6,4
Mínimo	5,5	6,2	5,2	5,7	5,4	6,0
Máximo	7,2	7,6	7,1	6,9	7,1	7,3
Promedio	6,7	6,8	6,1	6,3	6,5	6,6
DE	0,408	0,351	0,497	0,320	0,396	0,399
MODA	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0

Fuente: Elaboración propia

La Tabla N°18 muestra los resultados obtenidos de la respuesta 1 “dureza” de las muestras extraídas de los lotes de verificación. Se identificó un valor de dureza promedio máximo de 7,6 Kp para una velocidad de 20 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión, una dureza promedio mínima de 5,2 Kp para una velocidad de 24 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión, a velocidades de 20 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión la variación de dureza promedio es mínima. Se obtuvo valores de DE de 0,320 % a velocidad de 18 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión como valor mínimo y una DE máxima de 0,497 % a velocidad de 24 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión. Garlapati VK, obtuvo 15,3 kp de dureza en la regulación de parámetros a 68 rpm de velocidad de tableteado, fuerza de compresión de 7,05 kN, este resultado muestra que la interacción de las variables influye también con el tipo y forma de las tabletas, como en el estudio realizado por Garlapati VK. que utilizó la metodología DoE para optimizar el proceso de compresión de Levocetirizina. (47)

Tabla N° 19: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL - RESULTADOS DE RESPUESTA 2 “DESINTEGRACIÓN”

	LOTE D			LOTE E		
Factor A (rpm)	18	20	24	18	20	24
Factor B (vueltas)	25	25	25	25	25	25
Tiempo	3,68	3,68	3,93	3,68	3,34	3,53

Fuente: Elaboración propia

Los resultados del tiempo de desintegración (equivalente numérico) de los lotes de verificación se muestran en la Tabla N°19. Donde el menor tiempo de desintegración fue de 3,34 para una velocidad de 20 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión y el mayor tiempo fue de 3,93 para una velocidad de 24 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión. Garlapati VK. Obtuvo un tiempo de desintegración de 226 segundos con los parámetros optimizados cumpliendo con las especificaciones establecidas de acuerdo al perfil objetivo del proceso. (47)

Tabla N° 20: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL - RESULTADOS DE RESPUESTA 3 “FRIABILIDAD”

Factor A (rpm)	LOTE D			LOTE E		
	18	20	24	18	20	24
Factor B (vueltas)	25	25	25	25	25	25
Peso inicial (g)	6,549	6,670	6,620	6,711	6,682	6,655
Peso final (g)	6,538	6,660	6,610	6,699	6,671	6,646
Friabilidad (%)	0,168	0,150	0,151	0,179	0,165	0,135

Fuente: Elaboración propia

La Tabla N°20 detalla los valores obtenidos de friabilidad, para una velocidad de 24 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión se tiene la menor friabilidad (0,135 %) y para una velocidad de 18 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión se obtuvo la mayor friabilidad (0,179 %); se observa que la variabilidad de friabilidad en todas las corridas experimentales no es significativa y se cumplió con la especificación no mayor a 1%.

Tabla N° 21: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL - RESULTADOS DE RESPUESTA 4 “VARIACIÓN DE PESOS”

Factor A (rpm)	LOTE D			LOTE E		
	18	20	24	18	20	24
Factor B (vueltas)	25	25	25	25	25	25
Muestra	mg	mg	mg	mg	mg	mg
1	125	128	126	128	130	129
2	130	129	128	133	129	127
3	127	128	127	129	130	130
4	127	129	129	133	129	129
5	127	127	129	131	131	128
6	129	127	128	134	129	132
7	127	130	131	128	130	130
8	128	128	127	132	130	131
9	126	130	128	129	128	130
10	128	127	129	132	132	132
11	126	128	128	132	129	127
12	129	128	130	128	132	130
13	127	130	126	131	129	132
14	130	128	126	129	128	133
15	128	129	128	133	131	127
16	127	129	128	128	131	131
17	128	129	127	130	128	130
18	129	129	128	127	129	130
19	130	130	128	128	128	129
20	130	130	129	130	131	133
21	128	129	124	131	130	132
22	128	129	127	128	132	130
23	129	129	128	129	128	128
24	128	129	131	128	129	131
25	129	127	127	131	131	132
26	127	129	128	129	130	127
27	128	130	131	132	129	132
28	128	130	127	130	131	128
29	129	129	125	128	130	131
30	130	130	129	126	131	130
Mínimo	125	127	124	126	128	127
Máximo	130	130	131	134	132	133
Promedio	128,1	128,8	127,9	129,9	129,8	130
DE	1,311	0,997	1,647	2,074	1,262	1,829
MODA	128	129	128	128	129	130
DER	1,02	0,77	1,29	1,6	0,97	1,41

Fuente: Elaboración propia

La Tabla N°21 muestra los resultados obtenidos de pesos unitarios de los lotes de verificación, la menor DER con un valor de 0,77 a una velocidad de 20 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión, y el mayor valor fue de 1,60 a una velocidad de 18 rpm y 25 vueltas de fuerza de compresión.

Tabla N° 22: VALIDACIÓN DEL ESPACIO DE CONTROL - RESULTADOS DE ATRIBUTOS FÍSICOS, QUÍMICOS Y MICROBIOLÓGICOS DE LOS LOTES DE VERIFICACIÓN DE GLIBENCLAMIDA 5 mg.

Atributos	Especificación	Resultados obtenidos	
		LOTE D	LOTE E
Identificación de IFA	El espectro IR de la preparación de la muestra presenta máximos sólo a los mismos números de onda que corresponden a los del estándar.	Conforme	Conforme
Valoración	4,50 mg/tab. - 5,50 mg/tab. (90,0 % - 110%)	4,86 mg/tab.	5,08 mg/tab.
Uniformidad de unidades de dosificación	Valor de aceptación (AV) <L1 %; L1=15,0	3,6 %	4,1 %
Valoración	90,0 mg/5mL – 110,0 mg/5 mL (90,0 % - 110,0 %)	97,2 %	101,6 %
Disolución	No menos de 70% (Q) en 45 minutos	99 %	99 %
Impurezas	No más de 5,3%	menos de 5,3%	menos de 5,3%
Límites microbianos	Recuento total de microorganismos aerobios: No más de 1000 UFC/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g
	Recuento total de hongos filamentosos y levaduras: No más de 100 UFC/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g
	Determinación de microorganismos específicos: Escherichia Coli: Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g

Fuente: Elaboración propia

La presente tabla complementa la información de los resultados analíticos y microbiológicos de los lotes de verificación Lote D y Lote E, ejecutados y reportados por el área de control de calidad (Ver Anexo 6), los cuales cumplen con el perfil objetivo de calidad del producto, por lo tanto, se asegura la calidad, seguridad y eficacia de los comprimidos de glibenclamida 5 mg.

CONCLUSIONES

1. Se optimizó el proceso de tableteo de comprimidos de glibenclamida 5 mg mediante diseño de experimentos “DoE”, puesto que inicialmente la velocidad de compresión empírica fue de 20 rpm a 22 rpm, pero a través del diseño de composición central “DCC” se estableció tres puntos de verificación de 18 rpm, 20 rpm y 24 rpm dentro del espacio de diseño detallados en las tablas N°16 y N°17, donde se demostró que a una velocidad máxima de tableteo de 24 rpm se cumplen adecuadamente los atributos de calidad del producto.
2. Se seleccionó el diseño de composición central “CCD” de “DoE” para optimizar el proceso de tableteo de comprimidos de glibenclamida 5 mg, dado que este permite un uso menor de recursos y con capacidad de predictibilidad buena.
3. Se identificó, analizó y controló la variabilidad de las variables de entrada que afecten a las variables de respuesta a través de herramientas de Gestión de Riesgo de Calidad “QRM”.

La etapa de mezcla se consideró un factor fijo, según el análisis de modo y efecto de falla “AMEF”, se evaluaron los riesgos asociados de esta etapa respecto a los atributos de calidad del comprimido. Ninguna de ellas presenta un nivel de riesgo alto debido a que el procedimiento de operación está estandarizado y la revisión de los lotes preexperimentales demuestra que la mezcla presenta buenas propiedades de flujo.

Sin embargo, en la etapa de tableteo, se determinó que la velocidad de tableteo y la fuerza de compresión ejercen un impacto significativo en los atributos de calidad del producto final. El riesgo medio asociado a esta etapa implicó que esta pueda optimizarse a través del diseño de experimentos “DoE”.

4. Se evaluaron los parámetros y atributos de calidad del proceso de producción de dos lotes industriales (lote A y B) para recoger información y establecer el espacio de conocimiento. La valoración de esta etapa estableció los cimientos para delimitar los rangos operacionales de prueba para las corridas experimentales, según experiencia de los operadores de la máquina, historial de fabricación del producto y literatura bibliográfica; se establece que el comportamiento del producto es adecuado a

velocidades entre 18 rpm a 22 rpm, y fuerza de compresión (expresado en 25 vueltas al regulador de dureza).

5. Se recopilaron los resultados de los atributos de calidad en función del diseño de composición central, estableciendo, prediciendo la interacción y el comportamiento de estas variables.

Se establecieron modelos lineales para los atributos de dureza, friabilidad y tiempo de desintegración, mientras que la variación de pesos está explicada por el modelo cuadrático.

6. Se estableció el espacio de Diseño "DS" y espacio de seguridad para el control adecuado del proceso de tableteo de comprimidos de glibenclamida 5 mg, donde el espacio de seguridad para la velocidad de tableteo se estableció entre 18 rpm y 25 rpm, y la fuerza de compresión expresada en 24,5 a 25,5 vueltas del regulador de dureza detallados en el grafico N°18.
7. Se verificó el espacio de seguridad, estableciendo puntos de control a 18 rpm, 20 rpm y 24 rpm de velocidad de tableteo y manteniendo constante la fuerza de compresión expresada en 25 vueltas del regulador de dureza; las respuestas en los atributos de dureza, friabilidad, desintegración y variación de peso cumplen lo previsto por el software Design-Expert®. Así como la reducción del tiempo promedio de tableteo del producto de 20 horas en los lotes preexperimentales a 16 horas 40 minutos en los lotes de verificación, significando una aminoración del 16,67% al establecer la velocidad de tableteo a 24 rpm, cumpliendo las especificaciones requeridas garantizando la calidad del producto.

SUGERENCIAS

Según los hallazgos de este estudio, se proponen las siguientes recomendaciones para mejorar la aplicación del tema investigado:

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DE CUSCO

- Implementar programas de desarrollo farmacotécnico e informático industrial, a través de la creación de espacios de simulación y/o convenios con empresas industriales a fin de afianzar los conocimientos teóricos impartidos en las aulas universitarias.
- Invertir en tecnologías de simulación, que permitan facilitar la ejecución de proyectos de investigación y prácticas relacionadas al sector industrial.

A LA ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

- Implementar mallas curriculares con cursos enfocados a las actividades desarrolladas por el profesional químico farmacéutico en el sector industrial.
- Implementar cursos de Informática farmacéutica sobre alternativas más innovadoras en el desarrollo de experimentos (métodos de simulación computacional).

A LOS ESTUDIANTES DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

- Realizar trabajos de investigación haciendo uso de herramientas informáticas y alternativas computacionales equivalentes a los métodos tradicionales.
- Explorar el potencial de las nuevas tecnologías emergentes, como lo son las herramientas de simulación, automatización y aprendizaje.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Aponte OF, Vallejo Díaz BM, Mora Huertas CE. La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Estudios Gerenciales 31 [Internet]. 2015 [citado 24 de julio de 2022];31(134):68-78. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123592314001867>
2. Mettler Toledo International Inc. Tecnología analítica de procesos: Calidad por diseño (QbD) [Internet]. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.mt.com/mx/es/home/applications/L1_AutoChem_Applications/L2_PAT/quality-by-design.html
3. Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Validación de procesos: Principios y prácticas generales. Enero de 2011 [Internet]. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>
4. Tanco M. Metodología para la aplicación del Diseño de Experimentos ("DoE") en las industrias. [Internet]. 2012 [citado 29 de junio de 2022]. Disponible en: <https://dadun.unav.edu/handle/10171/20532>
5. Saleme HR, Julio JEC, Huertas CEM. Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables [Internet]. Org.co. 2013 [citado 29 de junio de 2022]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v42n2/v42n2a03.pdf>
6. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, et al. Entendiendo la calidad farmacéutica a través del diseño. AAPS J [Internet]. 2014 [citado 24 de julio de 2022];16(4):771–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12248-014-9598-3>
7. Abraham J. Conferencia internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano. En: Manual de regímenes de gobernanza económica transnacional. Brill | Nijhoff [Internet] ; 2010. p. 1041–53.[citado 24 de julio de 2022].Disponible en: <https://brill.com/edcollbook/title/14661>

8. Portillo P, Lerapetritou M, Tomassone M, Dade C, Clancy D, Avontuur P, et al. Metodología de calidad por diseño para el desarrollo y escalamiento de procesos de mezcla por lotes [Internet]. J Pharm Innov. 1 de diciembre de 2008;3:258-70. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/226360215_Quality_by_Design_Methodology_for_Development_and_Scale-up_of_Batch_Mixing_Processes
9. Cisternas M, Alejandro M. Aplicación del enfoque de calidad por diseño (QbD) en el desarrollo galénico de comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto [Tesis de postgrado]. Santiago-Chile. Universidad de Chile. 2020 [citado 24 de julio de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/178049>
10. Suescun FL. Implementación de un procedimiento de fabricación de comprimidos de tamoxifeno en planta industrial [Tesis doctoral]. Navarra. Universidad de Navarra 2016;219 [citado 24 de julio de 2022]; Disponible en: https://dadun.unav.edu/bitstream/10171/50970/1/Tesis_LassaSuescun.pdf
11. Vanegas TGD, Riaño GC. Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la propuesta de formulación de un shampoo repelente para uso veterinario [Tesis de pregrado]. Bogotá-Colombia. Universidad De Ciencias Aplicadas Y Ambientales. 2020 [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/server/api/core/bitstreams/3aeae56e-2b9e-42af-9738-75ea39889c10/content>
12. Castro T. CA. Implementación del sistema de calidad por diseño para procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas en laboratorios peruanos [Tesis de pregrado]. Lima-Perú. Universidad Privada Norbert Wiener. 2018 [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/4862/T061_4046276_7_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y
13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Calidad por diseño [Internet]. Argentina [citado 24 de julio de 2022].

Disponible en:

https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_farmacopea_calidad_foro_fa.pdf

14. Organización Mundial de la Salud Anexo 7: Transferencia de tecnología en fabricación farmacéutica [Internet]. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-Fuente/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs961-annex7-transfer-technology-pharmaceutical-manufacturing.pdf?sfvrsn=2e302838_0
15. ICH. Directriz ICH Q10 sobre el sistema de calidad farmacéutica Paso 5 [Internet]. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-guideline-q10-pharmaceutical-quality-system-step-5_en.pdf
16. George P. M. Ampliación de la producción y transferencia de tecnología como parte de los sistemas de calidad farmacéutica [Internet]. [citado 24 de julio de 2022]; Disponible en: https://www.academia.edu/27723764/Scale_up_and_Technology_Transfer_as_a_Part_of_Pharmaceutical_Quality_Systems
17. Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE). Transferencia tecnológica [Internet]. [citado 24 de julio de 2022]; Disponible en: <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-technology-transfer-3rd-edition>
18. Abraham J. Conferencia internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano. En: Manual de regímenes de gobernanza económica transnacional [Internet]. . Brill | Nijhoff; 2010. p. 1041–53. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en:

https://brill.com/display/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml?language=en

19. Mali A, Jadhav S, Hake G, Tamboli A. Principios y aplicaciones de Calidad por Diseño (QbD) en el desarrollo de productos: Una descripción general [Internet] .;2015(2):1-6. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en:https://www.researchgate.net/publication/348650388_Quality_by_Design_QbD_Principles_and_Applications_in_Product_Development_An_Overview
20. Tietje C, Brouder A, editores. ICH Q8, Q9 and Q10. En: Questions & Answers (R4) [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [citado 24 de julio de 2022]. p. 1041-53. Disponible en: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
21. Pulido HG, Salazar VR. Análisis y diseño de experimentos [Internet]. McGraw-Hill México, D.F. 2008 . [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en:https://gc.scalahed.com/recursos/files/r161r/w19537w/analisis_y_diseno_experimentos.pdf
22. Melo Martínez OO, López Pérez LA, Melo Martínez SE. Diseño de experimentos: métodos y aplicaciones [Internet]. 2.^a ed. Universidad Nacional de Colombia Facultad de Ciencias; 2020 [citado 2 de julio de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/79912>
23. Juberías Sánchez A, Zamanillo Sainz A, Cabrera Merino JI, Verón Moros M, Urquía Grande M, Gonzalo Salado M. Gestión del riesgo en la transferencia de procesos productivos: Aplicación a la fabricación de comprimidos de oseltamivir en la pandemia de gripe A. Sanid Mil [Internet]. Diciembre de 2011 [citado 24 de julio de 2022];67(4):334-44. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1887-85712011000500002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
24. ICH. Directriz ICH Q9 sobre gestión de riesgos de calidad. [Internet]. 2015 [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en:<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific->

[guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9quality-risk-management-step-5-first-version.en](#)

25. FDA. Guía para la industria PAT: un marco para el desarrollo, la fabricación y el aseguramiento de la calidad de productos farmacéuticos innovadores [Internet]. 2004 [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71012/download>
26. Aulton ME. Farmacia: La Ciencia y Diseño de Las Formas Farmacéuticas. Elsevier España; 2da edición. 2004 [Internet]. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: [https://www.academia.edu/6059408/AULTON Farmacia la ciencia del dise%C3%B1o de formas farmaceuticas](https://www.academia.edu/6059408/AULTON_Farmacia_la_ciencia_del_dise%C3%B1o_de_formas_farmaceuticas)
27. Alpízar Ramos M del S, Hernández Baltazar E. Formas Farmacéuticas Sólidas. Universidad Nacional Autónoma de México; 2010 [Internet] . [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://librosoa.unam.mx/handle/123456789/3066>
28. Galénicas N. Traducción y terminología [Internet]. Tremedica.org. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n8-NavascuesHernandez.pdf>
29. Del Carmen Lozano Esteban M, Díaz DC, Díaz MC. Manual de tecnología farmacéutica. Elsevier. España. 2012 [Internet]. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=FI03AgAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>
30. Gad SC. Manual de fabricación farmacéutica: Producción y procesos. John Wiley & Sons; 2008 [Internet]. Disponible en: <https://www.uv.mx/personal/izcamacho/files/2012/02/Pharmaceutical-Manufacturing-Handbook-Production-and-Processes-Wiley-2008.pdf>

31. Alekha D, Somnath S. Productos farmacéuticos: principios básicos y aplicación a la práctica farmacéutica [Internet]. Elsevier.com.2014. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://educate.elsevier.com/book/details/9780323997966>
32. Rojas PJ. Tecnología Farmacéutica I [Internet]. Unam.mx.2019. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/manuales/2Manual_Tecnologia_Farmaceutica_1_2020.pdf
33. Organización mundial de la Salud (Ginebra). Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas OM. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: Informe 32 [Internet]. [citado 26 de julio de 2022]. Disponible en: . <https://iris.who.int/handle/10665/41379>
34. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación [Internet]. 6ta Edición. México, D.F.: McGraw-Hill Education; 2014. [citado 26 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.esup.edu.pe/wp-content/uploads/2020/12/2.%20Hernandez,%20Fernandez%20y%20Baptista-Metodolog%C3%ADa%20Investigacion%20Cientifica%206ta%20ed.pdf>
35. Patel H, Parmar S, Patel B. Una revisión exhaustiva sobre la calidad por diseño (QbD) en productos farmacéuticos [Internet]. Int J Pharm Sci Rev Res. 2013.Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/286680058_A_comprehensive_review_on_quality_by_design_QbD_in_pharmaceuticals
36. Licapa DO. Impacto económico de la diabetes mellitus tipo 2 en el Perú en el año 2017 [Tesis de pregrado]. Lima-Perú. Universidad Privada Ricardo Palma [Internet]. 2019. [citado 14 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/1755/DFARIDLICAPA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 37.Minsa, Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención [citado 14 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>

38. Barra SF. Adherencia al tratamiento farmacológico oral de personas con diabetes mellitus en 7 localidades de la costa de Perú [Tesis de postgrado]. Lima-Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia [Internet]. 2018. [citado 14 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/3737/Adherencia Barra Malig Solange.pdf?sequence=1](https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/3737/Adherencia_Barra_Malig_Solange.pdf?sequence=1) ¿
39. Rodríguez R. Vademécum Académico de Medicamentos. México Ed. McGraw-Hill Education [Internet]. 2015 [citado 14 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90370898>
40. TQFarma. Estudios de bioequivalencia [Internet]. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: [https://www.tqfarma.com/CargaArchivosFTP/FlipbooksAct/ECUADOR/ESTUDIOS / GLIBENCLAMIDA/GLIBENCLAMIDAecup.pdf](https://www.tqfarma.com/CargaArchivosFTP/FlipbooksAct/ECUADOR/ESTUDIOS/GLIBENCLAMIDA/GLIBENCLAMIDAecup.pdf)
41. Pallardo Sánchez LF. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Endocrinol Nutr [Internet]. 2008;55:17–25. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-sulfonilureas-el-tratamiento-del-paciente-S1575092208762594>
42. Instituto nacional de higiene Rafael Rangel [Internet]. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: https://inhrr.gob.ve/fichasfarma/archivos/20230126152045_1244.pdf
43. Design-expert [Internet]. Statease.com. [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.statease.com/software/design-expert/>
44. Salazar Macian R. Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos. Barcelona Ed. Diposit digital de la Universidad de Barcelona. 2015. [citado 14 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/68462/6/libro%20Dr.Salazar%20con%20registro%20UB-VF1%20%20%2020-01-16.pdf>

45. Gallo L, [et al.]. Tecnología farmacéutica: Diseño y preparación de formulaciones [Internet]. 1ra ed. Bahía Blanca: Editorial de la Universidad Nacional del Sur. Ediuns, 2019. [citado 14 de febrero de 2023];48(3): . Disponible en: https://ediuns.com.ar/wp-content/uploads/2020/08/TECNOLOGIA-FARMACEUTICA_web.pdf
46. Lopez A, Herazo K, Sotomayor RG. Diseño y desarrollo de un sistema de entrega de fármaco autoemulsificable líquido de ibuprofeno incorporado por el método de adsorción por portador en una forma farmacéutica sólida (comprimidos). Rev Colomb Cienc Quím Farm [Internet]. 2019 [citado 14 de febrero de 2023];48(3):589–614 . Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182019000300589#B26
47. Garlapati VK, Roy L. Utilización de la metodología de superficie de respuesta para el modelado y optimización del proceso de compresión de comprimidos. J Young Pharm [Internet]. 2017;9(3):417–21.[citado 14 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.jyoungpharm.org/sites/default/files/10.5530jyp.2017.9.82_1.pdf
48. Pedrosa da Silva L, Camargo N, Boldo E. Aplicación de la metodología de Diseño de Experimentos (DoE) para optimizar el proceso de compresión de comprimidos masticables en una industria farmacéutica [Internet]. Rsdjournal.org. [citado 14 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10428/9286>

ANEXOS

ANEXO 1: Técnica de análisis de Producto en Proceso y Terminado

Especificación Técnica de Producto en Proceso
TITULO: GLIBENCLAMIDA 5 mg TABLETA

<u>FASE</u>	<u>ENSAYO</u>	<u>ESPECIFICACION</u>
1P GRANULADO Y MEZCLA (Muestreo)	ASPECTO:	Polvo de color amarillo, libre de partículas extrañas.
	PÉRDIDA POR SECADO	No más de 2,5 %.
	DENSIDAD APARENTE Antes de compactar Después de compactar	Mínimo 0,400 g/mL Mínimo 0,500 g/mL
	2P TABLETEADO (Muestreo)	ASPECTO:
3A ACONDICIONADO (Muestreo)	PESO PROMEDIO Rango de control de proceso Rango de aceptación	126 mg/tab. – 134 mg/tab. 120,3 mg/tab. – 139,7 mg/tab.
	DUREZA	3 kp – 9 kp
	FRIABILIDAD	No más de 1 %
	DIAMETRO	7 mm ± 1 %
	DESINTEGRACION	No más de 15 minutos
	CONDICIONES Ambiente / Equipo	Área Limpia. Despeje de Área
	INSPECCION EN LINEA:	
	EMPAQUE PRIMARIO	Blister PVC ámbar con Aluminio.
	BLISTER	Verificar lote, vencimiento, identidad, registro sanitario, leyenda (de ser el caso).
	INTEGRIDAD	Cantidad de blíster por estuche.
	BLISTEADO	Blister sin pliegues en el sellado.
	HERMETICIDAD	-15 in de Hg por 3 min. Debe ser 100 % hermético.
CODIFICADO	Verificar identidad del producto, lote, vencimiento.	
ENCAJADO	Verificar identidad, lote, vencimiento, Registro Sanitario.	
Leyenda:	1P: Primera Fase de Producción. 2P: Segunda Fase de Producción. 3A: Acondicionado.	

<u>FASE</u>	<u>ENSAYO</u>	<u>ESPECIFICACION</u>
3A ACONDICIONADO (Muestreo)	INSERTOS	Verificar identidad del producto; cada caja con inserto. Que el inserto corresponda al producto.
	IDENTIDAD FINAL	Verificar integridad del contenido, inserto, cantidad, identidad, lote, vencimiento; leyenda especial de ser el caso.
4A PRODUCTO TERMINADO (Muestreo)	Verificar con especificaciones de Producto Terminado.	
	EMPAQUE FINAL	Verificar caja de embalaje rotulado con identificación, contenido.
	DOCUMENTACION	Ordenada y completa (Control de Calidad).

Leyenda: 3A: Acondicionado.
 4A: Producto Terminado.

Técnica de Producto Terminado

TITULO: Glibenclamida 5 mg Tableta

1. ASPECTO

Observar las tabletas sobre fondo blanco y con luz blanca.

Especificación: Tabletas, circulares, biconvexas, de color amarillo.

2. PESO PROMEDIO

Referencia: BP Vigente

Equipo: Balanza Analítica

Procedimiento: Obtener el peso promedio de 20 unidades.

Especificación: 120,3 mg/tab. – 139,7 mg/tab.

3. DISOLUCIÓN (Prueba 1)

Método: Cromatografía Líquida (HPLC)

Referencia: USP Vigente

3.1 REACTIVOS:

Solución amortiguadora de borato 0,05 M de pH 9,5. Pesar 114,45 g de borato de sodio y 5,73 g de hidróxido de sodio en 6 L de agua, ajustar con ácido fosfórico a un pH de $9,5 \pm 0,1$.

3.2 CONDICIONES DE DISOLUCIÓN

Medio de disolución: Solución amortiguadora de borato 0,05 M.

Volumen: 500 mL

Aparato 2 (Paletas): 75 rpm

Tiempo: 45 minutos

3.3 SISTEMA CROMATOGRÁFICO

Equipos:

- Cromatógrafo Líquido LaChrom Elite UV-VIS
- Cromatógrafo Líquido LaChrom Elite DAD
- Cromatógrafo Líquido Agilent
- Cromatógrafo Líquido Thermo Ultimate 3000 DIONEX
- Cromatógrafo Líquido LaChrom Ultra DAD
- Cromatógrafo Líquido LaChrom Ultra UV-VIS
- Cromatógrafo Líquido Hitachi Chromaster

Columna Cromatográfica: L1; 300 mm x 4,6 mm (10 μ m)

3.4 CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS

Longitud de onda: 215 nm

Flujo: 2,0 mL/min.

Volumen de inyección: 50 μ L

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 3,0 %

Técnica de Producto Terminado

3.5 REACTIVOS

Fase móvil: Acetonitrilo y agua (1:1), que contenga 4,0 mL de ácido fosfórico por L de solución.

3.6 PROCEDIMIENTO

Solución estándar: Pesar una cantidad aproximadamente 15 mg de glibenclamida estándar de referencia tal cual y transferir a una fiola de 100 mL. Adicionar 60 mL de medio de disolución, someter a ultrasonido durante 25 minutos para disolver, diluir a volumen con medio de disolución y mezclar. Transferir 2 mL de la solución anterior a una fiola de 25 mL, completar a volumen con medio de disolución y mezclar. Filtrar por membrana de PVDF de 0,45 µm de porosidad. (Concentración aproximada: 0,012 mg/mL).

Solución muestra: Transcurrido el tiempo de disolución, muestrear 25 mL de cada vaso de disolución (utilizando una jeringa de 25 mL de capacidad). Filtrar, sin realizar diluciones por membrana de PVDF de 0,45 µm de porosidad, descartando los primeros 5 mililitros (Concentración aproximada: 0,010 mg/mL).

3.7 CÁLCULOS

$$X = \frac{\text{Amp}}{\text{Ast}} \times \frac{\text{Wst}}{100} \times \frac{2}{25} \times \frac{\text{Pot\%/t/c}}{100} \times \frac{500}{5} \times 100$$

Donde:

X	: % glibenclamida disuelto/tableta
Wst	: Peso del estándar (mg).
Pot %/t/c	: Potencia del estándar de referencia, tal cual
Amp	: Área de la muestra
Ast	: Área del estándar.

Especificación: No menos de 70 % (Q) en 45 minutos.

Criterios de aceptación según USP Vigente Técnica General <711>

4. UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

Método: Cromatografía líquida (HPLC)

Referencia: USP vigente. Técnica General <905>.

[El sistema cromatográfico, condiciones cromatográficas, sistema cromatográfico y fase móvil; proceder según valoración valoración]

Solución estándar: Pesar una cantidad equivalente a 25 mg de Glibenclamida estándar de referencia tal cual y transferir a una fiola de 25 mL. Adicionar 20 mL de acetonitrilo, someter a ultrasonido durante por 5 minutos, luego completar a volumen con agua purificada. Transferir 5,0 mL de la solución anterior a una fiola de 25 mL, completar a volumen con acetonitrilo y mezclar. Filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad. (Concentración aproximada: 0,2 mg/mL).

Solución muestra: Colocar una tableta entera en una fiola de 25 mL adicionar 4 mL de agua purificada y agitar por rotación suave para dispersar y humedecer las tabletas, luego adicionar 15 mL de acetonitrilo y agitar por 30 minutos, completar a volumen con acetonitrilo y mezclar. Filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad. (Concentración aproximada: 0,2 mg/mL).

Técnica de Producto Terminado

4.1 CÁLCULOS

$$X = \frac{A_{mp}}{A_{st}} \times \frac{W_{st}}{25} \times \frac{5}{25} \times \frac{Pot\%/c}{100} \times \frac{25}{5} \times 100$$

Donde:

- X : % de glibenclamida/tableta
 Amp : Área de la muestra
 Ast : Área del estándar.
 Wst : Peso de la muestra (mg)
 Pot.%/c : Potencia del estándar de referencia, tal cual.

Fórmula general:

$$| M - \bar{X} | + ks$$

Donde:

- \bar{X} : Promedio de los contenidos individuales
 M : Valor de referencia
 K : Constante de aceptabilidad
 Si n = 10, entonces k = 2,4
 Si n = 30, entonces k = 2,0
 n : Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)
 s : Desviación estándar de la muestra
 T : Contenido deseado por unidad de dosificación al momento de la fabricación, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. A menos que se indique de otro modo, T es 100,0 % o T es el contenido deseado aprobado por el fabricante por unidad de dosificación.

Variable	Condiciones	Valor
M (caso 1) a aplicar Cuando T ≤ 101,5	Si $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, entonces	$M = \bar{X}$ (AV = ks)
	Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ (AV = $98,5 - \bar{X} + ks$)
	Si $\bar{X} > 101,5\%$, entonces	$M = 101,5\%$ (AV = $\bar{X} - 101,5 + ks$)
M (caso 2) a aplicar Cuando T > 101,5	Si $98,5\% \leq \bar{X} \leq T$, entonces	$M = \bar{X}$ (AV = ks)
	Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ (AV = $98,5 - \bar{X} + ks$)
	Si $\bar{X} > T$, entonces	$M = T\%$ (AV = $\bar{X} - T + ks$)

Especificación: Valor de aceptación (AV) < L1 %; L1= 15,0

Técnica de Producto Terminado

5. IDENTIFICACIÓN DE GLIBENCLAMIDA

A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO

Referencia: USP Vigente

Muestra: Moler un número de tabletas, pesar el equivalente a 15 mg de glibenclamida, hasta obtener un polvo fino y transferir a una fiola de 100 mL. Agregar 30 mL de acetonitrilo y agitar. Filtrar a través de filtro de celulosa de velocidad media (Whatman N° 42), evaporar el filtrado hasta sequedad y secar el residuo al vacío a 60 °C durante 3 horas.

Estándar: Pesar 15 mg de glibenclamida de estándar y transferir a una fiola de 100 mL. Agregar 30 mL de acetonitrilo y agitar. Evaporar el filtrado hasta sequedad y secar el residuo al vacío a 60 °C durante 3 horas.

Especificación: El espectro IR de la preparación de la muestra presenta máximos sólo a los mismos números de onda que corresponden a los del estándar.

B. CROMATOGRAFÍA LIQUIDA(HPLC)

Referencia: USP Vigente

Procedimiento: Proceder según el ensayo de valoración

Especificación: El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtienen en la valoración (HPLC).

6. VALORACIÓN DE GLIBENCLAMIDA

Declarado: Glibenclamida 5 mg/tableta

Método: Cromatografía Líquida (HPLC)

Referencia: USP Vigente

6.1 SISTEMA CROMATOGRÁFICO

Equipos:

- Cromatógrafo Líquido LaChrom Elite UV-VIS
- Cromatógrafo Líquido LaChrom Elite DAD
- Cromatógrafo Líquido Agilent
- Cromatógrafo Líquido Thermo Ultimate 3000 DIONEX
- Cromatógrafo Líquido LaChrom Ultra DAD
- Cromatógrafo Líquido LaChrom Ultra UV-VIS
- Cromatógrafo Líquido Hitachi Chromaster

Columna Cromatográfica L7; 250 mm x 4,6 mm (5 µm)

6.2 CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS

Longitud de onda: 254 nm

Flujo: 2,0 mL/min.

Volumen de inyección: 10µL

Aptitud del sistema

Muestra: Solución de aptitud del sistema

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 4,0 entre compuesto relacionado A de glibenclamida y glibenclamida.

Desviación estándar relativa: No más de 2,0 % para glibenclamida.

[Los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado A de glibenclamida y glibenclamida. son aproximadamente 0,5 y 1,0 respectivamente]

6.3 REACTIVOS

Fase móvil: En una fiola de 1000 mL, adicionar 2,6 g de fosfato de amonio monobásico y 450 mL de agua purificada, someter a ultrasonido hasta disolver. Adicionar 550 mL de Acetonitrilo, mezclar y llevar a pH 5,25 ± 0,30 con ácido fosfórico o hidróxido de sodio. Filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad, desgasificar en vacío por 3 minutos.

Técnica de Producto Terminado

6.4 PROCEDIMIENTO

Solución madre de aptitud del sistema: Pesar 5 mg de glibenclamida compuesto relacionado A y transferir a una fiola de 50 mL. Adicionar 25 mL de acetonitrilo, disolver, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. (Concentración aproximada: 0,1 mg/mL).

Solución de aptitud del sistema: Pesar aproximadamente 10 mg de glibenclamida estándar de referencia tal cual y transferir a una fiola de 25 mL. Agregar 20,0 mL de la solución madre de aptitud del sistema, agitar vigorosamente hasta disolver. Agregar 4,0 mL de agua y mezclar. Filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad. (Concentración aproximada: 0,42 mg/mL)

Solución estándar: Pesar aproximadamente 10 mg de glibenclamida estándar de referencia tal cual y transferir a una fiola de 25 mL. Adicionar 20,0 mL de acetonitrilo, agitar vigorosamente hasta disolver. Agregar 4,0 mL agua purificada y mezclar. Filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad. (Concentración aproximada: 0,42 mg/mL).

Solución muestra: Transferir no menos de 20 tabletas a una fiola de 250 mL. Agregar 40,0 mL de agua purificada, agitar por rotación suave para dispersar y humedecer las tabletas. Luego agregar 200,0 mL de acetonitrilo, agitar durante 30 minutos. Centrifugar una porción de la suspensión así obtenida y utilizar el sobrenadante transparente. Filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad. (Concentración aproximada: 0,42 mg/mL)

6.5 CÁLCULOS

$$X = \frac{A_{mp}}{A_{st}} \times \frac{W_{st}}{24} \times \frac{Pot\% \ t/c}{100} \times \frac{240}{W_{mp}} \times PP$$

Donde:

- X : mg de glibenclamida /tableta
Pot. % t/c : Potencia del estándar de referencia, tal cual.
Amp : Área de la muestra
Ast : Área del estándar.
Wmp : Peso de la muestra (mg)
Wst : Peso del estándar (mg)
PP : Peso promedio de tabletas (mg)

Especificación: 4,50 mg/tab. – 5,50 mg/tab. (90,0 % - 110,0 %)

7. IMPUREZAS

Método: Cromatografía Líquida (HPLC)

Referencia: USP Vigente – Adaptada

7.1 SISTEMA CROMATOGRÁFICO

Equipos:

- Cromatógrafo Líquido LaChrom Elite UV-VIS
- Cromatógrafo Líquido LaChrom Elite DAD
- Cromatógrafo Líquido Agilent
- Cromatógrafo Líquido Thermo Ultimate 3000 DIONEX
- Cromatógrafo Líquido LaChrom Ultra DAD
- Cromatógrafo Líquido LaChrom Ultra UV-VIS
- Cromatógrafo Líquido Hitachi Chromaster

Columna Cromatográfica L7; 150 mm x 3,9 mm (4 µm)

Técnica de Producto Terminado

7.2 CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS

Longitud de onda: 215 nm

Flujo: 1 mL/min.

Volumen de inyección: 20 µL

Temperatura de la columna: 40 °C

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 15,0 entre compuesto relacionado A de glibenclamida y glibenclamida.

Desviación estándar relativa: No más de 5,0 % para compuesto relacionado A de glibenclamida.

[Los tiempos de retención relativos para Compuesto Relacionado A de Glibenclamida y Glibenclamida son aproximadamente 0,3 y 1,0 respectivamente]

7.3 REACTIVOS

Fase móvil: Disolver 0,087 g de fosfato dibásico de potasio y 0,612 g de fosfato monobásico de potasio en 550 mL de agua para obtener una solución con un pH de $6,00 \pm 0,05$. Agregar 450 mL de metanol. Filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad, desgasificar en vacío por 3 minutos.

Diluyente: Disolver 0,871 g de fosfato dibásico de potasio en 550 mL de agua y diluir con metanol hasta 1 L.

7.4 PROCEDIMIENTO

Solución madre del estándar: Pesar 5 mg de glibenclamida compuesto relacionado A y 5 mg de Glibenclamida. Transferir a una fiola de 50 mL. Adicionar 25 mL de metanol, disolver, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. (Concentración aproximada: 0,1 mg/mL de Glibenclamida y Glibenclamida Compuesto Relacionado A).

Solución estándar: Transferir 4,0 mL de la Solución madre del estándar a una fiola de 100 mL completar a volumen con fase móvil y mezclar. Luego transferir 1,0 mL de la solución anterior a una fiola de 10 mL completar a volumen con fase móvil y mezclar. Filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad. (Concentración aproximada: 0,0004 mg/mL glibenclamida y glibenclamida compuesto relacionado A).

Solución muestra: Reducir a polvo no menos de 20 tabletas, pesar el equivalente a 20 mg de Glibenclamida y transferir a una fiola de 100 mL. Adicionar 80 mL de diluyente, sonicar durante 15 minutos y luego agitar durante 10 minutos. Completar a volumen con diluyente y mezclar. Centrifugar una porción de esta solución y utilizar el sobrenadante transparente. Filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad. Esta solución permanece estable durante 14 horas cuando se almacena a temperatura ambiente. (Concentración aproximada: 0,2 mg/mL)

7.5 CÁLCULOS

$$X = \frac{r_u}{r_s} \times \frac{C_s}{C_u} \times 100$$

Donde:

X	: % de glibenclamida compuesto relacionado A
r_u	: Respuesta del pico glibenclamida compuesto relacionado A de la muestra.
r_s	: Respuesta del pico glibenclamida compuesto relacionado A del estándar.
C_s	: Concentración de glibenclamida compuesto relacionado A en el estándar (mg/mL).
C_u	: Concentración nominal de glibenclamida en la muestra (mg/mL).

Especificación: No más de 5,3 %

8. REFERENCIA: USP vigente

ANEXO 2: Formatos de recolección de datos fase de mezcla-Tableteado

FASE DE MEZCLA

Producto:		LOTE:	
ENSAYO		RESULTADO	
Aspecto		<hr/> <hr/> <hr/>	
% de Humedad (Termobalanza)			
Densidad	Aparente (g/mL)		
	Compactada (g/mL)		
CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS	Índice de Hausner ($\frac{d_0}{d_1}$)	1.00 - 1.11	Excelente
		1.12 - 1.18	Buena
		1.19 - 1.25	Adecuada
		1.26 - 1.34	Aceptable
		1.35 - 1.45	Pobre
		1.46 - 1.59	Muy Pobre
		>1.60	Extremadamente Pobre
	Índice de Carr ($\frac{d_0}{d_1} \times 100$)	≤ 10	Excelente
		11 - 15	Buena
		16 - 20	Adecuada
		21 - 25	Aceptable
		26 - 31	Pobre
		32 - 37	Muy Pobre
		>38	Extremadamente Pobre

Fase de tableteado

MAQUINA :

CONTROL DE PESOS:

N°	hora	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Peso promedio
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
											Promedio final	

MAQUINA :

CONTROL DE DUREZA:

N°	hora	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	dureza promedio
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
											Promedio final	

ANEXO 3: Análisis de Riesgo para los Atributos Críticos de calidad

Atributos de calidad del producto objetivo		Especificación	¿Se considera un CQA?	Justificación
Forma farmacéutica		Tableta oral	NO	El objetivo es la aceptación por parte del paciente
Atributos físicos	Aspecto	Tabletas circulares, biconvexas, de color amarillo.	NO	No afecta la calidad, seguridad y eficacia; pero, es un criterio a tomar en cuenta para lograr la aceptabilidad por parte del paciente
	Peso	120,3 mg/tab. - 139,7 mg/tab.	SÍ	La variación de peso podría afectar la uniformidad de contenido de principio activo, pero se cuenta con historial de que la mezcla tiene propiedades de flujo aceptables que aseguran un llenado uniforme de las matrices.
	Dureza	3 kp - 9 kp	SÍ	Tiene impacto sobre la desintegración y disolución, debe cumplir con los criterios de aceptación establecidos.
	Friabilidad	No más de 1%	NO	No tiene efecto sobre la seguridad y eficacia, pero si en la presentación y aceptación por parte del paciente
	Diámetro	7 mm +/- 1%	NO	Debe cumplir con la especificación para su acondicionado primario, no tiene efecto sobre la seguridad y eficacia.
	Desintegración	No más de 15 minutos	SÍ	El incumplimiento de este atributo de calidad afecta la biodisponibilidad del IFA
Identificación de IFA		El espectro IR de la preparación de la muestra presenta máximos solo a los mismos números de onda que corresponden a los del estándar.	NO	Impacta sobre la seguridad y eficacia, pero se garantiza la identidad del activo durante la dispensación (verificación del certificado de análisis), así como, la validación de los componentes de la formulación antes de iniciar el proceso de mezcla
Valoración		4,50 mg/tab. - 5,50 mg/tab. (90,0 % - 110%)	SÍ	La sobredosis afecta la seguridad del paciente y a dosis bajas no se garantiza la efectividad del tratamiento
Uniformidad de unidades de dosificación		Valor de aceptación (AV) <L1 %; L1=15,0	NO	Con efecto sobre la seguridad y eficacia, debido a que cumpliendo este criterio garantizamos la concentración de IFA en cada comprimido para asegurar la eficacia del tratamiento al paciente.
Disolución		No menos de 70% (Q) en 45 minutos	SÍ	El incumplimiento de este atributo de calidad afecta la biodisponibilidad del IFA
Impurezas		No más de 5,3%	NO	Las impurezas pueden afectar la seguridad del paciente, el historial de fabricación de producto muestra que se cumple adecuadamente este criterio
Límites microbianos		Recuento total de microorganismos aerobios: No más de 1000 UFC/g	SÍ	Con impacto sobre la seguridad del paciente, pero no se considera crítica debido a que se cuentan con equipos e instalaciones en cumplimiento con las BPM, métodos de limpieza validados, controles fisicoquímicos de materia prima, normas de higiene y comportamiento en las instalaciones farmacéuticas.
		Recuento total de hongos filamentosos y levaduras: No más de 100 UFC/g		
		Determinación de microorganismos específicos: Escherichia Coli: Ausencia/g		

Fuente: Elaboración propia

ANEXO 4: Análisis de Riesgo de los Atributos Críticos de Materiales

Material	ACC afectado	Modo de falla	Causa	Efecto	P	S	D	NPR	Comentario	Medidas preventivas
IFA	Disolución	Forma polimórfica diferente	Activo con dos fabricantes distintos	Biodisponibilidad afectada, por lo tanto, la eficacia se ve comprometida	2	5	2	20	La forma polimórfica afecta a la disolución,	Verificar que los distintos lotes de IFA pertenezcan al mismo fabricante
		Distribución de tamaño de partícula no homogénea		La solubilidad puede verse afectada, por lo tanto, la eficacia se ve afectada.	2	5	2	20	Pertenece a la clase 2 del SCB: baja solubilidad y alta permeabilidad	Verificar que los distintos lotes de IFA pertenezcan al mismo fabricante
	Valoración	Segregación de la mezcla	Propiedades de flujo pobres	Uniformidad de distribución de contenido del activo comprometida, por lo tanto, la calidad se ve afecta	2	5	2	20	-	Revisión del certificado de análisis del fabricante y por parte del laboratorio
	Impurezas	Alto contenido de compuestos relacionados	Proveedor no calificado	Seguridad de paciente afectada	1	5	2	10	-	-Proveedores calificados -Revisión del certificado de análisis del fabricante y por parte del laboratorio
	Contenido microbiano	Carga microbiana alta	Condiciones de transporte, almacenamientos inadecuados	Seguridad del paciente comprometida	1	5	2	10	-	-Revisión del certificado de análisis del fabricante y por parte del laboratorio
Diluyentes	Peso	Propiedades de flujo pobres	Densidad aparente y después de compactada no apropiadas	Distribución de contenido de principio activo no uniforme (calidad comprometida)	2	5	2	1	-	-Verificar el flujo de los insumos en el certificado de análisis
	Uniformidad de contenido de principio activo	Segregación de los componentes de la mezcla	Distintos grados de tamaño de partícula	Eficacia comprometida	2	5	2	20	-	Verificar que los fabricantes sean el mismo
	Impurezas	Niveles inseguros de impurezas relacionadas	Proveedor no calificado	Seguridad de paciente afectada	2	4	2	16	Verificar que las impurezas relacionadas de la Lactosa cumplan los límites establecidos en el certificado de análisis del proveedor	Verificar el contenido de impurezas en el laboratorio (revisión del certificado de análisis)
Desintegrantes	Disolución	Concentración de desintegrante insuficiente	Falta de experiencia del formulador	Eficacia comprometida	2	5	2	20	-	No hay evidencia de observaciones respecto a la desintegración y disolución en el historial de fabricación del producto
Lubricante	Disolución	Concentración por debajo del óptimo	Falta de experiencia del formulador	Detección de fenómenos de picking en las tabletas. Se compromete la aceptación por parte del paciente	2	5	2	20	-	No hay evidencia de observaciones respecto al aspecto en el historial de fabricación del producto
		Concentración por encima del óptimo	Falta de experiencia del formulador	Por su naturaleza hidrofóbica, puede cubrir la superficie del fármaco y la disolución se ve afectada, por lo tanto, la eficacia está comprometida.	2	5	2	20	-	No hay evidencia de observaciones respecto al aspecto en el historial de fabricación del producto
Colorante	Aspecto físico (aparición)	Concentración por debajo del óptimo	Falta de experiencia del formulador	Fenómenos de moteado (aparición de la tableta no uniforme), puede verse afectada la aceptabilidad por parte del paciente	2	4	2	16	-	No hay evidencia de observaciones respecto al aspecto en el historial de fabricación del producto
		PROBABILIDAD DE OCURRENCIA DE LA FALLA	SEVERIDAD		PROBABILIDAD DE DETECCIÓN			NÚMERO DE PRIORIDAD DE RIESGO RPN		
	REMOTA	1	MÍNIMA	1	SEGURA			1	ALTO RIESGO DE FALLA	60-125
	BAJA	2	BAJA	2	ALTA PROBABILIDAD DE DETECCIÓN			2	RIESGO MEDIO DE FALLA	27-59
	MODERADA	3	MODERADA	3	PROBABILIDAD MEDIA			3	RIESGO BAJO DE FALLA	02-26
	ALTA	4	ALTA	4	PROBABILIDAD BAJA			4	NO EXISTE RIESGO DE FALLA	0-1
	MUY ALTA	5	MUY ALTA	5	IMPROBABLE			5		

Fuente: Elaboración propia

ANEXO 5: Análisis de Riesgo de los Parámetros críticos de Proceso

Etapa	Parte de proceso	Modo de falla	Causa	Efecto	P	S	D	NPR	Comentario	Medidas preventivas																																																	
Mezcla	Tamizado	Número de malla incorrecto	Descuido de personal	Impacto en el tamaño de partícula, por lo tanto, en la solubilidad del activo	2	5	2	20	-	Verificación de los equipos y accesorios previos al inicio de la operación																																																	
		Velocidad de tamizado alta	Descuido de personal		1	5	1	5	La velocidad en este equipo es un factor fijo (no regulable)	-																																																	
	Mezcla	Mezcla	Tipo de mezclador inadecuado	Descuido de personal	Distribución no uniforme de los agentes desintegrantes (impacto en la disolución, por lo tanto en la eficacia)	2	4	2	16	Se considera un factor fijo (solo se utilizará un tipo de mezclador)	-																																																
			Orden de adición de los componentes incorrecta			2	4	2	16	Se considera un factor fijo (Se cuenta con solo un procedimiento de fabricación)	-																																																
			Capacidad del mezclador incorrecta			2	4	2	16	El tamaño de lote es un factor fijo	-																																																
			Velocidad de mezclado alta			2	5	2	20	La velocidad es un factor fijo (establecido en el procedimiento de fabricación)	-																																																
			Tiempo de mezclado por encima del óptimo			2	5	2	20	El tiempo es un factor fijo (establecido en el procedimiento de fabricación)	-																																																
	Tableteado	Tableteado	Velocidad de tableteado alta	Rangos de operación definidos empíricamente	La velocidad de tableteado alta genera variabilidad en el peso de las tabletas, por lo tanto, se compromete la uniformidad de contenido del activo	3	5	2	30	- Aplicar DoE para definir los rangos operacionales	-																																																
			Fuerza de compresión excesiva	Regulación empírica	La fuerza de compresión elevada afecta la dureza de las tabletas, siendo la desintegración y la disolución los atributos impactados	3	5	2	30	- Aplicar DoE para definir los rangos operacionales	-																																																
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">PROBABILIDAD DE OCURRENCIA DE LA FALLA</th> <th colspan="3">SEVERIDAD</th> <th colspan="2">PROBABILIDAD DE DETECCIÓN</th> <th colspan="2">NÚMERO DE PRIORIDAD DE RIESGO RPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>REMOTA</td> <td>1</td> <td>MÍNIMA</td> <td>1</td> <td>SEGURA</td> <td>1</td> <td>ALTO RIESGO DE FALLA</td> <td>60-125</td> </tr> <tr> <td>BAJA</td> <td>2</td> <td>BAJA</td> <td>2</td> <td>ALTA PROBABILIDAD DE DETECCIÓN</td> <td>2</td> <td>RIESGO MEDIO DE FALLA</td> <td>27-59</td> </tr> <tr> <td>MODERADA</td> <td>3</td> <td>MODERADA</td> <td>3</td> <td>PROBABILIDAD MEDIA</td> <td>3</td> <td>RIESGO BAJO DE FALLA</td> <td>02-26</td> </tr> <tr> <td>ALTA</td> <td>4</td> <td>ALTA</td> <td>4</td> <td>PROBABILIDAD BAJA</td> <td>4</td> <td>NO EXISTE RIESGO DE FALLA</td> <td>0-1</td> </tr> <tr> <td>MUY ALTA</td> <td>5</td> <td>MUY ALTA</td> <td>5</td> <td>IMPROBABLE</td> <td>5</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>											PROBABILIDAD DE OCURRENCIA DE LA FALLA		SEVERIDAD			PROBABILIDAD DE DETECCIÓN		NÚMERO DE PRIORIDAD DE RIESGO RPN		REMOTA	1	MÍNIMA	1	SEGURA	1	ALTO RIESGO DE FALLA	60-125	BAJA	2	BAJA	2	ALTA PROBABILIDAD DE DETECCIÓN	2	RIESGO MEDIO DE FALLA	27-59	MODERADA	3	MODERADA	3	PROBABILIDAD MEDIA	3	RIESGO BAJO DE FALLA	02-26	ALTA	4	ALTA	4	PROBABILIDAD BAJA	4	NO EXISTE RIESGO DE FALLA	0-1	MUY ALTA	5	MUY ALTA	5	IMPROBABLE	5	
PROBABILIDAD DE OCURRENCIA DE LA FALLA		SEVERIDAD			PROBABILIDAD DE DETECCIÓN		NÚMERO DE PRIORIDAD DE RIESGO RPN																																																				
REMOTA	1	MÍNIMA	1	SEGURA	1	ALTO RIESGO DE FALLA	60-125																																																				
BAJA	2	BAJA	2	ALTA PROBABILIDAD DE DETECCIÓN	2	RIESGO MEDIO DE FALLA	27-59																																																				
MODERADA	3	MODERADA	3	PROBABILIDAD MEDIA	3	RIESGO BAJO DE FALLA	02-26																																																				
ALTA	4	ALTA	4	PROBABILIDAD BAJA	4	NO EXISTE RIESGO DE FALLA	0-1																																																				
MUY ALTA	5	MUY ALTA	5	IMPROBABLE	5																																																						

Fuente: Elaboración propia

ANEXO 6: Reporte de análisis de control de calidad

PROTOCOLO DE ANÁLISIS N° AT-0965/23

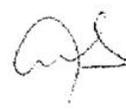
Producto:	GLIBENCLAMIDA 5 mg TABLETA	Vencimiento:	SEPTIEMBRE 2027
Presentación:	Caja con 500 tabletas	Cantidad:	3600000 TAB
Norma Técnica:	USP-NF 2022 N.° 1	Fecha de análisis:	16/10/2023
F.Fabricación:	06/09/2023	F. Recepción:	11/10/2023

ENSAYO FÍSICOQUÍMICO Técnica analítica : TPT-0013	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Aspecto	Tabletas- circulares, biconvexas, de color amarillo.	Conforme
(*) Peso Promedio	120,3 mg/tab. - 139,7 mg/tab.	129,5 mg/tab.
Disolución (Prueba 1)	No menos de 70 % (Q) en 45 minutos	99 %
Uniformidad de Unidades de dosificación	Valor de aceptación (AV) \leq L1 %; L1 = 15,0	3,6 %
Identificación de Glibenclamida	A. El espectro IR de la preparación de la muestra presenta máximos sólo a los mismos números de onda que corresponden a los del estándar. B. El tiempo de retención del pico principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar según se obtienen en la valoración (HPLC).	Conforme Conforme
Valoración de Glibenclamida	4,50 mg/tab. - 5,50 mg/tab. 90,0 % - 110,0 %	4,86 mg/tab. 97,2 %
Impurezas: Compuesto relacionado A de Glibenclamida	No más de 5,3 %	Menos de 5,3 %
ENSAYO MICROBIOLÓGICO Técnica analítica : TM-0072	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Total de Microorganismos Aerobios	No mayor de 1 000 ufc/g	Menor de 10 ufc/g
Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras	No mayor de 100 ufc/g	Menor de 10 ufc/g
Determinación de Microorganismos Específicos:		
Escherichia coli	Ausencia/g	Ausencia/g
DISPOSICIÓN	APROBADO	

(*) Según BP vigente



JEFE DE CONTROL DE CALIDAD



DIRECTOR TÉCNICO

PROTOCOLO DE ANÁLISIS N° AT-0975/23

Producto: GLIBENCLAMIDA 5 mg TABLETA
Presentación: Caja con 500 tabletas

Norma Técnica: USP-NF 2022 N.º 1	Vencimiento: SEPTIEMBRE 2027
	Cantidad: 3600000 TAB
	Fecha de análisis: 19/10/2023
F.Fabricación: 06/09/2023	F. Recepción: 11/10/2023

ENSAYO FÍSICOQUÍMICO Técnica analítica : TPT-0013	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Aspecto	Tabletas circulares, biconvexas, de color amarillo.	Conforme
(%) Peso Promedio	120,3 mg·tab. - 139,7 mg·tab.	129,7 mg·tab.
Disolución (Prueba 1)	No menos de 70 % (Q) en 45 minutos	99 %
Uniformidad de Unidades de dosificación	Valor de aceptación (AV) < L1 %; L1 = 15,0	4,1 %
Identificación de Glibenclamida	A. El espectro IR de la preparación de la muestra presenta máximos sólo a los mismos números de onda que corresponden a los del estándar. B. El tiempo de retención del pico principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar, según se obtienen en la valoración (HPLC).	Conforme Conforme
Valoración de Glibenclamida	4,50 mg·tab. - 5,50 mg·tab. 90,0 % - 110,0 %	5,08 mg·tab. 101,6 %
Impurezas: Compuesto relacionado A de Glibenclamida	No más de 5,3 %	Menos de 5,3 %
ENSAYO MICROBIOLÓGICO Técnica analítica : TM-0072	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Total de Microorganismos Aerobios	No mayor de 1 000 ufc/g	Menor de 10 ufc/g
Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras	No mayor de 100 ufc/g	Menor de 10 ufc/g
Determinación de Microorganismos Específicos:		
Escherichia coli	Ausencia/g	Ausencia/g
DISPOSICIÓN	APROBADO	

(*) Según BP vigente



JEFE DE CONTROL DE CALIDAD



DIRECTOR TECNICO

