



POSGRADOS

Maestría en **PRODUCCIÓN Y OPERACIONES INDUSTRIALES**

RPC-SO-30-NO.506-2019

Opción de titulación:

Proyectos de desarrollo

Tema:

Estudio de factibilidad para el control del tamaño de partícula en un comprimido antiinflamatorio.

Autor(es):

Q. F. Edison Harold Zambrano Salazar

Director:

Ing. Hernán Lara padilla, PhD.

GUAYAQUIL – ECUADOR
2023



Edison Harold Zambrano Salazar

Químico y Farmacéutico.

Candidato a Magíster en Producción y Operaciones Industriales por la Universidad Politécnica Salesiana – Sede Guayaquil.

ezambrano2022@outlook.com

Dirigido por:



Hernán Vinicio Lara Padilla, PhD.

Ingeniero Mecánico.

Master en Diseño, Producción y Automatización Industrial
Escuela Politécnica Nacional.

Doctor en Ciencias de la Ingeniería.

Tecnológico de Monterrey

hlara@ups.edu.ec

Todos los derechos reservados.

Queda prohibida, salvo excepción prevista en la Ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra para fines comerciales, sin contar con autorización de los titulares de propiedad intelectual. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual. Se permite la libre difusión de este texto con fines académicos investigativos por cualquier medio, con la debida notificación a los autores.

DERECHOS RESERVADOS

©2023 Universidad Politécnica Salesiana.

GUAYAQUIL – ECUADOR – SUDAMÉRICA

Edison Harold Zambrano Salazar.

Estudio de factibilidad para el control del tamaño de partícula en un comprimido antiinflamatorio.

AGRADECIMIENTO

A Dios todo el agradecimiento profundo por haberme permitido alcanzar esta meta propuesta y brindarme salud para lograr los objetivos en este largo camino que aporta al desarrollo profesional y contribuye al crecimiento de nuevos profesionales preparados para contribuir a la sociedad y al país.

A mi madre por ser el soporte y la guía que impulsa a mi preparación continua siendo el motor impulsor hacia todas las metas propuestas ya que sin ella nada de esto sería posible; también agradecer a nuestros docentes por impartir sus conocimientos y por enseñarnos valores éticos y morales. Agradecer profundamente a todas las personas que han depositado su confianza, respaldo y que motivaron a continuar mi preparación.

Finalmente quiero agradecer a mi tutor por su sincera gratitud, apoyo incondicional, valiosa colaboración, asesoramiento en la elaboración y culminación de este presente trabajo de investigación.

Resumen

En la actualidad, las investigaciones y estudios de campo en el ámbito farmacéutico en lo respecta a la elaboración de comprimidos antiinflamatorios no suelen considerar el tamaño de partícula de un producto intermedio como un factor crítico en el control de procesos. Aunque las investigaciones científicas abordan este campo, no se encuentra una relación directa con el estudio, o las compañías optan por mantener esta información en reserva por considerarla confidencial. Algunas empresas no evalúan el impacto generado por altos porcentajes de merma durante el proceso y establecen márgenes amplios sin analizar las pérdidas económicas que podrían derivarse. Como modelo de estudio se evalúa el proceso de elaboración de comprimidos antiinflamatorios en una empresa de la ciudad de Guayaquil. Dada la problemática de que los reportes de lotes fabricados presentan un elevado porcentaje de desperdicio, se propone aplicar el enfoque Six Sigma y herramientas estadísticas para revisar la información histórica, identificar en qué parte del proceso se produce la mayor cantidad de merma y evaluar las posibles variables críticas. En este contexto, se plantea la presente propuesta de trabajo para determinar los porcentajes de granulometría óptimos del producto Ketorolaco Trometamina 30 mg comprimidos mediante el método de tamizado mecánico. La evaluación se llevó a cabo en el proceso previo a la compresión utilizando el enfoque Six Sigma y herramientas estadísticas, con el objetivo de identificar alternativas que permitan reducir los porcentajes de merma, determinar las distintas medidas de mallas requeridas y verificar si los resultados de análisis varían al aplicar las mejoras propuestas. Finalmente, se hacen

recomendaciones para mejorar el proceso y producto final en cuanto a comprimidos antiinflamatorios para garantizar su calidad y minimizar las pérdidas económicas.

Palabras claves: Granulometría, Compresión, tamaño de partícula, dureza

Abstract

Currently, research and field studies in the pharmaceutical industry do not usually consider particle size of an intermediate product as a critical factor in process control. Although scientific research addresses this field, there is no direct relationship with the study, or companies choose to keep this information confidential. Some businesses do not evaluate the impact generated by high percentages of waste during the process and set wide margins without analyzing the potential economic losses that may arise. As a study model, the process of making anti-inflammatory tablets in a company in the city of Guayaquil is evaluated. Given the issue that reports of manufactured batches show a high percentage of waste, it is proposed to apply the Six Sigma approach and statistical tools to review historical information, identify which part of the process produces the most waste, and assess possible critical variables. In this context, the current work proposal aims to determine the optimal particle size percentages for the Ketorolac Tromethamine 30 mg tablets product using the mechanical sieving method. The evaluation was carried out in the process prior to compression using the Six Sigma approach and statistical tools, with the goal of identifying alternatives that allow reducing waste percentages, determining the different mesh sizes required, and verifying if the analysis results vary when applying the proposed improvements. Finally, recommendations are made to improve the process and final product in terms of anti-inflammatory tablets to guarantee their quality and minimize economic losses.

Keywords: Granulometry, compression, particule size, hardnes

ÍNDICE

Resumen.....	IV
Abstract.....	VI
1. INTRODUCCIÓN	XIII
2. DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA.....	14
2.1 Situación problemática.....	14
2.2 Formulación del problema.	16
2.2.1 Problema general	16
2.2.2 Problemas específicos.....	16
2.3 Justificación de la investigación.	17
2.4 Objetivos.....	18
2.4.1 Objetivo general.....	18
2.4.2 Objetivos específicos	18
2.5 Hipótesis	18
3. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL	19
3.1 Antiinflamatorios (AINEs)	19
3.1.1 Mecanismos de acción	19
3.2 Ketorolaco Trometamina	19
3.2.1 Estructura química	20
3.3 Farmacopea.....	20
3.4 Validación de Procesos.....	21
3.4.1 Tipos de Validación.....	21
3.5 Proceso de Manufactura.....	22
3.6 Buenas Prácticas de Manufactura	22
3.6.1 Sistema de Gestión de Calidad	23
3.6.2 ICH.....	23
3.7 Composición de los comprimidos.....	23
3.7.1 Compresión de una Tableta	24
3.7.2 Características de la granulometría	24
3.8 Friabilidad.....	25
3.9 Desintegración	26
3.10 Uniformidad de contenido	27
3.11 Reprocesamiento.....	27

3.12	Importancia del análisis de Granulometría.....	28
4.	MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	32
4.1	Tipo, diseño y nivel de investigación.....	32
4.1.1	Método de investigación.....	32
4.1.2	Capacidad de Producto vs Capacidad de Proceso.....	34
4.1.3	Capacidad de Proceso.....	34
4.1.4	Capacidad de Producto.....	35
4.2	Determinación de la muestra.....	37
4.3	Equipos, aparatos y materiales.....	37
4.3.1	Equipos y Materiales.....	38
4.4	Tratamiento de la información.....	39
4.5	Metodología Experimental.....	39
4.5.1	Lotes reportados con bajo rendimiento.....	39
4.5.2	Evaluación y control aplicando el análisis de granulometría en nuevos lotes.....	41
4.5.3	Fabricación de Ketorolaco Trometamina.....	42
4.5.4	Procedimiento para el manejo de la tableteadora.....	43
4.5.5	Controles durante el proceso de compresión.....	45
4.6	Análisis de Granulometría de lotes fabricados Ketorolaco Trometamina.....	47
4.6.1	Tratamiento de lotes aplicando pre - compresión.....	49
4.6.2	Análisis comparativo lote 221310J-V (polvo virgen) versus prueba en 221310J-P. .	50
4.6.3	Análisis comparativo lote 221607K-V (polvo virgen) versus prueba en 221607K - P.....	51
4.6.4	Análisis comparativo lote 221608k-V (polvo virgen) versus prueba en 221608k -P. 2	52
4.6.5	Análisis comparación de porcentajes de Granulometría en lotes 221310J – 221607K - 221608K.....	53
4.6.6	Análisis comparativo de pesos promedios de los lotes 221310J – 221311J – 221607K – 221608K.....	55
4.6.7	Análisis comparativo de Fuerza de ruptura (dureza) de los lotes 221310J – 221311J – 221607K – 221608K.....	56
4.7	Capacidad de proceso.....	57
4.7.1	Mejora de proceso lote 221310J.....	59
4.7.2	Mejora de proceso lote 221311J.....	62
4.7.3	Mejora de proceso lote 221607K.....	64
4.7.4	Mejora de proceso lote 221608K.....	66

4.8	Resultados de análisis físicos y químicos obtenidos según metodología de la empresa.	68
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	71
	RECOMENDACIONES	73
	REFERENCIAS.....	75
	GLOSARIO	79
	ANEXOS	81

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Diagrama DMAIC.....	30
Tabla 2.	Evaluación de porcentajes de merma reportados en lotes históricos.	40
Tabla 3.	Evaluación y control de los porcentajes de rendimientos obtenidos en el proceso de compresión.....	41
Tabla 4.	Análisis cuantitativo de la cantidad de tamaño de partícula en lotes fabricados.....	47
Tabla 5.	Porcentajes de retención obtenido mediante el control de granulometría.	50
Tabla 6.	Resultados analíticos obtenidos de lotes aplicando los controles de granulometría.....	69

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de Ketorolaco de Trometamina	20
Figura 2. Formas de punzones para la formación de comprimidos.	24
Figura 3. Equipo Desintegrador de comprimidos	26
Figura 4. Diagrama experimental para el desarrollo de la propuesta por el Análisis de Granulometría de Ketorolaco Trometamina.	36
Figura 5. Compresión de tabletas Ketorolaco con Trometamina	37
Figura 6. Mezcla de Ketorolaco en equipo mezclador granulador de 120kg.	43
Figura 7. Compresión de tabletas de Ketorolaco Trometamina.	45
Figura 8. Resultados del ensayo de Granulometría.	49
Figura 9. Análisis de Granulometría lote 221310J-V versus lote 221310J-P.....	51
Figura 10. Análisis de Granulometría lote 221607K-V versus lote 221607K-P	52
Figura 11. Análisis de Granulometría lote 221608K-V versus lote 221608K-P.....	53
Figura 12. Análisis comparativo de acuerdo con los porcentajes de granulometría obtenidos por cada lote.	54
Figura 13. Control en proceso de pesos promedio para cada lote analizado.	55
Figura 14. Control en proceso de Durezas para cada lote analizado.	56
Figura 15. Capacidad de proceso lote 221310J de pesos promedio.	61
Figura 16. Capacidad de proceso lote 221310J de dureza.	62
Figura 17. Capacidad de proceso lote 221311J de pesos promedio.	63
Figura 18. Capacidad de proceso lote 221311J de dureza.	64
Figura 19. Capacidad de proceso lote 221607K de pesos promedio.	65

Figura 20. Capacidad de proceso lote 221607K de dureza..... 66

Figura 21. Capacidad de proceso lote 221608K de pesos promedio. 67

Figura 22. Capacidad de proceso lote 221608K de dureza..... 68

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Tamices #20, #40, #60 y # 100 utilizados para ensayos de Granulometría. 81

Anexo 2. Equipo tamizador para análisis de Granulometría. 81

Anexo 3. Búsqueda inicial en Scopus por palabras claves para la investigación encontrándose solo un documento bibliográfico. 82

Anexo 4. Cambio de palabras claves obteniendo 14 trabajos que abordan el campo de investigación, ninguno está relacionado directamente con el estudio. 82

Anexo 5. Resultados obtenidos de las investigaciones realizadas a través del tiempo en Scopus. 83

Anexo 6. Diagrama de proceso para la Manufactura de un comprimido Antiinflamatorio. 84

Anexo 7. Análisis SIPOC. 85

Anexo 8. Análisis de Causa - Efecto del impacto que genera la falta del ensayo de Granulometría. 85

Anexo 9. Información general de las tabletas por casas comerciales que se distribuyen en Ecuador. 86

Anexo 10. Equipo utilizado para los ensayos de tracción de las tabletas. 86

Anexo 11. Datos obtenidos de Fuerza y Desplazamiento en el ensayo de compresión de la pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (D).....	87
Anexo 12. Tableta del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (D) lista para el ensayo de compresión.....	90
Anexo 13. Datos obtenidos de Fuerza y Desplazamiento en el ensayo de compresión de la pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (N).....	91
Anexo 14. Pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (N) lista para el ensayo de compresión.....	93
Anexo 15. Datos obtenidos de Fuerza y Desplazamiento en el ensayo de compresión de la pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (A).....	94
Anexo 16. Pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (A) lista para el ensayo de compresión.....	96
Anexo 17. Datos obtenidos de Fuerza y Desplazamiento en el ensayo de compresión de la pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (K).....	97
Anexo 18. Pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (K) lista para el ensayo de compresión.....	99

1. INTRODUCCIÓN

El siguiente trabajo de investigación fue realizado para dar a conocer la importancia de realizar controles en proceso en la Industria Farmacéutica del Ecuador para conocer y mejorar el tamaño de partícula de un comprimido antiinflamatorio. El presente estudio se lo hará en base a experimentación de campo aplicando herramientas estadísticas para el procesamiento de datos.

Ketorolaco Trometamina es un principio activo que cumple la función como antiinflamatorio y analgésico en tabletas comprimidas de vía de administración oral encontrándose en dosis de 30mg por tableta. El resultado de obtener durante la fabricación de una tableta correctamente distribuidas pequeñas cantidades de principio activo está asociado al adecuado tamaño de partícula en un comprimido, estos deberán estar distribuidos de manera uniforme para garantizar su dosis declarada.

Las Industrias Farmacéuticas a causa de la falta de implementación como controles en proceso del tamaño de partícula óptimo en la fabricación de Ketorolaco Trometamina y la falta de información bibliográfica disponible no consideran la granulometría como un ensayo de vital importancia. Realizar un control no solo permite estandarizar un proceso si no también reducir grandes mermas de producto, optimizar tiempos de proceso, gastos de recursos incluía las horas hombres entre otras variables a considerar

2. DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA

2.1 Situación problemática

A nivel mundial las Industrias Farmacéuticas encargadas de la manufacturan medicamentos y que desarrollan nuevos productos para el consumo humano emplean altos estándares de calidad certificando que un medicamento sea confiable, eficaz y seguro, esto a través del seguimiento y control en proceso. El departamento de control de calidad es el encargado de certificar que los productos fabricados cumplan con resultados analíticos según lo dispuesto por la norma Internacional (Daste Ramirez, 2015).

Según (Pardillos Lara, 2020) en Ecuador la Industria Farmacéutica ha incrementado sus ventas de forma considerable ya que en los últimos años el estado Ecuatoriano ha invertido fondos considerables en salud pública. Las Industrias Farmacéuticas se encuentran controladas por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA).

Según (Zavala, 2022) en las provincias de Pichincha y Guayas se reportan los mayores ingresos totales ya que abarcan los mayores hospitales, clínicas y farmacéuticas del país. La fabricación de comprimidos y/o tabletas de vía oral son las más utilizadas por la población y son las que con mayor frecuencia se manufacturan en el área de solidos orales.

Existen varios métodos que se utilizan para fabricar un comprimido, entre los cuales encontramos los métodos de granulación húmeda, granulación seca y la compresión directa, esta dependerá de las características del producto y de su formulación (Muñoz, 2008).

El resultado de las mezclas de polvo genera una determinada forma definida del granel mediante el cual se ve necesario realizar un control para conocer la forma óptima del tamaño de partícula que se requiere para las posteriores etapas y así evitar reprocesos o retrabajos que ocasionen pérdidas de tiempo de proceso y desperdicio de dinero; a la presente investigación en la industria farmacéutica no se tiene un control adecuado sobre la granulometría de un comprimido (Muñoz, 2008).

2.2 Formulación del problema.

2.2.1 Problema general

En correspondencia con lo expuesto anteriormente surge la siguiente interrogante de investigación:

¿Cómo influye realizar un control de granulometría en los distintos procesos de manufactura de tabletas y/o comprimidos?

2.2.2 Problemas específicos

- ¿La insuficiencia del diagnóstico situacional no permite identificar los controles de granulometría requeridos?
- ¿La deficiente estandarización de la granulometría no permite una mejora en el producto?
- ¿La falta de control en el proceso no permite obtener resultados físicos y químicos dentro de especificaciones?
- ¿El desconocimiento del costo beneficio de la realización de controles efectivos impide su aplicación?

2.3 Justificación de la investigación.

En la actualidad se generan retrasos para la fabricación de nuevos productos ocasionados por los reprocesos y/o retrabajos, las pérdidas se estiman en alrededor del 5% de la producción, datos referenciales de una industria farmacéutica, lo cual no permite el cumplimiento de la planificación y estos retrasos impiden que la empresa sea más competitiva por lo que se requiere tomar medidas para la identificación de la causa raíz que generan esta problemática.

Esto se considera de gran relevancia social en virtud de todo el personal que labora en la compañía y al no optimizar los procesos no solo nos desviaríamos de la visión y misión si no también las compañías multinacionales podrían desplazarnos por economía de escala ocasionando pérdidas considerables a la empresa y a la gran cantidad de personas que colaboran de manera indirecta que son más de cinco mil personas entre proveedores, logística y contratistas.

2.4 Objetivos

2.4.1 Objetivo general.

Estudiar la factibilidad para el control del tamaño de partícula en un comprimido antiinflamatorio.

2.4.2 Objetivos específicos

- Identificar los controles de granulometría requeridos que permita obtener un suficiente diagnóstico de la etapa de granulación.
- Estandarizar la granulometría que permita obtener de mejor manera los porcentajes de retención en el producto semielaborado.
- Controlar el proceso que permita obtener resultados físicos y químicos dentro de las especificaciones.
- Aplicar un mejor control del costo-beneficio, del ensayo granulométrico.

2.5 Hipótesis

El control de los porcentajes de granulometría obtenidos durante la fabricación de un producto antiinflamatorio mejora los resultados de análisis físicos y químicos del producto terminado.

3. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

3.1 Antiinflamatorios (AINEs)

3.1.1 Mecanismos de acción

El estudio realizado por John Vane en el año 1971 permitió revelar que la Aspirina y la indometacina se encargaba de inhibir la liberación de PGs de los tejidos homogenizados mientras que la Fosfolipasa debido a la producción de PGs suprimida no se ve afectada su liberación ya que inhibe el ácido araquidónico en PG. En el año 1976 Vane propone que los efectos colaterales ocasionados por los AINE se deben a la inhibición de COX como denominador común (Mallandrich, 2017).

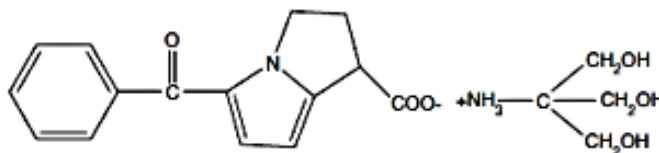
3.2 Ketorolaco Trometamina

El ketorolaco de Trometamina es un analgésico (AINE) que por inhibición de la ciclooxigenasa (COX) tienen acción antiinflamatoria e inhibe la síntesis de PG lo que ocasiona reacciones adversas tales como hemorragias, ulcera péptica, fallo renal y gastritis. Estudios realizados sobre el Ketorolaco para analizar su eficacia y potencia han evidenciado que no se unen a los receptores opioides mu, kappa y delta (Mallandrich, 2017).

3.2.1 Estructura química

El ketorolaco (\pm) -5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1- ácido carboxílico, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol es un AINE ligado con la forma L del fármaco, posee dos isómeros dextrógiro D(+) y levógiro L(-) como se observa en la (Figura 1) estudios consideran que el enantiómero (S) Ketorolaco tiene una potencia mayor frente a su antípoda óptica por lo que se le atribuye los efectos antiinflamatorios y analgésico (Hayball & Tamblyn, 1993).

Figura 1. Estructura química de Ketorolaco de Trometamina (Mallandrich, 2017).



3.3 Farmacopea

Las empresas Farmacéuticas deben cumplir con las normativas que contienen los parámetros, métodos analíticos según indica la Farmacopea disponible en los diferentes países a la cual se deban regir y que estén vigentes para el manejo de las diferentes formas farmacéuticas. Se encuentran disponibles la Farmacopea Británica, Farmacopea Europea y la más utilizada la Farmacopea de los Estados Unidos (Daste Ramirez, 2015).

3.4 Validación de Procesos

La Food and Drug Administration (FDA) habla sobre el alto grado de confiabilidad que genera realizar una validación de proceso para garantizar de forma documentada que los productos cumplan con todos los atributos de calidad aplicando las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), siendo necesario realizar la validación de proceso como requisito principal para brindar garantía y seguridad a los consumidores (Alvarez, 2018).

(FDA, 2023) El proceso de desarrollo de fármacos consta de varias etapas que van desde el descubrimiento y desarrollo, investigación preclínica, investigación clínica, revisión de medicamentos de la FDA y el monitoreo de la seguridad de los medicamentos después de la comercialización de la FDA. La presente propuesta abarca solo cierta fase del sistema productivo y es importante incrementar el proceso sugerido por la FDA.

3.4.1 Tipos de Validación

Según (Alvarez, 2018) las validaciones de proceso constan de tres tipos:

- **Validación prospectiva:** Es aquella que se da desde el desarrollo de un producto y se deberá evaluar los riesgos críticos que se puedan presentar en las diferentes etapas del proceso.
- **Validación Concurrente:** Esta validación se emplea durante la fabricación de los primeros lotes productivos para aquellos que no cuentan con información histórica

necesitando controlar el proceso bajo supervisión y obtener ensayos analíticos que estén dentro de especificaciones.

- **Validación retrospectiva:** Este tipo de validación toma como referencia los datos históricos de los productos que están en comercialización y que no se encuentran validados, no se realiza ensayos analíticos ni supervisión del proceso (Herbeth, 2006).

3.5 Proceso de Manufactura

Los controles en proceso durante la fabricación de un producto farmacéutico se encuentran establecidos según lo indicado por la USP 38. Los procesos deben estar controlados considerando las inspecciones en los puntos que se consideran críticos, realizar muestreos en tiempos definidos para mantener una tolerancia adecuada dentro de los parámetros establecidos (Daste Ramirez, 2015).

La OMF se inicia con la emisión de la Formula Máster y técnicas de fabricación que establecen un procedimiento cronológico para la Manufactura considerando los parámetros críticos y evaluaciones de riesgo asociadas a garantizar la seguridad del paciente a través de las BPM. La fabricación de las mezclas se realiza a través de diferentes vías tales como la granulación por vía húmeda, vía seca y mediante compresión directa (Lassa, 2016).

3.6 Buenas Prácticas de Manufactura

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son regulaciones que tienen como objetivo implantar las normas para el procedimiento y manejo de la manufactura de medicamentos para que sean fiables, confiables y de calidad. El cumplimiento de las BPM deberá estar debidamente

documentado tales como el entrenamiento y capacitación del personal, registro de producción, materias primas entre otros (Sánchez, 2018).

3.6.1 Sistema de Gestión de Calidad

Los sistemas integrados de gestión establecen una serie de definiciones de actividades, especificaciones y ensayos que se deben de implementar en conjunto con la participación y compromiso de la organización garantizando la confiabilidad de los resultados que serán generados por el departamento de Control de Calidad a través de herramientas tecnológicas, instructivos y procedimientos implementados en base a la Norma ISO 9001 para la mejora continua de los procesos (OPS, 2010).

3.6.2 ICH

La norma ICH por sus siglas en ingles se encuentran constituidas por un equipo de autoridades disciplinarias encargadas de regular los medicamentos de uso humano y veterinario en países como Europa, Estados Unidos y Japón, donde también sirven como referencias para los fabricantes de cosméticos y alimentos de uso humano y veterinario (Lledó, 2019).

3.7 Composición de los comprimidos

Los comprimidos son producto de la mezcla homogénea de excipientes (adyuvantes) y principios activos que contienen una dosificación según su formulación para un fin terapéutico. Estas sustancias adyuvantes cumplen diferentes funciones entre ellas servir como vehículo del principio activo, desintegrante, fluidez y lubricación del polvo. (Rodríguez, 2017).

3.7.1 Compresión de una Tableta

La compresión se realiza mediante un proceso de compactación de partículas de polvo a las cuales se les aplica una fuerza mecánica para disminuir el tamaño y aglomerarlas. Estos equipos constan de un sistema de distribución del polvo en donde se alimentará la máquina con el producto, pasa a través de una matriz y un conjunto de punzones como se observa en la (Figura 2) esto permitirá la formación de un comprimido (Alvez, 2017).

Es importante considerar que el proceso de compresión debe tener una buena configuración de la máquina que permita controlar los parámetros críticos del equipo, la alimentación del polvo hacia el equipo deberá ser constante para que exista una correcta compresión y eyección. Para verificación de los parámetros del equipo se revisa la profundidad de llenado de la tableta, Fuerza de compresión, velocidad del equipo y la rigidez del punzón (Pharma Specialists, 2021).

Figura 2. *Formas de punzones para la formación de comprimidos* (Alvez, 2017).



3.7.2 Características de la granulometría

La granulación es un procedimiento que se encarga de formar partículas más grandes y originales mediante este ensayo se procede la elaboración de comprimidos y unas de sus propiedades que desempeñan en este proceso de los sólidos pulverulentos es que eventualmente

alteran las numerosas operaciones básicas y algunas características que dan lugar a las formas de dosificación (Vila, 2001).

Según (Lozano & Córdoba, 2012) una de las características de este ensayo es que se puede identificar el tamaño de partículas por medio de pulverización mecánica. La granulometría comprende garantizar que los polvos se dispersen de manera homogénea y de forma óptima en la tableta, el análisis de granulometría permitirá tener fluidez del polvo y total distribución del tamaño de partícula.

Los factores a considerar en la distribución del tamaño de partícula están ligados con el tamizado ya que al tener un polvo pequeño con mayor área superficial tendrán un alto contacto con el medio y una buena dispersión. pero ciertos polvos al ser muy finos tienden a ser cohesivas entre si provocando aglomeraciones y dificultad para la desintegración en un medio acuoso (Gómez, 2016).

3.8 Friabilidad

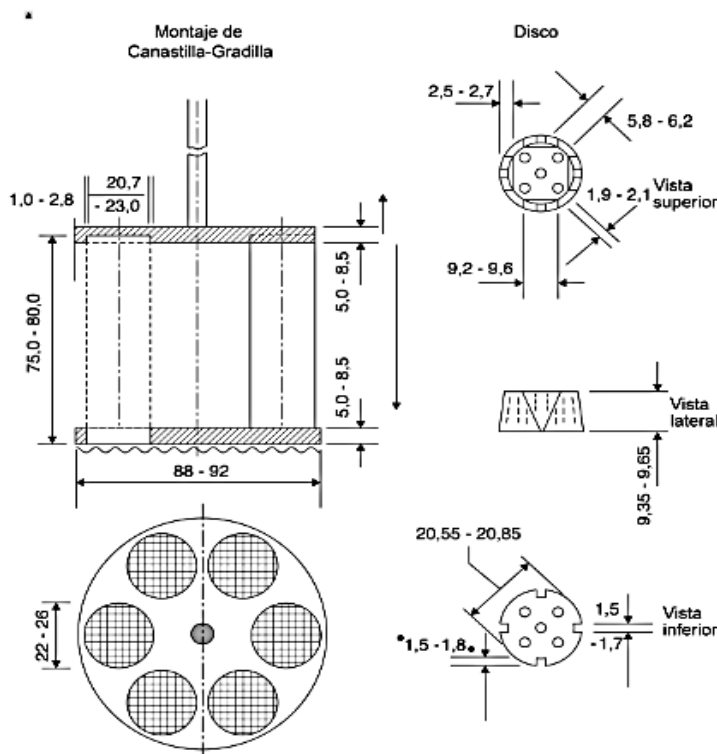
La friabilidad es un parámetro utilizado para el control en proceso de una tableta, sirve para medir la resistencia tangencial que posee un comprimido ocasionado por el desgaste por fricción durante las diferentes etapas de la manufactura. Los resultados de obtener una tableta con valores bajos de friabilidad se ven reflejados ante la pérdida de peso provocando daños en su integridad física y analíticamente en la uniformidad de dosis (Acosta, 2017).

3.9 Desintegración

La desintegración es un método utilizado para medir el tiempo en el cual se desintegran las tabletas, comprimidos o cápsulas, se utiliza un equipo que consta de un medio líquido con las condiciones experimentales adecuadas como se observa en la (Figura 3). Esta prueba no garantiza que el principio activo se disuelva completamente, pero se considera completa a menos que conste de residuos insolubles, que estos se adhieran a las paredes del tamiz en el equipo de prueba o superficie del disco (Castillo & Roque, 2020).

Figura 3

Equipo Desintegrador de comprimidos.



3.10 Uniformidad de contenido

La uniformidad de contenido es un método utilizado para los productos de sólidos orales garantizando así que el contenido de principio activo se encuentre disperso entre las tabletas. La uniformidad se realiza en términos generales y a su vez a comprimidos que contienen menos de 25mg de principio activo, también aquellos que poseen menos del 25% de API en relación a su peso midiendo la variabilidad obtenida durante la manufactura del producto (Perez & Morales, 2014).

El análisis de uniformidad se emplea utilizando diez comprimidos individuales, el contenido de principio activo debe estar dentro del rango 85 a 115% en caso de no estar dentro si al menos una unidad esta fuera y si ninguna unidad está fuera del rango 75 a 125% se deberá analizar 20 comprimidos más (Pérez, 2014).

3.11 Reprocesamiento

El reproceso debe ser aplicado como medida excepcional y consiste en adicionar un paso que no está contemplado dentro del procedimiento de manufactura y que no tiene definida una especificación, estas pueden ser manipulaciones de tipo químicas o físicas, este procedimiento es realizado ante un lote que se encuentra afectada su calidad o potencia del producto. El reprocesamiento de un lote productivo deberá estar debidamente registrado, justificado y disponible para cualquier revisión (FDA, 2010).

Al realizar el reproceso de un producto no deberá existir duda alguna sobre su calidad y se deberá realizar previo a una evaluación de riesgo con los puntos que involucran el proceso para mitigar su grado de criticidad. Para contrarrestar estos riesgos es importante durante el reproceso del producto realizar el ensayo de granulometría del producto intermedio, para evaluar los porcentajes de gránulos finos/gruesos y así también conocer en qué proporción se encuentra disperso el principio activo (AEMPS, 2016).

3.12 Importancia del análisis de Granulometría.

El análisis de granulometría tiene una gran importancia durante la formulación del producto ya que se evalúan las características tales como el tamaño, forma y morfología de las partículas dispuestas durante la mezcla de activo – excipientes. Para definir un tamaño de partícula se deberá establecer si sus dimensiones son esféricas o irregulares mediante técnicas microscópicas. El análisis de granulometría se realiza mediante técnicas por tamizado analítico y la microscopia óptica (Vila, 2001).

Debido a la variación del tamaño de partículas que existen entre los activos – excipientes que componen la formulación es importante realizar un control durante el proceso de fabricación de un lote productivo para evaluar y posterior estandarizar los tamaños de partículas óptimos que debe tener un producto intermedio. La importancia de realizar esta evaluación es conocer el desempeño y los parámetros que contribuyen al desarrollo de los fármacos de liberación controlada (Acosta, 2017).

3.13 Métodos de mejora de calidad para la industria farmacéutica

La industria farmacéutica utiliza varios métodos de mejora de la calidad para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos comprimidos como tabletas. Estos métodos se centran en la optimización y el control de los procesos de fabricación, así como en la implementación de sistemas de calidad y buenas prácticas de fabricación BPM (Herfried Kohl, 2020).

A continuación, se describen algunos métodos de mejora de la calidad específicos para la producción de tabletas:

- **Análisis de riesgos y puntos críticos de control (HACCP):** El HACCP es un enfoque sistemático para identificar, evaluar y controlar los riesgos asociados con la fabricación de tabletas. Esta metodología permite a los fabricantes priorizar los riesgos y desarrollar estrategias de control y prevención (Xiao & George, 2005).
- **Six Sigma:** La metodología Six Sigma se centra en la reducción de la variabilidad y la mejora de la calidad en los procesos de fabricación. Mediante la aplicación de Six Sigma en la producción de tabletas, los fabricantes pueden identificar y eliminar las causas de defectos y variabilidad, mejorando la calidad y la eficiencia del proceso (Xiao & George, 2005).
- **Lean Manufacturing:** Lean se centra en la eliminación de desperdicios y la mejora de la eficiencia en los procesos de fabricación. En la producción de tabletas, la aplicación de

principios Lean puede ayudar a reducir el tiempo de producción, minimizar los costos y mejorar la calidad del producto.

- **Validación de procesos:** La validación de procesos es una parte esencial de la garantía de calidad en la fabricación de tabletas. A través de la validación, los fabricantes pueden demostrar que sus procesos de fabricación son consistentes y reproducibles, lo que garantiza la calidad del producto (Herfried Kohl, 2020).
- **Capacitación y desarrollo del personal:** La capacitación y el desarrollo continuo del personal son fundamentales para garantizar la calidad en la producción de tabletas. La capacitación en GMP, sistemas de calidad, metodologías de mejora de procesos y habilidades técnicas específicas del proceso de fabricación de tabletas es esencial para garantizar la calidad y la eficiencia en la producción (Nicholas Hastings, 2015).
- **Control de materias primas:** La calidad de las materias primas utilizadas en la producción de tabletas es esencial para garantizar la calidad del producto final. Los fabricantes deben establecer sistemas de control de calidad para inspeccionar y aprobar las materias primas antes de su uso en la producción, asegurando que cumplan con los requisitos de calidad y seguridad (Nicholas Hastings, 2015).
- **Optimización de la formulación:** La formulación de tabletas debe ser cuidadosamente optimizada para garantizar la calidad del producto, la biodisponibilidad y la estabilidad del medicamento. Esto implica la selección de ingredientes activos y excipientes adecuados y la determinación de las proporciones óptimas para garantizar la eficacia y la calidad del medicamento (Kokoska, 2000).
- **Estabilidad y almacenamiento del producto terminado:** Las pruebas de estabilidad y las condiciones de almacenamiento son fundamentales para garantizar la calidad y la vida

útil de las tabletas. Los fabricantes deben realizar estudios de estabilidad y establecer condiciones de almacenamiento adecuadas para garantizar que el medicamento mantenga su calidad, seguridad y eficacia durante su vida útil.

- **Validación de métodos analíticos:** La validación de los métodos analíticos utilizados para evaluar la calidad de las tabletas es fundamental para garantizar resultados confiables y precisos. Los fabricantes deben validar sus métodos analíticos y garantizar que sean específicos, precisos, sensibles y reproducibles (Kokoska, 2000).

Estos métodos de mejora de la calidad son aplicables en diferentes etapas del proceso de fabricación de tabletas o comprimidos, desde la selección y control de materias primas hasta el empaque y almacenamiento del producto terminado. Al implementar estos métodos en la producción de tabletas, los fabricantes pueden garantizar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, cumpliendo con los requisitos reglamentarios y satisfaciendo las expectativas de los clientes y pacientes.

4. MATERIALES Y METODOLOGÍA

4.1 Tipo, diseño y nivel de investigación

Durante este proyecto de desarrollo se realizarán ensayos de granulometría, atributos de calidad como friabilidad, dureza peso promedio y desintegración, lo cual lo convierte en un estudio experimental, debido a que la investigación se desarrollará en una Empresa Farmacéutica en el área de Sólidos Orales.

4.1.1 Método de investigación

(Tabla 1) La presente investigación presenta tres fases: el diagnóstico para lo cual se hará uso de todos los registros de los atributos físico y químicos del producto. La segunda fase será aplicada en el diseño de un proceso alternativo para estandarizar el producto antiinflamatorio. La tercera será establecer el costo beneficio de la ejecución de la propuesta.

Tabla 1.

Diagrama DMAIC

DEFINIR	MEDIR	ANALIZAR	MEJORAR	CONTROLAR
<ul style="list-style-type: none"> Definir mejoras en el proceso Definir los objetivos del proyecto 	<ul style="list-style-type: none"> Recolección de datos para aplicar herramientas estadísticas. Medición aplicando Cartas de control Análisis de capacidad Análisis de Causa - Efecto 	<ul style="list-style-type: none"> Diagrama de Causa - Efecto 	<ul style="list-style-type: none"> Determinar nuevas capacidades de proceso Análisis de Costo - Beneficio 	<ul style="list-style-type: none"> Estandarización Guía adecuada de mantenimiento.

Fuente: Autor

Definir: En esta fase, se identificó el problema principal a abordar: los altos porcentajes de desperdicio en la producción de comprimidos antiinflamatorios. Se estableció el objetivo de reducir estas pérdidas y mejorar la eficiencia del proceso de producción. Se seleccionó el producto Ketorolaco Trometamina 30 mg comprimidos como modelo de estudio.

El problema es el alto porcentaje de desperdicio en la fabricación de los comprimidos de Ketorolaco Trometamina 30mg debido al control inadecuado del tamaño de partícula. El objetivo del proyecto es proponer el control de granulometría que permita reducir los porcentajes de merma y mejorar la calidad del producto.

La presente propuesta busca garantizar la estabilidad de los atributos de calidad reduciendo la cantidad de merma generada en la etapa de compresión. De acuerdo con el cumplimiento de los

objetivos planteados proponer controles que permitan detectar las desviaciones generadas en el proceso.

4.1.2 Capacidad de Producto vs Capacidad de Proceso

En la industria farmacéutica, y específicamente en la fabricación de comprimidos, los términos capacidad de proceso y capacidad de producto son de vital importancia para evaluar y asegurar la calidad del producto final.

4.1.3 Capacidad de Proceso

Se refiere a la habilidad de un proceso para producir un producto que cumpla con las especificaciones de diseño. Los índices de capacidad de proceso (C_p y C_{pk}) son medidas estadísticas que muestran cómo se está desempeñando un proceso en relación con sus límites de control y especificaciones (Cajigas, 2019).

Un valor alto de C_p o C_{pk} indica que el proceso tiene una menor variabilidad y está bien centrado entre los límites de especificación. En el caso de la fabricación de comprimidos, los factores que pueden afectar la capacidad de proceso incluyen la granulometría de los materiales de partida, la presión de compresión, la velocidad de la máquina de tableteo, entre otros.

4.1.4 Capacidad de Producto

Como se observa en la (Figura 4) el mapa de proceso se detalla las diferentes etapas a considerar mediante el cual hace referencia a la habilidad de un producto para cumplir con las especificaciones de diseño y los requerimientos del cliente.

Los índices de capacidad de producto (P_p y P_{pk}) se utilizan para evaluar la variabilidad total de un producto en comparación con las especificaciones. Un valor alto de P_p o P_{pk} indica que el producto tiene una variabilidad baja y se ajusta bien a las especificaciones (Doncel & Marín, 2019). En la (Figura 5) la fabricación de comprimidos y la capacidad de producto se puede ver afectada por la uniformidad del tamaño del comprimido, la dureza, la desintegración y la liberación del ingrediente activo.

Medir: Se recopiló y revisó información histórica de los lotes fabricados. Se realizó un seguimiento detallado del proceso de producción para determinar en qué etapa se producía la mayor cantidad de merma. Se utilizó el método de tamizado mecánico para medir los porcentajes de granulometría del producto.

Recolectar datos sobre el proceso actual de granulometría y establecer una línea de base para el proyecto. Se deben medir y registrar las variables clave del proceso, como el tamaño de partícula, los porcentajes de merma, la velocidad del tamizado mecánico y las condiciones ambientales. Además, se debe recolectar información histórica sobre los lotes fabricados y las mermas generadas en cada etapa del proceso.

Figura 4. Diagrama experimental para el desarrollo de la propuesta por el Análisis de Granulometría de Ketorolaco Trometamina.

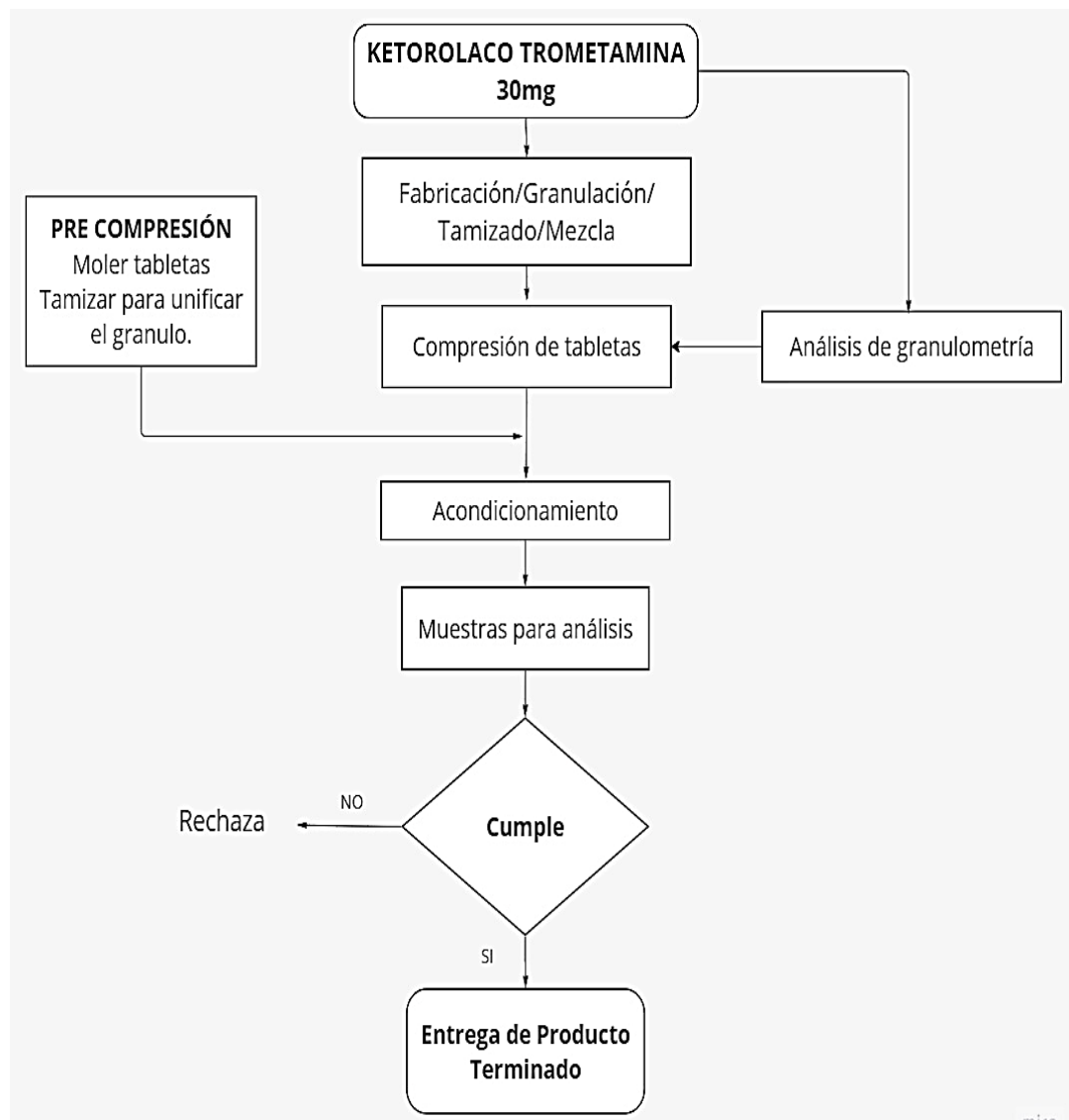
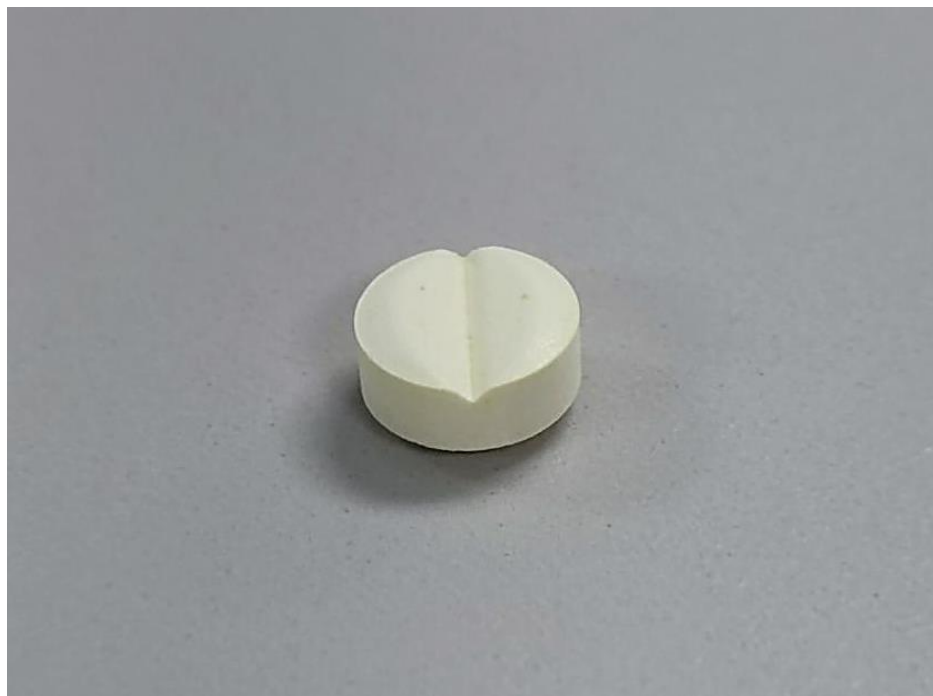


Figura 5. *Compresión de tabletas Ketorolacón Trometamina*



4.2 Determinación de la muestra

El presente trabajo se lleva a cabo en una empresa Farmacéutica de la ciudad de Guayaquil en el área de sólidos orales con un producto antiinflamatorio. Se recolectan muestras de 3 lotes fabricados y se realiza el ensayo de granulometría para medir el tamaño de partícula de los mismos y para posterior evaluación de los análisis correspondientes.

4.3 Equipos, aparatos y materiales

Técnicas: El método de tamizado con agitación mecánica se debe realizar de la siguiente manera; se debe tarar cada tamiz con una aproximación de 0.1g. Colocar una cantidad de la muestra de

prueba pesada con exactitud en el tamiz superior (el de los orificios más grandes) y tapar. Agitar el conjunto de tamices durante 5 minutos. A continuación, desmontar cuidadosamente cada tamiz del conjunto de tamices sin que haya pérdida del material. Volver a pesar cada tamiz y determinar el peso del material en cada uno de ellos. Determinar el peso del material utilizando una bandeja recolectora u otro adminículo similar para recolectar el material. Volver a montar el conjunto de tamices y agitar durante 5 minutos. Desmontar y pesar cada uno de los tamices como se describió anteriormente. Repetir los pasos hasta obtener los resultados del punto final (corresponde cuando el peso de cualquiera de los tamices no presenta variaciones de más de 5 % o de 0.1g del peso previo en ese mismo tamiz, de la agitación anterior). Una vez completado el análisis, conciliar los pesos del material. Las pérdidas totales no exceden de 5 % del peso de la muestra original.

4.3.1 Equipos y Materiales

- Mallas No. 20, 40, 60, 100
- Balanza analítica Mettler Toledo
- Desintegrador
- Friabilizador
- Durómetro
- Balanza infrarroja
- Tamizador

4.4 Tratamiento de la información

Para interpretación de los resultados obtenidos se los incluirá en una tabla de Excel para generar gráficos y tablas estadísticas que permitan reconocer el comportamiento de las variables planteadas, que sirvan para proponer mejoras y estandarización del proceso.

4.5 Metodología Experimental.

La metodología de desarrollo tiene como objetivo evaluar los puntos críticos del proceso que sirvan para conocer, identificar y resolver la problemática del presente trabajo de investigación, con esto a manera de preliminar se inicia el desarrollo para sustentar mediante los análisis correspondientes la viabilidad de la propuesta.

4.5.1 Lotes reportados con bajo rendimiento

Se obtienen reportes de 3 lotes fabricados en campaña analizando las diferentes etapas críticas tales como la fabricación, compresión y así determinar los porcentajes de pérdidas obtenidas en proceso. Como se observa en la (Tabla 2) considerando todos los lotes existe una pérdida promedio en la etapa de compresión de 5,40% de merma.

Se observa que existe mayor porcentaje de desperdicio durante la etapa de compresión, se tiene registro que uno de los parámetros como la velocidad del equipo son variables entre cada lote, éstas oscilan entre 56 – 60 r.p.m.

Durante una evaluación de las posibles causas se consideran que al trabajar con los parámetros de velocidad elevados estos generan altos porcentajes de desperdicio, el aspecto del producto intermedio es muy fino y se desconoce el tamaño de partícula del producto ya que no es considerado para el proceso.

Tabla 2

Evaluación de porcentajes de merma reportados en lotes históricos.

Identificación de Lote	Rendimiento etapa de Compresión	Merma
210514D	96,50%	3,5%
210062B	95,26%	4,74%
211108G	92,00%	8,0%

Nota: Datos de la empresa 2021.

El tamaño de lote es de 75.000 comprimidos el cual se obtiene el siguiente desperdicio:

- En el lote 210514D con un 3,5% de merma equivalente a 2.625 comprimidos, esto genera una pérdida aproximada de \$4.988.
- En el lote 210062B con un 4,74% de merma equivalente a 3.535 comprimidos, esto genera una pérdida aproximada de \$6.755.
- En el lote 211108G con un 8,0% de merma equivalente a 6.000 comprimidos, esto genera una pérdida aproximada de \$11.400.

El porcentaje de merma genera una pérdida económica que no es aprovechada por la empresa en base al pedido de compra del cliente como consumidor final sumando un total por los 3 lotes de \$23.143 generado por los altos porcentajes de merma obtenidos durante el proceso de compresión.

4.5.2 Evaluación y control aplicando el análisis de granulometría en nuevos lotes.

Se obtienen reportes de 3 lotes fabricados para el presente estudio aplicando la mejora de proceso controlando el análisis de granulometría al producto intermedio. Se analizan las diferentes etapas críticas tales como la fabricación, compresión y así determinar los porcentajes de pérdidas obtenidas en el proceso.

Como se observa en la (Tabla 3) existe una pérdida promedio de los lotes en mención aproximada en la etapa de compresión de 0,69% de pérdida. Se observan mejores resultados en cuanto al desperdicio generado para esta etapa. En el proceso de compresión se controla la velocidad trabajando a 25 r.p.m obteniendo un aproximado de 24.000 comprimidos por hora.

Tabla 3.

Evaluación y control de los porcentajes de rendimientos obtenidos en el proceso de compresión.

Identificación de Lote	Rendimiento etapa de Compresión	Merma
221310J	99,20%	0,80%
221607K	98,95%	1,05%
221608K	99,78%	0,22%

Nota: Datos de la empresa 2022.

El tamaño de lote es de 75.000 comprimidos el cual se obtiene el siguiente desperdicio:

- En el lote 221310J con un 0,80% de merma equivale a 600 comprimidos, esto genera una pérdida aproximada de \$1.140.
- En el lote 221607K con un 1,05% de merma equivale a 788 comprimidos, esto genera una pérdida aproximada de \$1.497.
- En el lote 221608K con un 0,22% de merma equivale a 165 comprimidos, esto genera una pérdida aproximada de \$314.

Se observa un ahorro considerable disminuyendo el gasto total en los 3 lotes de \$2.978 generado por los porcentajes de merma obtenidos durante el proceso de compresión.

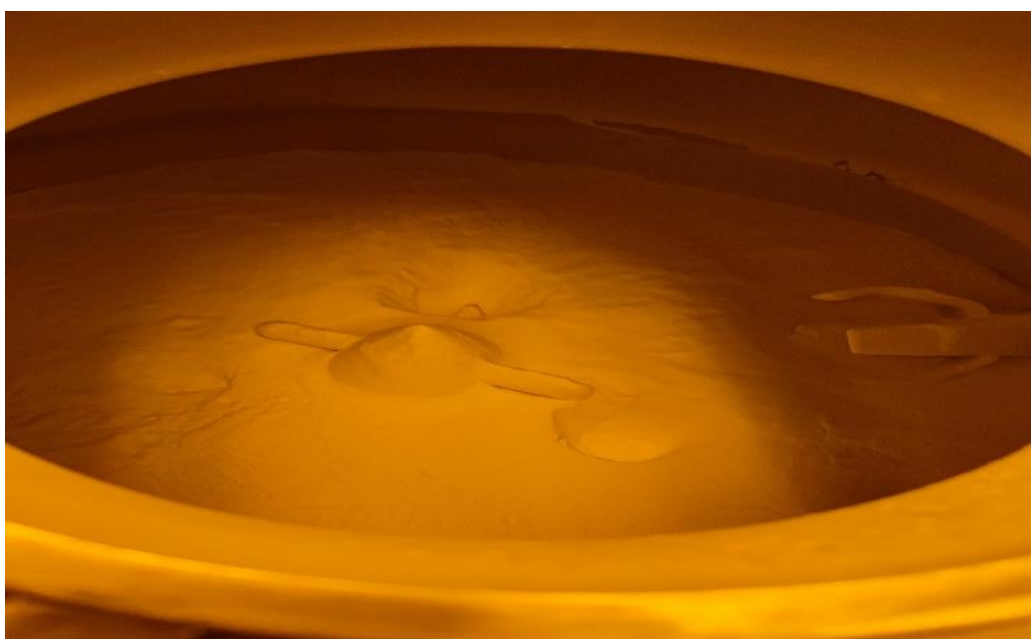
4.5.3 Fabricación de Ketorolaco Trometamina.

Para la fabricación del producto se debe mantener los equipos y al igual que el área deberán estar limpios y sanitizados. Se realiza una verificación de las materias primas dispensadas correspondientes al tamaño de lote a fabricar controlando la humedad y temperatura del área.

Una vez realizada la inspección se procede con la granulación y con ayuda de un molino se tamizan las materias primas reportadas en la Orden de Manufactura y así lograr el gránulo deseado según lo establecido en el desarrollo del producto. Se ajustará las velocidades del equipo de acuerdo con lo establecido en la técnica fabricación.

Como se observa en la (Figura 6) para la etapa de mezcla se utiliza un equipo mezclador para homogenizar activos y excipientes necesarios para obtener un correcto producto al granel, una vez obtenido el producto se realiza el control de humedad dando por terminado la etapa de fabricación.

Figura 6. Mezcla de Ketorolaco en equipo mezclador granulador de 120kg.



4.5.4 Procedimiento para el manejo de la tableteadora.

La tableteadora consta de un conjunto de herramientas mecánicas de acero inoxidable 316L (Grado Farmacéutico) utilizadas para la formación de tabletas y/o comprimidos, el equipo deberá estar en buen estado, completamente limpio y sanitizado para evitar contaminaciones cruzadas.

Como se observa en la (Figura 7) una de las partes principales del equipo es la matriz (A) en donde se introduce un conjunto de punzones (B) inferiores y superiores de acuerdo con la capacidad del equipo y a la forma de la tableta, con ayuda de lubricación de grasa grado alimenticio se deberá lubricar los punzones y validar que se encuentren correctamente ubicados.

Se debe montar la tolva (C) en la parte superior del equipo, colocar la alimentadora (D) de polvo con el fin de abastecer de producto a la cargadora el cual distribuirá el polvo a los punzones para la formación del comprimido. El equipo debe contar con una rampa para la recepción de las tabletas y para la recolección se ubicará un recipiente adecuado a la altura de la rampa para evitar estropear el producto.

Se debe revisar en el panel del equipo que no exista ningún aviso o alerta previo al inicio del ajuste de la máquina, en este se deberá validar lo siguiente:

- Verificar que el área cuente con los porcentajes de Humedad y Temperatura correspondientes al producto.
- Revisar que los parámetros de peso promedio se encuentren dentro de las especificaciones utilizando la balanza analítica y verificar la correcta formación del comprimido, los pesos deberán ser registrados.
- Medir la dureza de los comprimidos con ayuda del durómetro y reportar los valores obtenidos.
- Realizar los ensayos de desintegración y friabilidad validando que se encuentren dentro de parámetros previo a iniciar el proceso.
- Definir las velocidades de la cargadora.
- Definir la fuerza de compresión.

Figura 7. *Compresión de tabletas de Ketorolaco Trometamina.*



Fuente: Autor

- A:** Matriz
- B:** Punzones
- C:** Conducto de la tolva.
- D:** Alimentadora de polvo.

4.5.5 Controles durante el proceso de compresión.

El operador debe estar capacitado para el manejo de equipos, se deberá cumplir con todas las Buenas Prácticas de Manufactura, el control en proceso se debe realizar cada 10 minutos. Todo

el proceso deberá estar debidamente reportado de acuerdo a lo establecido por los lineamientos de la empresa bajo el cumplimiento de las BPM.

- El operador deberá utilizar todos los equipos de protección como guantes, orejeras y mascarilla.
- Se debe controlar y registrar la limpieza de área y equipos previo al inicio de proceso seguido del control de humedad relativa y temperatura del área.
- Previo al inicio del proceso se verifica el correcto funcionamiento del equipo posterior se debe calibrar la máquina colocando en la tolva 2 kilogramos de producto ajustando los parámetros del equipo.
- El operador debe controlar los atributos de calidad tales como el peso óptimo, dureza y diámetro del comprimido estos deberán estar reportados previo al arranque del proceso, así como definir la fuerza de compresión, la velocidad del equipo entre otros parámetros.
- El supervisor del área valida y realiza los controles de proceso de los atributos de calidad para dar inicio al arranque, todo esto debe estar debidamente documentado. Una vez dado el inicio al proceso el operador deberá realizar controles permanentes con relación al tamaño de lote cada 10 minutos.
- Las especificaciones de peso promedio estarán entre (0,155g - 0,165g); rangos de dureza deberán ser menores 8 kp; con el cumplimiento de los mismos se recolecta muestra del inicio, medio y final del proceso.
- Terminado el proceso colocar etiquetas de identificación al recipiente que contiene el producto y calcular los porcentajes de rendimiento y merma generados durante la compresión, estos deben estar correctamente documentados.

Analizar: Con el uso del enfoque Six Sigma y herramientas estadísticas, se analizó la información recopilada en la fase de medición. Se identificaron las variables críticas que afectaban el tamaño de partícula y, por ende, la eficiencia del proceso de producción. Se determinaron los porcentajes de granulometría óptimos del producto.

Se analizan los resultados obtenidos para identificar las causas fundamentales del alto porcentaje de desperdicio y la variabilidad en el tamaño de partícula. Se pueden utilizar herramientas estadísticas y de análisis de datos, como análisis de regresión, análisis de varianza, pruebas de hipótesis y diagramas de causa y efecto (Ishikawa), entre otras. Algunas posibles causas pueden incluir la variabilidad en el proceso de tamizado mecánico, el uso de mallas inadecuadas y la falta de control de las condiciones ambientales.

4.6 Análisis de Granulometría de lotes fabricados Ketorolaco Trometamina.

(Tabla 4) El análisis se realiza considerando muestra de 7 lotes fabricados del producto Ketorolaco Trometamina 30mg, para el presente ensayo se utilizaron las mallas #20, #40, #60 y #100 tal como se observan en el (Anexo 1).

Tabla 4.

Análisis cuantitativo de la cantidad de tamaño de partícula en lotes fabricados.

% DE RETENCIÓN POLVO VIRGEN							
MALLA	190975I	191462L	191463L	221310J	221311J	221607k	221608k
# 20	0,003	0,02	0,05	0,44	0,12	0,40	0,43
#40	-	-	-	2,19	1,76	3,28	2,71
#60	-	-	-	3,10	3,44	4,08	3,72
# 80	21,12	22,81	21,20	-	-	-	-
# 100	20,11	20,22	20,41	48,09	66,03	20,27	23,06

Fuente: Autor.

Para el presente estudio se utiliza el método de tamizado con agitación mecánica según indica la USP. El análisis se llevó a cabo en el laboratorio de control de calidad pesando 10g de muestra, los tamices deben estar previamente tarados y son colocados en sentido de abajo hacia arriba los tamices de menor micra hasta el mayor (de orificios con mayor tamaño) y se coloca la cantidad de muestra en la parte superior.

Se coloca los tamices en el equipo como se observa en el (Anexo 2) y se agita durante 10 minutos para posterior terminado el tiempo desmontar los tamices que se encuentran en el equipo. En su respectivo orden desmontar cada tamiz de su posición cuidadosamente sin dejar perder la muestra y pesar determinando la cantidad de muestra que se encuentra en cada uno de ellos.

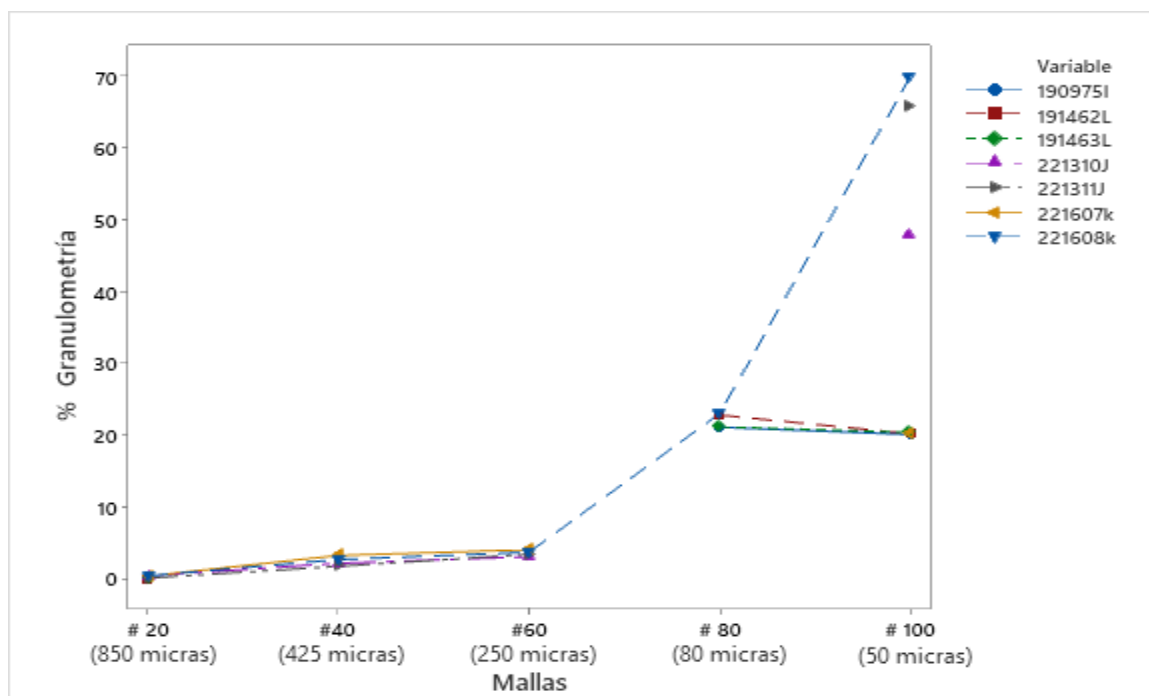
Los resultados del punto final (corresponde cuando el peso de cualquiera de los tamices no presenta variaciones de más de 5 % o de 0.1g del peso previo en ese mismo tamiz, de la agitación anterior). Una vez completado el análisis, conciliar los pesos del material. Las pérdidas totales no exceden de 5 % del peso de la muestra original.

Como resultado final se obtuvo los siguientes valores del análisis de Granulometría de los lotes en estudio como se muestran en la (Figura 8)

- Se observa que los resultados de la recuperación utilizando la malla #20 muestran valores similares entre todos los lotes < al 0,5%
- El porcentaje de recuperación con malla #40 muestran valores entre el 1,5% al 3,3% considerando los lotes fabricados 221310J – 221311J – 221607K – 221608K.
- Los porcentajes de recuperación utilizando malla #60 se observan que están entre el 3,1% al 4,1% de los lotes fabricados 221310J – 221311J – 221607K – 221608K.

- El ensayo realizado con malla #60 y #100 se puede observar que existe una variación significativa entre los lotes, esto producto a la dispersión de los resultados obtenidos por contener mayor porcentaje de polvo fino durante la fabricación.

Figura 8. Resultados del ensayo de Granulometría.



Fuente: Autor.

4.6.1 Tratamiento de lotes aplicando pre - compresión.

Previo al inicio de la prueba de tableteo se realiza una inspección de las características propias tales como el aspecto del polvo, el color y se realiza una calibración del equipo utilizando 1 kg de polvo. Una vez ajustado todos los parámetros se comprime la cantidad en ensayo para posterior realizar una fase de molienda de tabletas utilizando una malla #10 con la finalidad de formar gránulos de mayor tamaño.

Para unificar el polvo se utiliza una malla #20 (850 micras aprox.) que permita emparejar el tamaño de partícula óptimo para dar el inicio a la compresión como se observa en la (Tabla 5).

Tabla 5.

Porcentajes de retención obtenido mediante el control de granulometría.

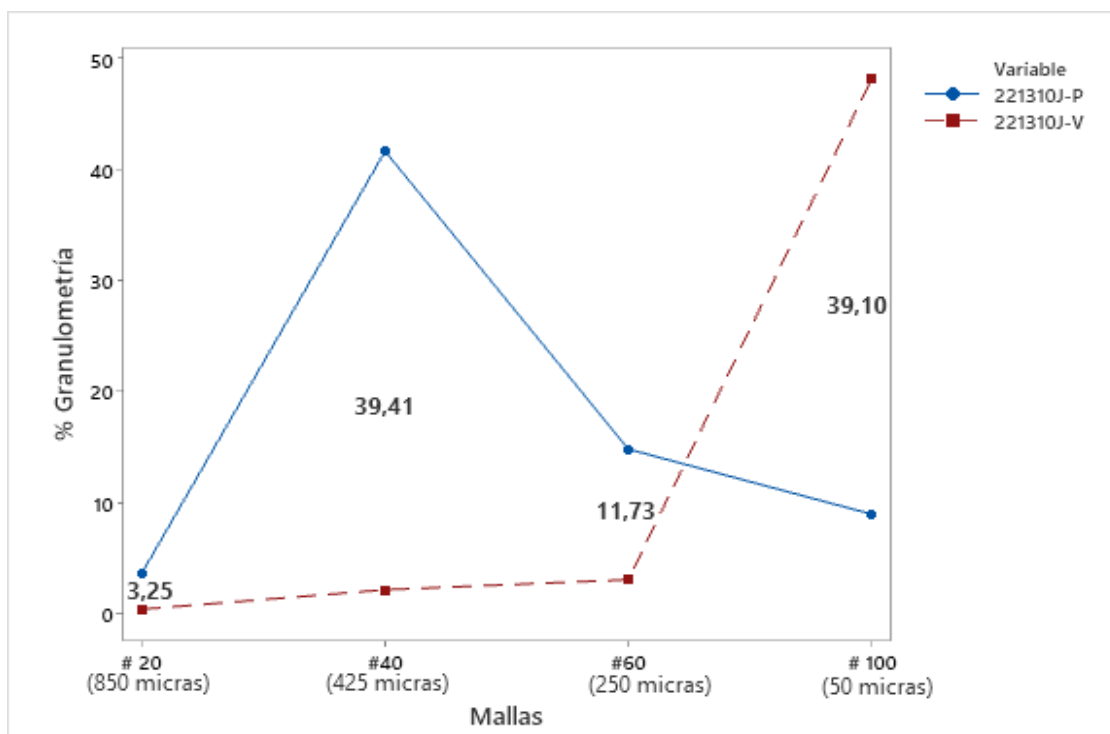
MALLA	221310J	221607k	221608k
# 20	3,689	6,68	4,72
#40	41,60	47,87	47,94
#60	14,83	14,31	14,98
# 100	8,99	7,68	7,79

Fuente: Autor.

4.6.2 Análisis comparativo lote 221310J-V (polvo virgen) versus prueba en 221310J-P.

Al realizar el análisis como se observa en la (Figura 9) hay un incremento de Delta con malla #20 de 3,25. Para la malla # 40 (425 micras) un valor considerable del 39,41; con malla #60 (250 micras) con un valor de 11,73 mientras que con malla #100 (50 micras) 39,10.

Figura 9. Análisis de Granulometría lote 221310J-V versus lote 221310J-P

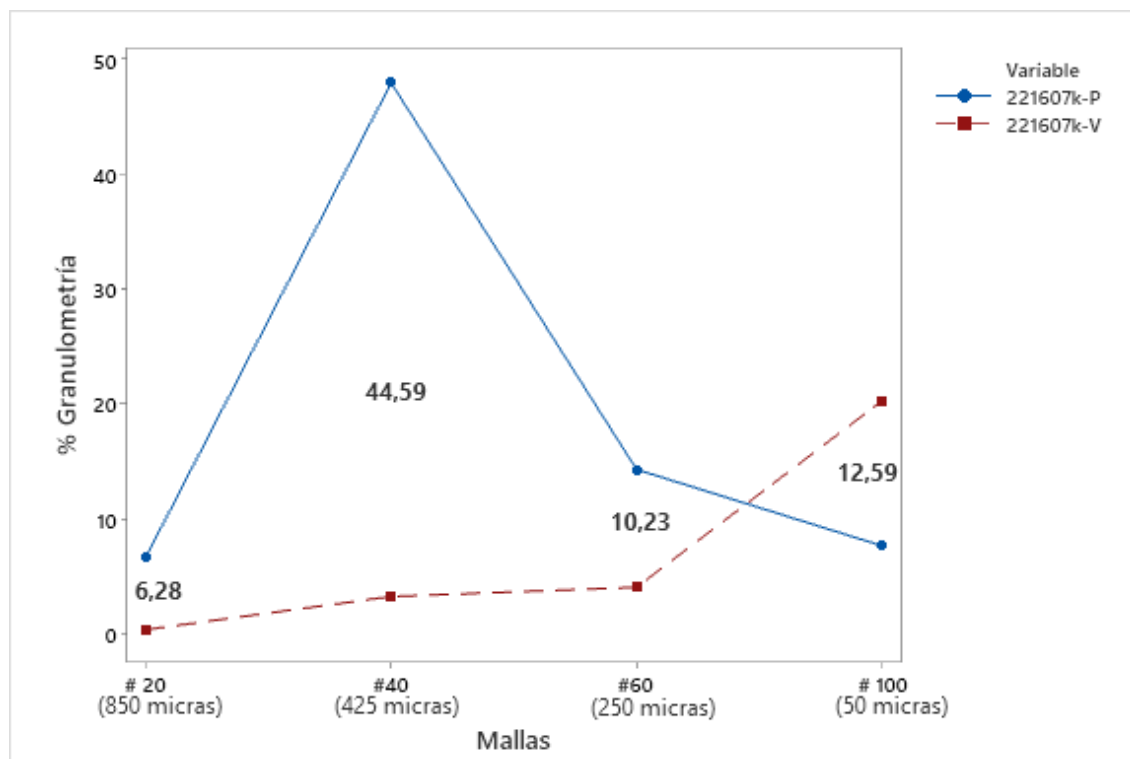


Fuente: Autor.

4.6.3 Análisis comparativo lote 221607K-V (polvo virgen) versus prueba en 221607K -P.

Al realizar el análisis como se observa en la (Figura 10) hay un incremento de Delta con malla #20 de 6,28. Para la malla # 40 (425 micras) un valor considerable del 44,59; con malla #60 (250 micras) con un valor de 10,23 mientras que con malla #100 (50 micras) 12,59.

Figura 10. Análisis de Granulometría lote 221607K-V versus lote 221607K-P

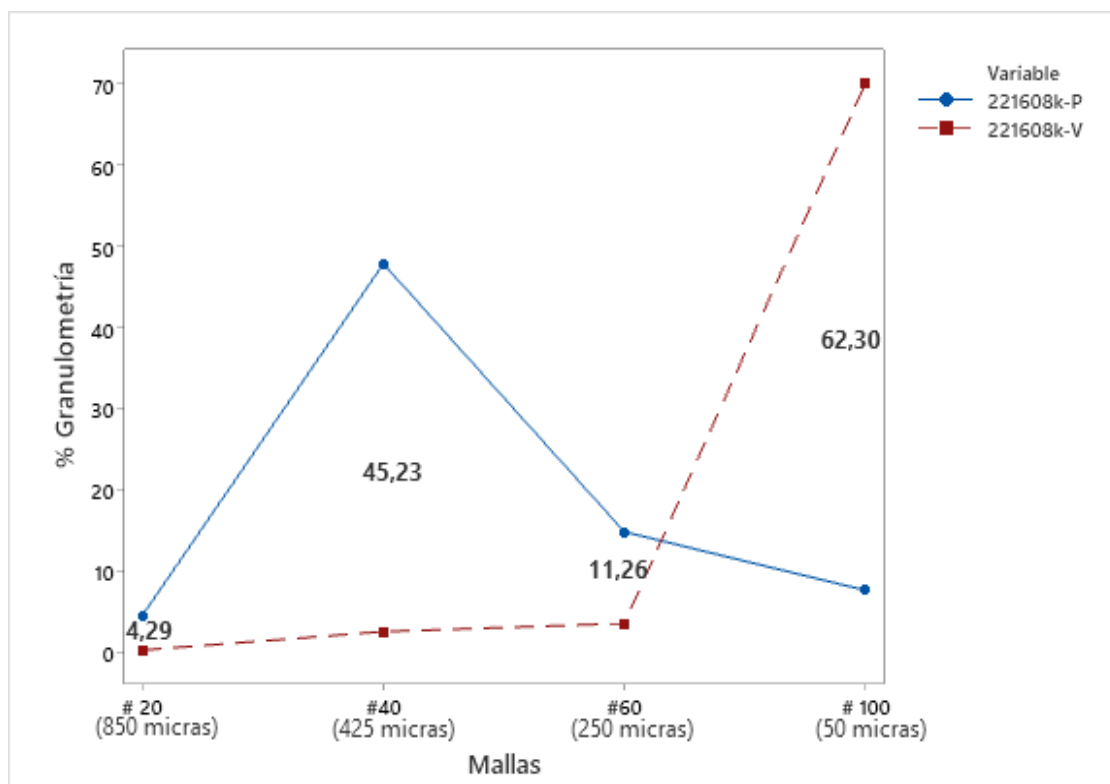


Fuente: Autor.

4.6.4 Análisis comparativo lote 221608k-V (polvo virgen) versus prueba en 221608k -P.

Al realizar el análisis como se observa en la (Figura 11) hay un incremento de Delta con malla #20 de 4,29 Para la malla # 40 (425 micras) un valor considerable del 45,23; con malla #60 (250 micras) con un valor de 11,26 mientras que con malla #100 (50 micras) 62,30.

Figura 11. Análisis de Granulometría lote 221608K-V versus lote 221608K-P



Fuente: Autor.

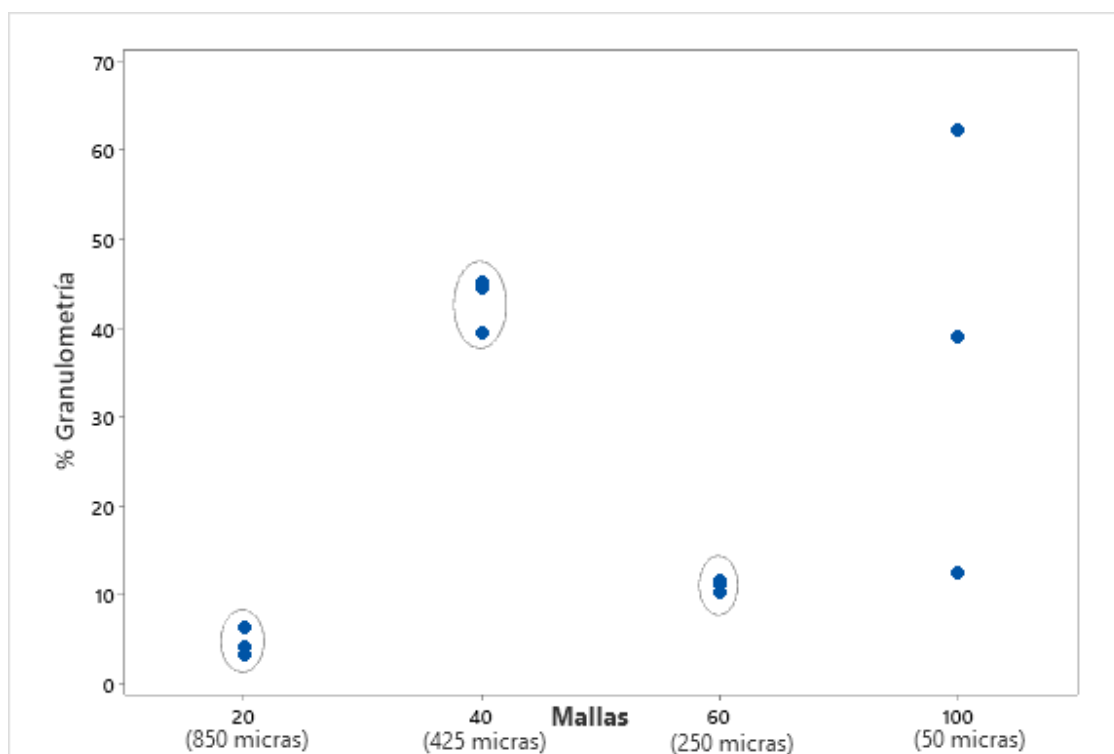
4.6.5 Análisis comparación de porcentajes de Granulometría en lotes 221310J – 221607K - 221608K.

En la (Figura 12) se observa un incremento de los porcentajes de tamaño de partícula. En los tamices se tienen valores de retenciones similares para los tres lotes en mallas de 850 micras, 425 micras y 250 micras con valores muy similares; mientras que se observa una variación de los resultados obtenidos para la malla de 50 micras. Al pasar por los tamices 20, 40, 60 se debe tener como referencia:

- Para malla #20 obtener la cantidad de granulometría de $4,6 \pm 1,54$.
- Para malla #40 obtener la cantidad de granulometría de $43,1 \pm 3,19$.
- Para malla #60 obtener la cantidad de granulometría de $11,1 \pm 0,8$.

No se considera los valores obtenidos en el ensayo con malla # 100 debido a que la desviación estándar es muy variada respectivamente a cada lote analizado.

Figura 12. Análisis comparativo de acuerdo con los porcentajes de granulometría obtenidos por cada lote.



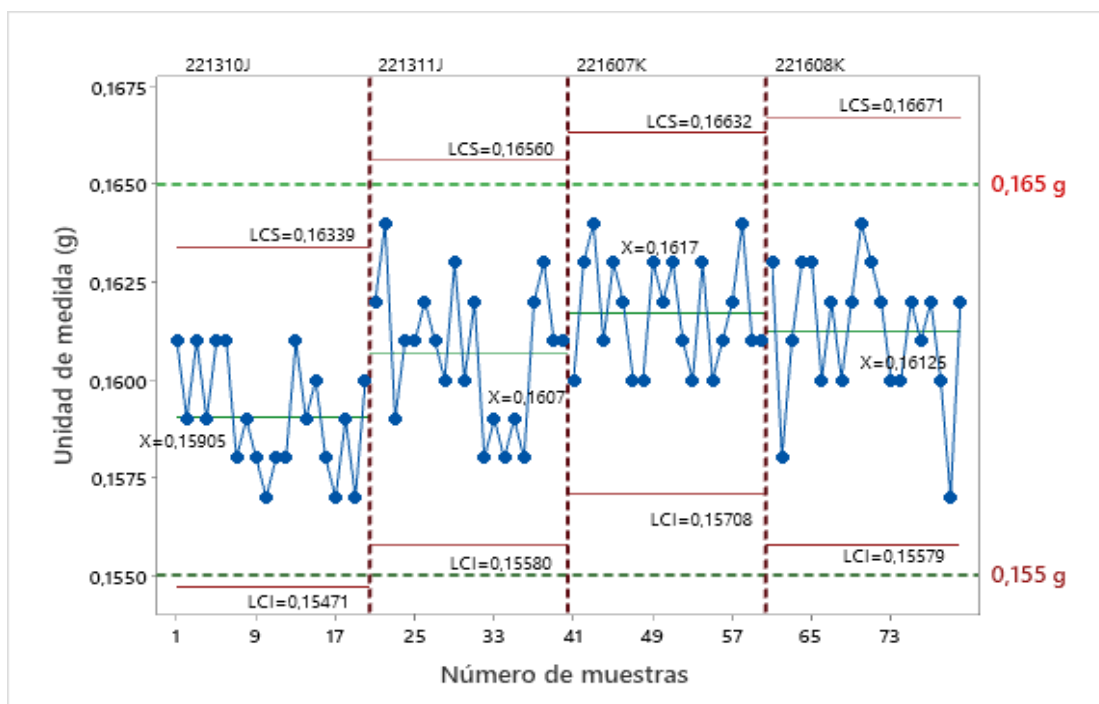
Fuente: Autor.

4.6.6 Análisis comparativo de pesos promedios de los lotes 221310J – 221311J – 221607K – 221608K.

Durante la etapa de compresión se realiza el control en proceso de los pesos promedio para cada lote consecutivamente utilizando una balanza analítica calibrada, se observan que todos los lotes se encuentran dentro de especificaciones 0,155g – 0,165g como se detalla en la (Figura 13).

En cuanto a los resultados analizados por cada lote se evidencia que el 221310J presentan una menor variación con una media de 0,15905 a comparación de los demás lotes; si bien los resultados se encuentran dentro de especificaciones se observa una variación mayor entre los diferentes puntos de los demás lotes.

Figura 13. Control en proceso de pesos promedio para cada lote analizado.



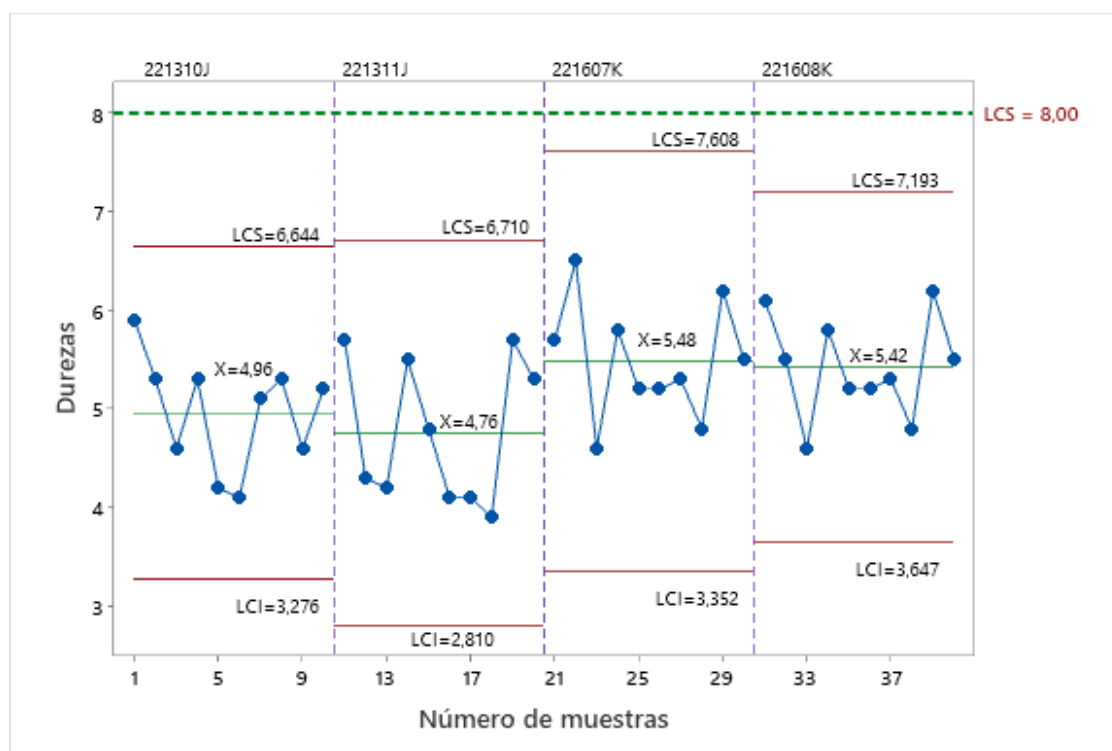
Fuente: Autor.

4.6.7 Análisis comparativo de Fuerza de ruptura (dureza) de los lotes 221310J – 221311J – 221607K – 221608K.

Durante la etapa de compresión se realiza el control de Durezas para cada lote consecutivamente utilizando un Durómetro, se observan que todos los lotes se encuentran dentro de especificaciones < 8kp como se detalla en la (Figura 14).

En cuanto a los resultados analizados por cada lote se evidencia que el 221310J - 221311J presentan una menor variación con una media de 4,96 y 4,76 consecutivamente en comparación de los dos lotes restantes. Si bien estos resultados se encuentran dentro de especificaciones la variación entre los diferentes puntos es mayor.

Figura 14. Control en proceso de Durezas para cada lote analizado.



Fuente: Autor.

Mejorar: Basándose en el análisis realizado, se propusieron y aplicaron alternativas para reducir los porcentajes de merma. Esto incluyó la determinación de las distintas medidas de mallas requeridas para optimizar el tamaño de partícula. Se implementaron las mejoras propuestas y se observó su impacto en la eficiencia del proceso de producción.

El análisis de datos y las causas fundamentales identificadas se desarrollan e implementan soluciones para mejorar el proceso de granulometría y reducir los porcentajes de merma. Estas mejoras pueden incluir la selección de mallas adecuadas para el tamizado mecánico, la optimización de la velocidad del tamizado, el control de las condiciones ambientales y la implementación de procedimientos estandarizados de trabajo. Se realizan pruebas piloto y una vez que las mejoras se validan, se implementan a gran escala.

El tratamiento de los datos estadísticos obtenidos de la investigación son medidos a través del porcentaje de granulometría retenido en los diferentes tamices de acuerdo al tamaño de partícula del producto.

4.7 Capacidad de proceso.

En la industria farmacéutica, en el contexto de la elaboración de comprimidos antiinflamatorios, el análisis de capacidad es un conjunto de cálculos estadísticos utilizados para determinar si un proceso de producción puede satisfacer los requisitos de calidad y cumplir con las especificaciones de diseño del producto. Los análisis de capacidad pueden incluir la capacidad de proceso (C_p), la capacidad de proceso real (C_{pk}), y la tasa de defectos, entre otros indicadores.

En términos simples, estos análisis proporcionan una medida de cómo el proceso de producción está funcionando y cuánto puede variar sin afectar la calidad del producto.

El análisis de capacidad es esencial en la industria farmacéutica para el cumplimiento normativo, demostrando un control robusto del proceso ante entidades regulatorias como la ARCSA, DIGEMID, DINAVISA garantizando la calidad del producto, ayudando a identificar las variaciones en el proceso de producción que podrían impactar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos; para la mejora continua, permite identificar y optimizar áreas de mejora en la producción, reduciendo la variabilidad, mejorando la eficiencia y minimizando la producción de defectos.

El análisis de capacidad de peso y dureza de las tabletas obtenidas por compresión juega un papel importante en la presente propuesta, a pesar de que el foco principal sea el control del tamaño de partícula. Estos factores tienen una relación intrínseca con el tamaño de partícula y pueden influir directamente en la eficacia del producto, su aceptabilidad para el paciente y su rendimiento durante el proceso de fabricación.

- **Capacidad de Pesos Promedio:** Es esencial que cada comprimido tenga un peso consistente para asegurar que cada dosis contenga la cantidad correcta de medicamento. Si el tamaño de partícula es demasiado grande o pequeño, puede afectar la uniformidad del peso de las tabletas. Un control inadecuado de la capacidad de peso puede dar lugar a dosis incorrectas, lo que podría afectar la seguridad y eficacia del medicamento.

Durante el proceso es importante el control de pesos promedios para garantizar el cumplimiento de la especificación, con esta información estadística obtenida se determina mediante la gráfica

de capacidad si el proceso se encuentra centrado mientras que los resultados analíticos del producto garantizan la dosis adecuada del medicamento.

- **Dureza de los comprimidos:** La dureza de los comprimidos también puede verse afectada por el tamaño de partícula. Las partículas más grandes pueden reducir la cohesión entre las partículas durante la compresión, obteniendo comprimidos más frágiles o que se desintegren demasiado rápido. Por otro lado, las partículas muy pequeñas pueden aumentar la dureza, dificultando su desintegración y liberación del medicamento en el organismo.

Es relevante señalar que tanto la capacidad de peso como la dureza de las tabletas son factores críticos de calidad que pueden influir en el porcentaje de merma durante el proceso de fabricación, mantener un control adecuado de estos parámetros puede llevar a una reducción de las pérdidas y, por lo tanto, a un ahorro significativo para la compañía. Por ello, es crucial incorporar el análisis de capacidad de peso y dureza de las tabletas en cualquier estudio de factibilidad destinado a mejorar el control de procesos en la producción de comprimidos farmacéuticos.

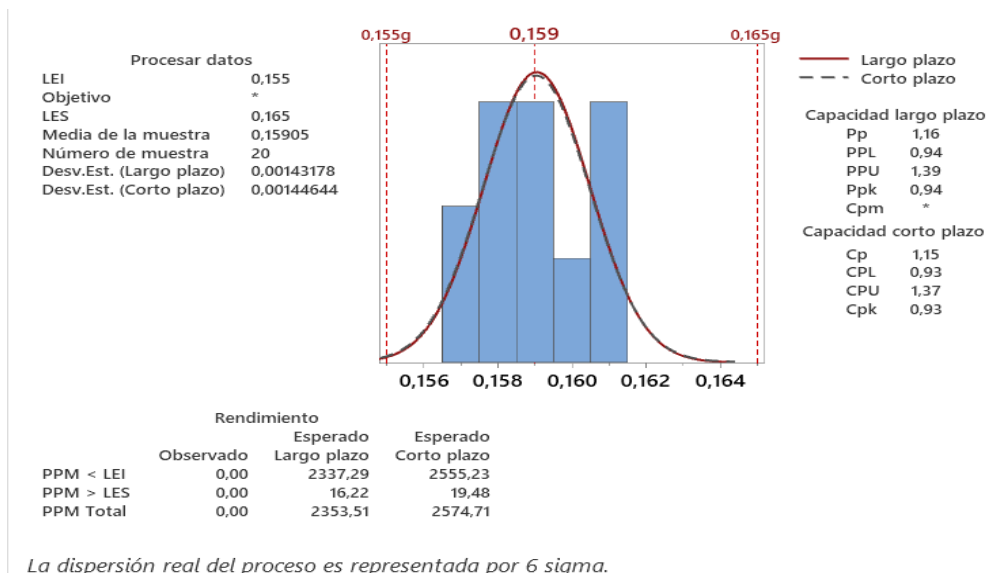
4.7.1 Mejora de proceso lote 221310J.

La recolección de la información fue realizada en base a los datos históricos de la validación del producto, estos resultados fueron comparados de acuerdo con información de lotes fabricados del año 2022. Mediante el uso de la herramienta Minitab se utilizan Gráfica de serie de tiempos, gráfica de valores individuales para comparar los análisis de granulometría de acuerdo a las diferentes mallas utilizadas.

Para mejorar los índices de capacidad de proceso C_p y C_{pk} , es esencial entender y controlar las variables de proceso que pueden contribuir a la variabilidad. En el caso de los pesos como se observa en la (Figura 15) las tabletas tienen un C_p de 1,15 y muestran una variación hacia el límite inferior, los siguientes pasos podrían ser útiles:

- **Análisis de las Variables del Proceso:** Examinar y analizar el proceso de producción para identificar las variables que pueden estar causando la variación en el peso de las tabletas. Esto podría incluir el tamaño y la uniformidad de las partículas, la presión de compresión, la velocidad de alimentación del material y la uniformidad de la mezcla.
- **Optimización del Proceso:** Una vez identificadas las variables clave, se deben hacer ajustes y optimizar el proceso para reducir la variabilidad, se debe analizar la presión de compresión si se considera una variable importante, se puede ajustar para obtener tabletas con pesos más consistentes.
- **Monitoreo y Control Continuo:** Incluso después de hacer los ajustes necesarios, es importante continuar monitoreando y controlando el proceso para asegurarse de que sigue estando centrado y dentro de los límites de especificación. Esto podría implicar la implementación de controles de calidad en tiempo real y la adopción de un enfoque de mejora continua.

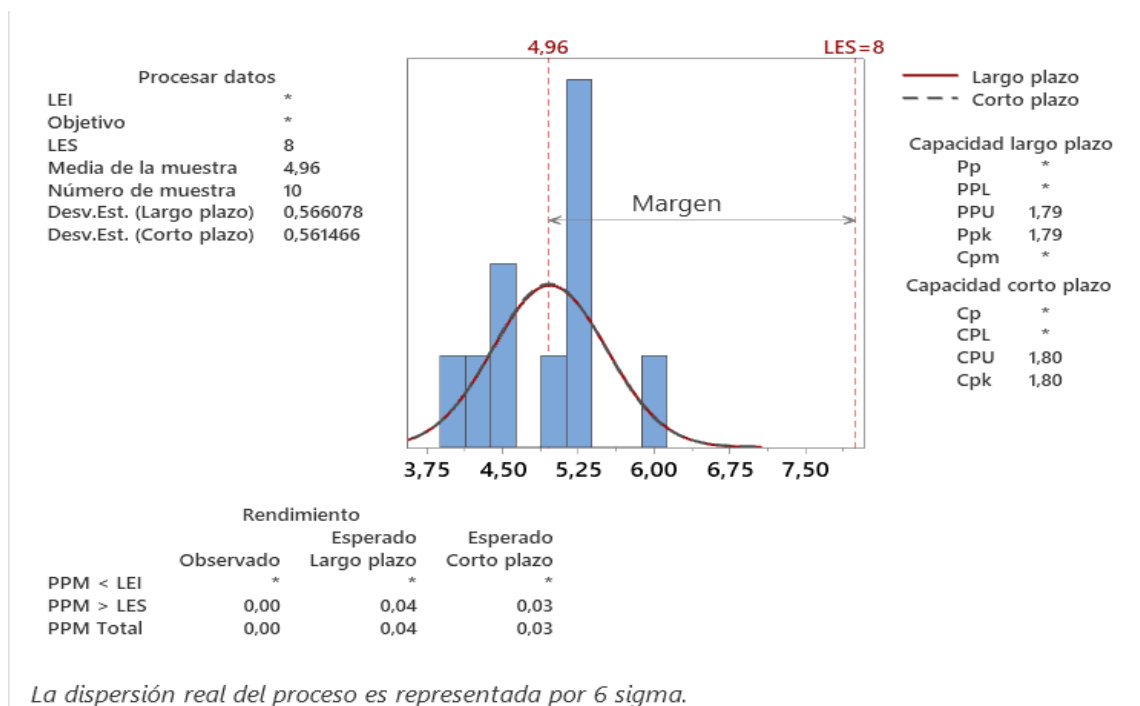
Figura 15. Capacidad de proceso lote 221310J de pesos promedio.



Fuente: Autor

Respecto al análisis de capacidad de dureza como se observa en la (Figura 16), los resultados son bastante positivos con un Cpk de 1,80 lo que indica que el proceso está bien centrado y dentro de los límites de especificación. Aun así, el monitoreo y control continuo de este proceso es crucial para mantener estos buenos resultados y buscar oportunidades de mejora continua.

Figura 16. Capacidad de proceso lote 221310J de dureza.



Fuente: Autor

4.7.2 Mejora de proceso lote 221311J.

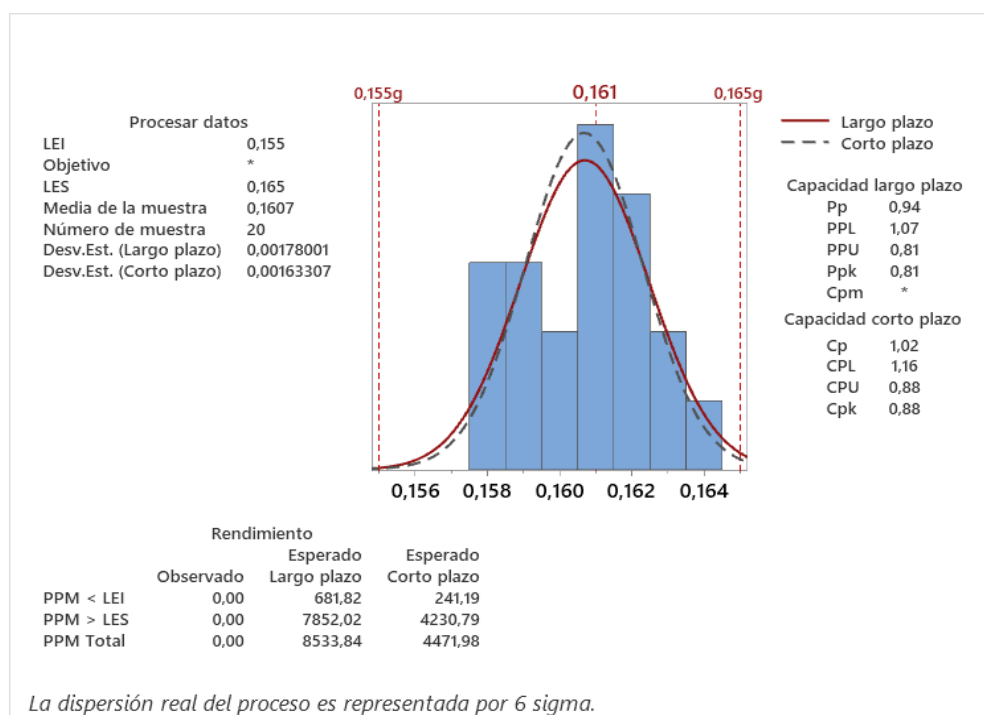
En el caso de los pesos como se observa en la (Figura 17) las tabletas tienen un Cp de 1,02 y muestran una variación hacia el límite superior, los siguientes pasos podrían ser útiles:

- **Análisis de las Variables del Proceso:** Examinar y analizar el proceso de producción para identificar las variables que pueden estar causando la variación en el peso de las tabletas. Esto podría incluir el tamaño de partícula, la alimentación manual de la tolva y la fuerza de compresión de las tabletas.
- **Optimización del Proceso:** Una vez identificadas las variables clave, se deben hacer ajustes y optimizar el proceso para reducir la variabilidad, se debe analizar la fuerza de

compresión si se considera una variable importante, se puede ajustar para obtener tabletas con pesos más consistentes.

- **Monitoreo y Control Continuo:** Incluso después de hacer los ajustes necesarios, es importante continuar monitoreando y controlando el proceso para asegurarse de que sigue estando centrado y dentro de los límites de especificación. Esto podría implicar la implementación de controles de calidad en tiempo real y la adopción de un enfoque de mejora continua.

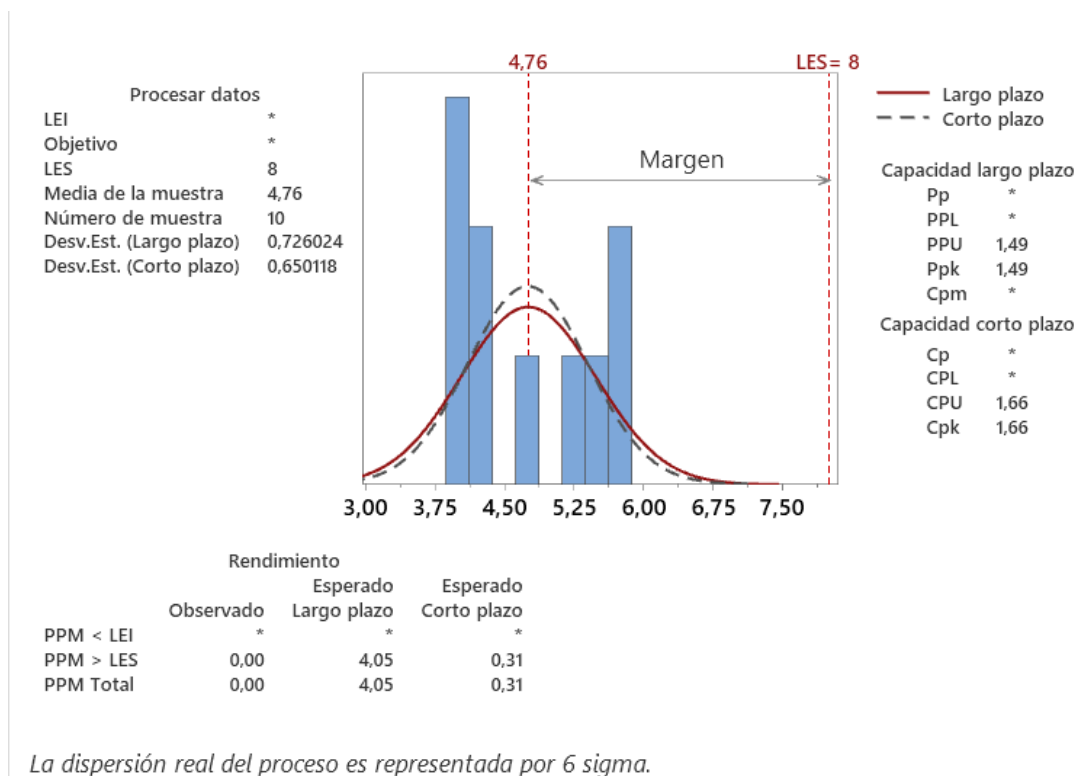
Figura 17. Capacidad de proceso lote 221311J de pesos promedio.



Fuente: Autor.

Respecto al análisis de capacidad de dureza como se observa en la (Figura 18) los resultados son bastante positivos con un Cpk de 1,66 lo que indica que el proceso está bien centrado y dentro de los límites de especificación. Aun así, el monitoreo y control continuo de este proceso es crucial para mantener estos buenos resultados y buscar oportunidades de mejora continua.

Figura 18. Capacidad de proceso lote 221311J de dureza.

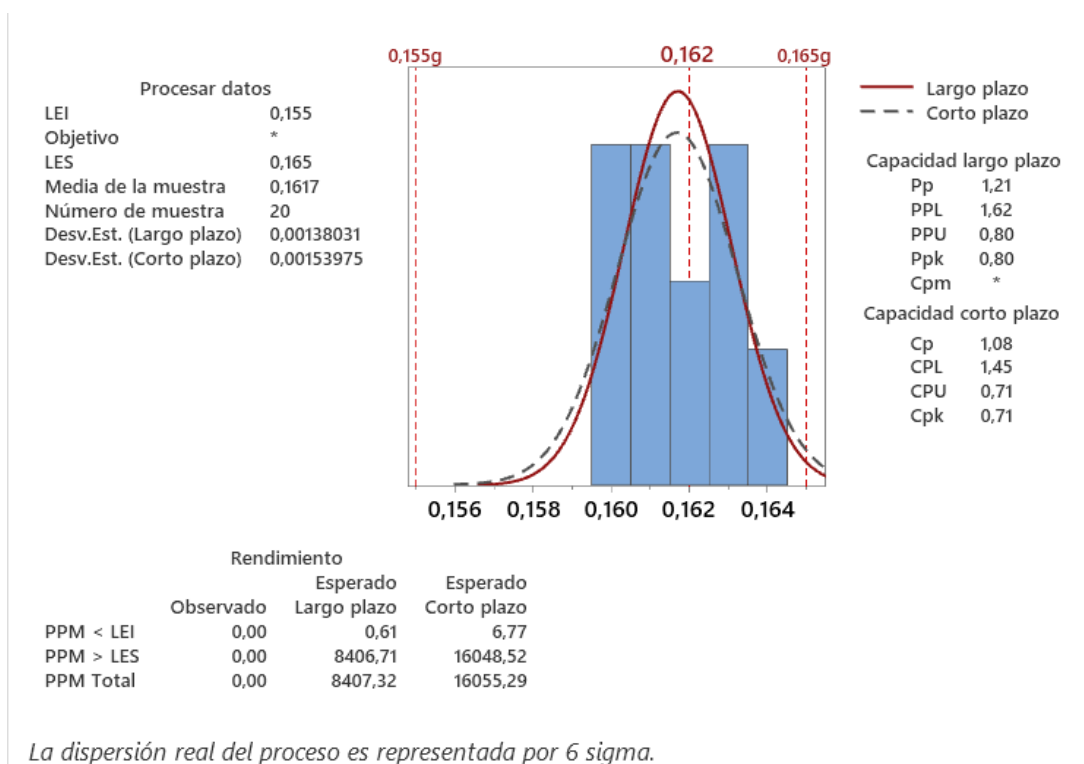


Fuente: Autor.

4.7.3 Mejora de proceso lote 221607K.

En el caso de los controles de pesos como se observa en la (Figura 19) las tabletas tienen un Cp de 1,08 y muestran una variación hacia el límite superior.

Figura 19. Capacidad de proceso lote 221607K de pesos promedio.

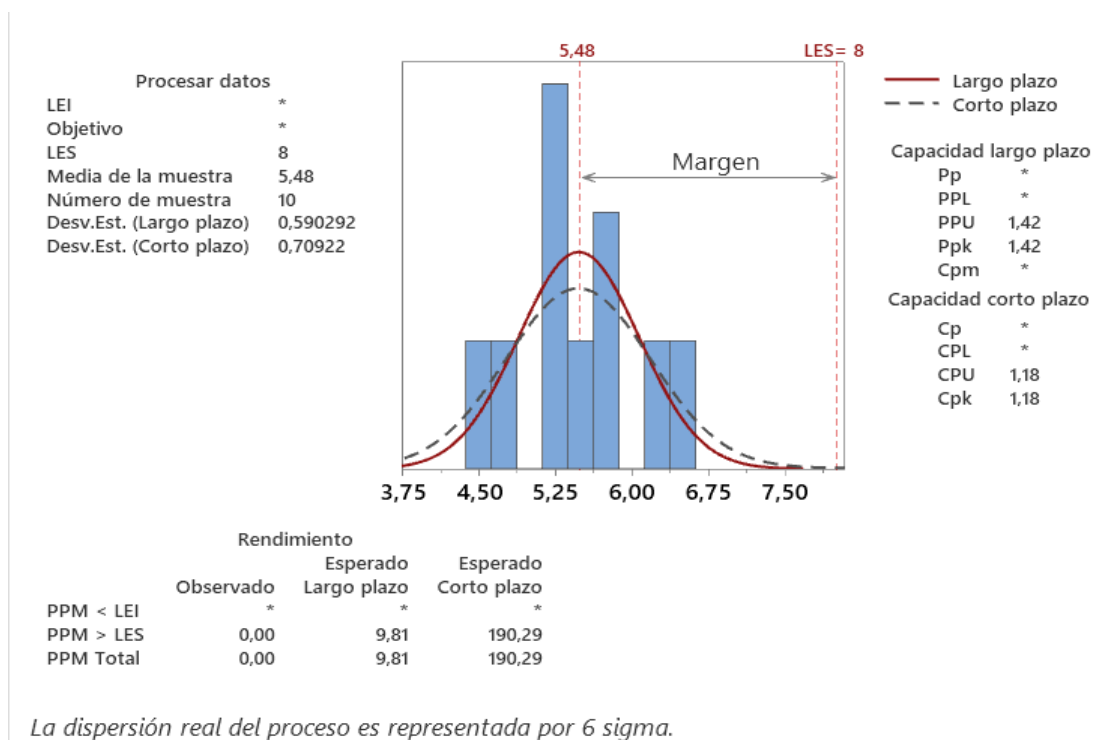


Fuente: Autor.

Respecto al análisis de capacidad de dureza como se observa en la (Figura 20) los resultados son negativos con un Cpk de 1,18 lo que indica que el proceso no está centrado, pero se encuentra dentro de los límites de especificación. Aun así, el monitoreo y control continuo de este proceso es crucial para centrar el proceso mejorando los resultados y aplicar la mejora continua.

- **Análisis de las Variables del Proceso:** Examinar y analizar el proceso de producción para identificar las variables que pueden estar causando la variación en la dureza de las tabletas. Esto podría incluir el tamaño de partícula, la alimentación manual de la tolva, la humedad del producto y la fuerza de compresión de las tabletas.

Figura 20. Capacidad de proceso lote 221607K de dureza.



Fuente: Autor.

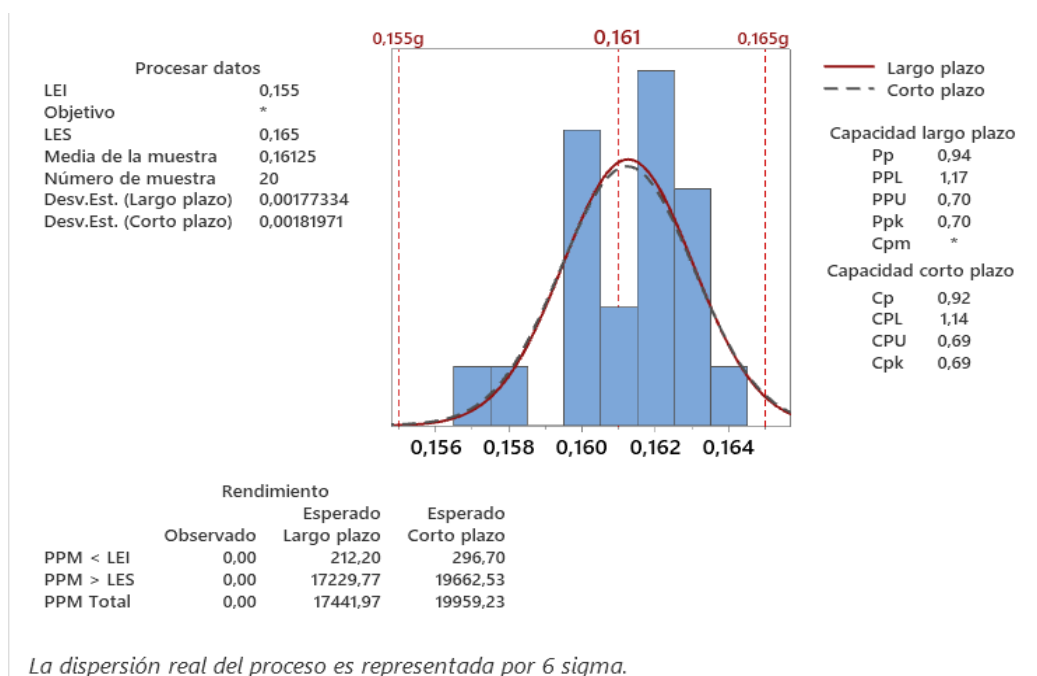
4.7.4 Mejora de proceso lote 221608K.

En el caso de los controles de pesos como se observa en la (Figura 21) las tabletas tienen un Cp de 0,92 y muestran una variación hacia el límite superior, los siguientes pasos podrían ser útiles:

- **Análisis de las Variables del Proceso:** Examinar y analizar el proceso de producción para identificar las variables que pueden estar causando la variación en el peso de las tabletas. Esto podría incluir el tamaño de partícula, la alimentación manual de la tolva y la fuerza de compresión de las tabletas.

- **Optimización del Proceso:** Una vez identificadas las variables clave, se deben hacer ajustes y optimizar el proceso para reducir la variabilidad, se debe analizar la fuerza de compresión si se considera una variable importante, se puede ajustar para obtener tabletas con pesos más consistentes.
- **Monitoreo y Control Continuo:** Incluso después de hacer los ajustes necesarios, es importante continuar monitoreando y controlando el proceso para asegurarse de que sigue estando centrado y dentro de los límites de especificación. Esto podría implicar la implementación de controles de calidad en tiempo real y la adopción de un enfoque de mejora continua.

Figura 21. Capacidad de proceso lote 221608K de pesos promedio.

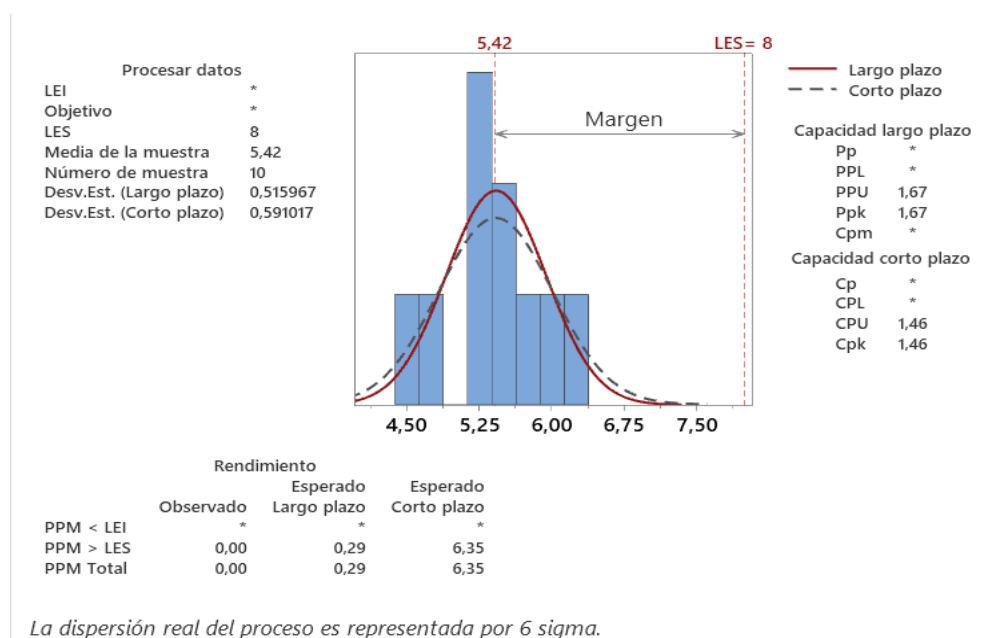


Fuente: Autor.

Respecto al análisis de capacidad de dureza como se observa en la (Figura 22) los resultados no son positivos con un Cpk de 1,46 lo que indica que el proceso no está centrado, pero se encuentra dentro de los límites de especificación. Aun así, el monitoreo y control continuo de

este proceso es crucial para centrar el proceso mejorando los resultados y aplicar la mejora continua.

Figura 22. Capacidad de proceso lote 221608K de dureza.



Fuente: Autor.

4.8 Resultados de análisis físicos y químicos obtenidos según metodología de la empresa.

Se realizan los ensayos físicos y químicos de los 3 lotes en estudio como se observa en la (Tabla 6) y se puede observar que todos los parámetros se encuentran dentro de especificaciones. Los resultados de la Valoración del principio activo se encuentran cercanos a la media asegurando que la concentración del API se encuentra correctamente disperso en los comprimidos.

Los porcentajes de disolución son altos los cuales garantiza la liberación rápida del medicamento, cumpliendo con la correcta absorción por su característica buco dispersable. La uniformidad de Dosificación garantiza que durante el proceso el fármaco se encuentra

correctamente disperso en la tableta de acuerdo con la dosis establecida. Por lo que podemos garantizar que el control de la granulometría no afecta los resultados analíticos.

Tabla 6.

Resultados analíticos obtenidos de lotes aplicando los controles de granulometría.

Ensayo	Especificaciones	Resultados		
		221310J	221607K	221608K
Disolución	> 80 %	103.00%	101.00%	100%
Pérdida por secado	< 3 %	1.620%	1.790%	1.95%
Valoración Ketorolaco Trometamina (%)	90 - 110 %	102.500%	99.80%	99.80%
Valoración Ketorolaco Trometamina (mg/Comp S/L)	27.00 – 33.00 mg/comp.	30.742 mg/comp.	29.932 mg/comp	29.942 mg/comp
Peso promedio (mg/Comp S/L)	148.00 – 172.00 mg/comp.	160.520 mg/comp.	160.140 mg/comp.	160.11 mg/comp.
Uniformidad de Unidades de Dosificación (AV)	< 15 %	4.60%	3.00%	1.60%

Nota: Autor.

Controlar: En esta última fase, se implementaron diversas estrategias para mantener las mejoras logradas y evitar la recurrencia del problema inicial. Una de las estrategias clave fue la estandarización del proceso de producción. Esto implicó la creación de protocolos y procedimientos estandarizados para cada etapa del proceso, desde la selección y preparación de los ingredientes hasta el tamizado y la compresión de los comprimidos. La estandarización asegura

que cada lote de comprimidos se produzca de la misma manera, lo que reduce la variabilidad y mejora la calidad del producto.

Para monitorear la eficacia de las mejoras implementadas y la estabilidad del proceso de producción, se utilizaron herramientas estadísticas como las cartas de control y el análisis de capacidad. Las cartas de control permiten rastrear las variaciones en el proceso a lo largo del tiempo y detectar cualquier desviación de los estándares establecidos. El análisis de capacidad, por otro lado, proporciona una medida de la habilidad del proceso para producir resultados que cumplan con las especificaciones.

Además, se desarrolló una guía de mantenimiento preventivo para el equipo utilizado en el proceso de producción. Esta guía incluye un horario regular de inspecciones y mantenimiento, así como procedimientos detallados para la limpieza y calibración del equipo. El mantenimiento preventivo ayuda a evitar variaciones en el proceso de producción que podrían ser causadas por el mal funcionamiento del equipo.

Finalmente, el beneficio económico del proyecto fue significativo. Al reducir los porcentajes de merma y mejorar la eficiencia del proceso de producción, se logró una disminución en los costos de producción en un 12,87% del gasto generado por mermas en la actualidad al no tener un proceso centrado.

Esto, a su vez, resultó en un aumento en la rentabilidad de la producción de comprimidos de Ketorolaco. Además, la mejora en la calidad del producto puede llevar a un aumento en la satisfacción del cliente y, potencialmente, a un aumento en las ventas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Utilizando el método de tamizado mecánico, se realizó una comparación entre los resultados históricos y los nuevos lotes para medir el porcentaje de retención de los polvos vírgenes. Se observó una variación significativa entre los resultados, y a través de esta evaluación, se identificó que la etapa de compresión era la que generaba la mayor cantidad de desperdicios. Esta conclusión, obtenida en la fase de Medición y Análisis del DMAIC, permitió focalizar las mejoras en la etapa de compresión.

Se realizaron pruebas de granulometría y se decidió trabajar con tamaños de partículas de 850 micras, 425 micras y 250 micras. Esta decisión, tomada en la fase de Mejora, garantizó que los porcentajes de tamaño de partícula fueran ideales para el proceso de compresión, mejorando la fluidez del polvo en la tolva, aplicando menor fuerza de compresión, optimizando tiempos de proceso y ajustando la velocidad del equipo.

Los controles de pesos promedio y dureza no se vieron afectados por el retrabajo. De hecho, contribuyeron a tener un proceso más estable sin generar mayores desperdicios. A través del análisis de capacidad, se concluyó que el proceso debe centrarse para aumentar el índice de capacidad del proceso (cpk) de los controles en proceso tanto para pesos promedios y durezas, con el fin de disminuir aún más el número de desperdicios generados. Este análisis se realizó en la fase de Control del DMAIC.

Al definir el control de tamaño de partícula óptimo para el proceso, los resultados de análisis se mantuvieron dentro de las especificaciones, no afectaron la disponibilidad del principio activo y garantizaron la estabilidad del API en el comprimido. Esta conclusión, obtenida en la fase de Mejora, asegura la calidad del producto final.

La evaluación económica reveló que la empresa estaba incurriendo en una pérdida de \$23143. Sin embargo, con la mejora del proceso, se logró una reducción del 87,13%, equivalente a \$2978. El control en proceso permite un ahorro significativo ya que para el control en proceso aplicando la presente propuesta se utilizan material de bajo costo, básico y fácil de manejar, le da robustez al proceso demostrando el beneficio económico del proyecto, una conclusión clave en la fase de Control del DMAIC.

RECOMENDACIONES

Monitoreo Continuo: Aunque el estudio presente concluye que no son necesarios más ensayos destructivos, es esencial mantener un monitoreo constante del proceso de producción. Esto permitirá identificar y corregir rápidamente cualquier variación o problema que pueda surgir, garantizando así la calidad constante del producto.

Implementación de Control Estadístico de Procesos (SPC): La implementación de herramientas de SPC puede ayudar a supervisar y controlar el proceso, reduciendo la variabilidad y centrando el proceso para mejorar los índices de capacidad.

Capacitación del Personal: Es importante que el personal esté bien capacitado y comprenda los factores que afectan a los índices de capacidad. Esto incluye el conocimiento de cómo las variaciones en el tamaño de partícula, la presión de compresión, y otros parámetros del proceso pueden afectar a los índices C_p y C_{pk} .

Mejora Continua: Este estudio proporciona un modelo de referencia para el mejoramiento del proceso de fabricación actual. Sin embargo, la mejora continua es un principio fundamental en la producción de alta calidad, y es importante mantener un enfoque proactivo en la búsqueda de oportunidades para mejorar aún más el proceso de producción y los índices de capacidad.

Revisión de Especificaciones: Se puede considerar la revisión de las especificaciones de proceso y producto en función de los resultados obtenidos. Si las especificaciones son demasiado estrictas, podrían ser revisadas para permitir un mayor rango de variación sin comprometer la calidad del producto.

REFERENCIAS

- Acosta, J. (2017). *Determinación del efecto del tiempo y la fuerza de compresión en el desarrollo de comprimidos Farmacéuticos de Carbamazepina y Metoprolol asociados a diferentes excipientes de tipo Polimérico*. (Vol. 13, Issue 3). Universidad ICESI.
- AEMPS. (2016). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y veterinario*. Departamento de Inspección y Control de Medicamentos.
https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/chapter_5_0.pdf
- Alvarez, C. (2018). *Validación del proceso de Manufactura de una forma Farmacéutica en suspensión en Laboratorios REMO S.A.S* [Fundación Universidad de América - Facultad de Ingenierías]. <https://repository.uamerica.edu.co/bitstream/20.500.11839/6837/1/6132206-2018-2-IQ.pdf>
- Alvez, J. V. (2017). *Factores que afectan a la compresión de comprimidos*. Universidad de Sevilla - Facultad de Farmacia.
- Cajigas, M. (2019). Production capacity and sustainability in new companies Contenido. *ISSN*, 40, 43.
- Castillo, E., & Roque, G. (2020). Desintegración. *La Convención de La Farmacopea de Los Estados Unidos de América.*, 4, 4–7.
<https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-chapter/2020-01-31-gc-701-disintegration-harm-esp.pdf>
- Daste Ramirez, C. (2015). *Control de Calidad en la Industria Farmacéutica*. Pontifica Universidad Católica del Ecuador.

- Doncel, C., & Marín, D. (2019). *Índices de capacidad, producto fuera de especificación y pérdidas asociados al proceso de llenado de frascos en una empresa del área cosmética*. Fundación Universitaria Los Libertadores.
- FDA. (2010). *Draft Guidance for Industry on Analytical Procedures and Methods Validation*. Guidance for Industry.
- Gómez, J. (2016). *Caracterización granulométrica de un producto comercial en polvo (suplemento dietario) y evaluación de la capacidad de dispersión en agua* [Universidad ICESI - Facultad Ciencias Naturales].
[http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10947/Miñano Guevara%2C Karen Anali.pdf?sequence=1&isAllowed=y%0Ahttps://repository.upb.edu.co/bitstream/handle/20.500.11912/3346/DIVERSIDAD DE MACROINVERTEBRADOS ACUÁTICOS Y SU.pdf?sequence=1&isAllowed=](http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10947/Miñano_Guevara%2C_Karen_Anali.pdf?sequence=1&isAllowed=y%0Ahttps://repository.upb.edu.co/bitstream/handle/20.500.11912/3346/DIVERSIDAD_DE_MACROINVERTEBRADOS_ACUÁTICOS_Y_SU.pdf?sequence=1&isAllowed=)
- Hayball, P. J., & Tamblyn, J. G. (1993). Stereoselective analysis of ketorolac in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Chirality*, 5(1), 31–35.
<https://doi.org/10.1002/chir.530050107>
- Herbeth, A. A. (2006). Validación retrospectiva de proceso de manufactura y método de análisis de cápsulas de diclofenaco sódico 50 mg. In *Global Shadows: Africa in the Neoliberal World Order* (Vol. 44, Issue 2).
- Herfried Kohl. (2020). Standards for Management Systems: A Comprehensive Guide to Content, Implementation Tools, and Certification Schemes. In *Springer Nature Switzerland*.
- Lassa, F. (2016). Implementación de un procedimiento de fabricación de comprimidos de tamoxifeno en planta industrial. *Repositorio Institucional*, 219.
https://dadun.unav.edu/bitstream/10171/50970/1/Tesis_LassaSuescun.pdf

- Lledó, M. (2019). *Control de calidad de comprimidos genericos*. Universitas Miguel Hernandez.
- Lozano, M., & Córdoba, D. (2012). *Manual de Tecnología Farmacéutica*.
- Mallandrich, M. (2017). Estudio de formulaciones de ketorolaco de trometamina para aplicación sobre mucosas y piel. *Universidad de Barcelona*.
<http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/118622>
- Muñoz, B. (2008). Universidad Austral de Chile [Universidad Austral de Chile]. In *In Vitro* (Vol. 3, Issue 2).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/myaccess.library.utoronto.ca/pubmed/11720961>
- OPS. (2010). *Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos Guía de autoevaluación de BPL. 6*.
- Pardillos Lara, M. C. (2020). El mercado farmacéutico en Ecuador. *ICEX*.
- Pérez, E. (2014). Análisis comparativo de la uniformidad de contenido en tabletas de sildenafil (50 mg/tab), de un producto genérico y el medicamento original. *Pensamiento Actual*, 14(23), 71–80.
- Perez, E., & Morales, K. (2014). Prueba comparativa de uniformidad de contenido en tabletas de teofilina (150 mg/tab) de dos casas farmacéuticas en Costa Rica. *Revista Tecnología En Marcha*, 27(2), 51. <https://doi.org/10.18845/tm.v27i2.1808>
- Rodríguez, I. (2017). *Control de proceso en la fabricación de comprimidos recubiertos de diclofenaco sódico 50 mg tableta con recubierta entérica*. Facultad de Farmacia y Bioquímica Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica.
- Sánchez, V. (2018). Buenas Practicas de Manufactura (BPM). *Pro Sciences: Revista de Producción, Ciencias e Investigación*, 2(10), 22–26. <https://doi.org/10.29018/issn.2588-1000vol2iss10.2018pp22-26>

- Vila, J. (2001). Tecnología farmacéutica I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Síntesis Farmacia. In *Madrid: Síntesis*. (Vol. 1).
- Xiao, Y. N., & George, M. L. (2005). *Quantitative Trait Locus Analysis of Drought Tolerance and Yield in Maize in China*. *June*, 155–165.
- Zavala, J. C. (17 de Mayo de 2022). EKOS. Obtenido de <https://www.ekosnegocios.com/articulo/ranking-perspectivas-economicas-del-sector-de-la-salud-en-2022>

GLOSARIO

- **Granulometría:** La granulometría es la medición de los granos de una formación sedimentaria y el cálculo de la abundancia de los correspondientes a cada uno de los tamaños previstos por una escala granulométrica con fines de análisis tanto de su origen como de sus propiedades mecánicas.

- **Friabilidad:** La friabilidad describe la reducción de masa de una forma farmacéutica sólida, como pueda ser un comprimido sin recubrimiento, que tiene lugar cuando se la somete a un esfuerzo mecánico durante la manipulación, como el volteo, la vibración o el rozamiento en un envase blíster

- **Desintegración:** La desintegración completa es el estado en el cual los residuos de la unidad, excepto la cubierta insoluble de una cápsula o los fragmentos del recubrimiento insoluble, que permanezcan en el tamiz del aparato de prueba o se adhieran a la superficie inferior del disco, si se usa, constituyen una masa blanda sin un núcleo firme y palpable

- **Antiinflamatorio:** Medicamento o sustancia que reduce la inflamación (enrojecimiento, inflamación y dolor) en el cuerpo. Los medicamentos antiinflamatorios impiden que ciertas sustancias en el cuerpo causen inflamación. Se usan en el tratamiento de muchas afecciones diferentes. Algunos medicamentos antiinflamatorios se estudian en la prevención y tratamiento de cáncer.

- **Comprimidos:** Medicamento o sustancia que reduce la inflamación (enrojecimiento, inflamación y dolor) en el cuerpo. Los medicamentos antiinflamatorios impiden que ciertas

sustancias en el cuerpo causen inflamación. Se usan en el tratamiento de muchas afecciones diferentes.

- **Reproceso:** Reelaboración de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción, de tal forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable, por medio de una o más operaciones adicionales.

- **Semielaborado:** El producto semielaborado pasa por un proceso de acondicionamiento, en el que todas las operaciones incluidos el etiquetado, son necesarias para convertir un producto semielaborado o a granel en producto terminado

- **Ketorolaco:** Ketorolaco contiene como sustancia activa Ketorolaco Trometamol, que pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroideos.

- **Farmacopea:** Libro oficial de medicamentos, propio de cada estado, que recoge las sustancias medicinales de uso más común o corriente, así como las normas oficiales y obligatorias de la manera de combinarlas y prepararlas.

- **Merma:** Es la pérdida de rendimiento de un producto obtenido de las diferentes etapas del proceso que es cuantificado para conocer la cantidad disponible de producto semielaborado.

- **Compresión:** Es un proceso a través del cual a partir de un conjunto de partículas individuales se obtiene un compactado estable ejerciendo una fuerza externa. A través de este proceso obtenemos comprimidos, una reducción del tamaño de partícula o aglomerados a través de la compresión por vía seca

ANEXOS

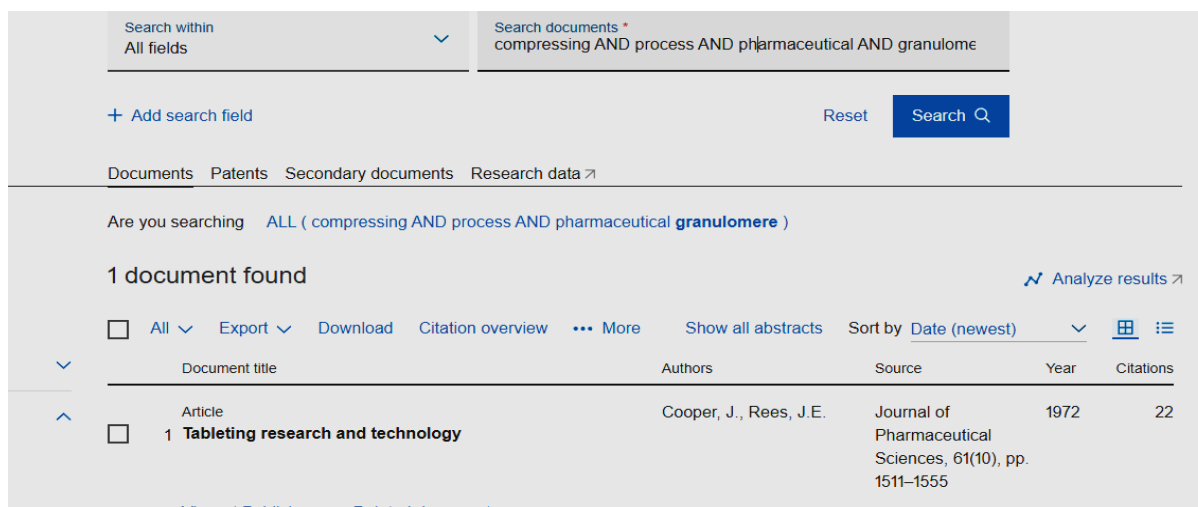
Anexo 1. Tamices #20, #40, #60 y # 100 utilizados para ensayos de Granulometría.



Anexo 2. Equipo tamizador para análisis de Granulometría.



Anexo 3. Búsqueda inicial en Scopus por palabras claves para la investigación encontrándose solo un documento bibliográfico.



Search within All fields Search documents * compressing AND process AND pharmaceutical AND granulomere

+ Add search field Reset Search

Documents Patents Secondary documents Research data

Are you searching ALL (compressing AND process AND pharmaceutical **granulomere**)

1 document found Analyze results

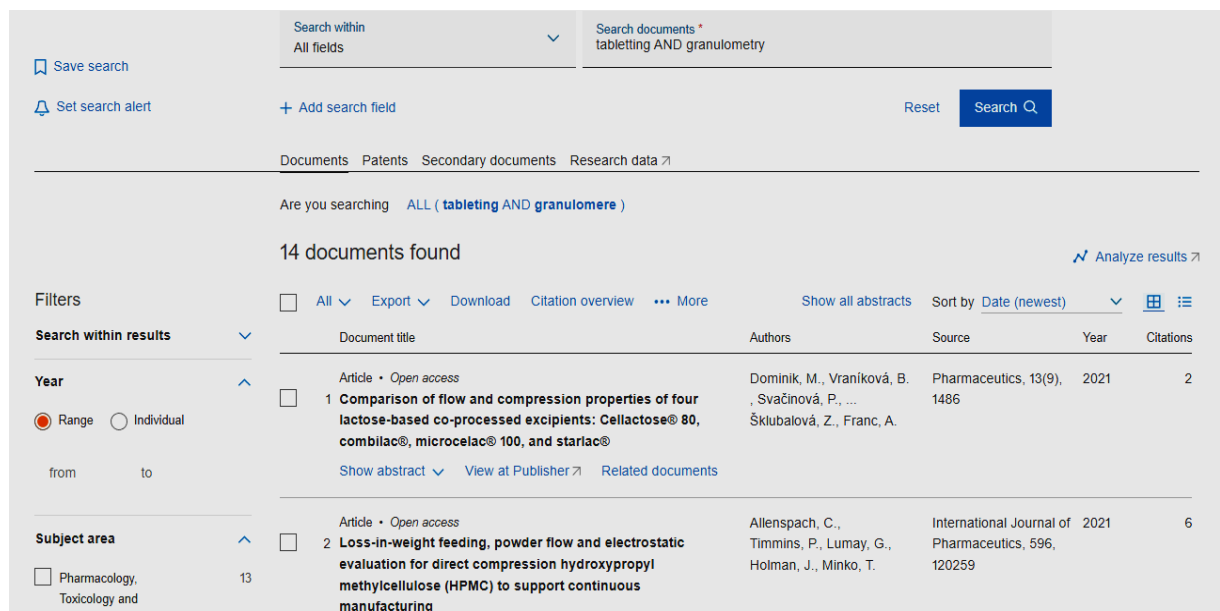
All Export Download Citation overview More Show all abstracts Sort by Date (newest)

Document title	Authors	Source	Year	Citations
Article 1 Tableting research and technology	Cooper, J., Rees, J.E.	Journal of Pharmaceutical Sciences, 61(10), pp. 1511-1555	1972	22

View at Publisher Related documents

Fuente: Scopus, 2023

Anexo 4. Cambio de palabras claves obteniendo 14 trabajos que abordan el campo de investigación, ninguno está relacionado directamente con el estudio.



Save search Search within All fields Search documents * tableting AND granulometry

Set search alert + Add search field Reset Search

Documents Patents Secondary documents Research data

Are you searching ALL (**tableting** AND **granulomere**)

14 documents found Analyze results

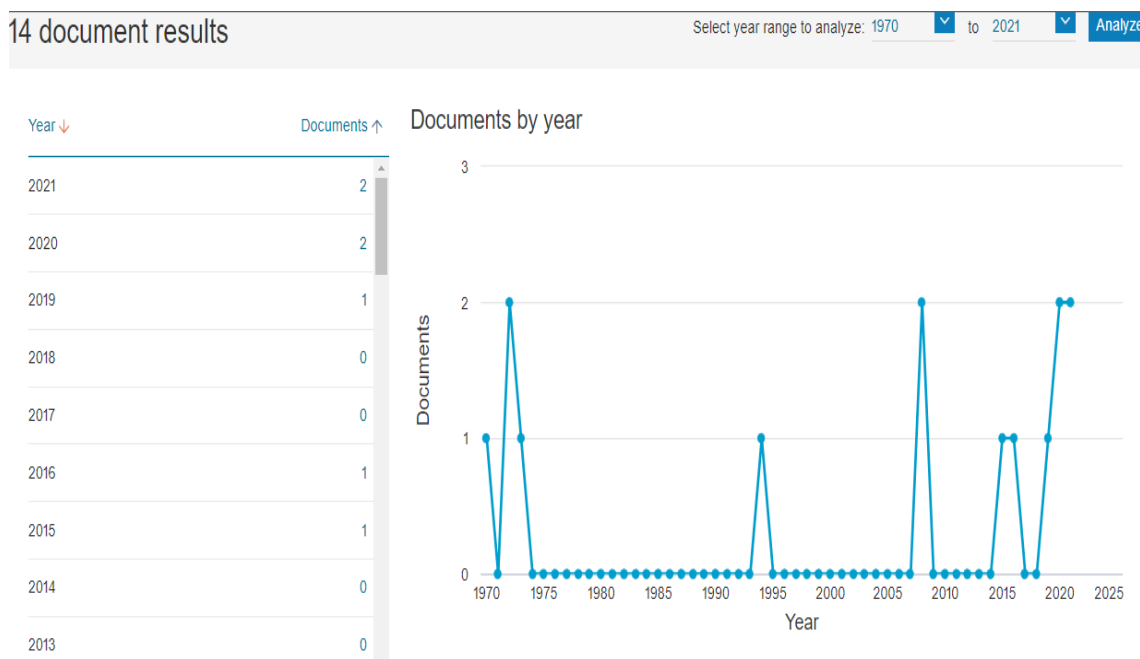
Filters Search within results Year Range Individual Subject area Pharmacology, Toxicology and

Document title	Authors	Source	Year	Citations
Article - Open access 1 Comparison of flow and compression properties of four lactose-based co-processed excipients: Cellactose® 80, combilac®, microcelac® 100, and starlac®	Dominik, M., Vraniková, B., Svačinová, P., ... Šklubalová, Z., Franc, A.	Pharmaceutics, 13(9), 1486	2021	2
Article - Open access 2 Loss-in-weight feeding, powder flow and electrostatic evaluation for direct compression hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) to support continuous manufacturing	Allenspach, C., Timmins, P., Lumay, G., Holman, J., Minko, T.	International Journal of Pharmaceutics, 596, 120259	2021	6

Show abstract View at Publisher Related documents

Fuente: Scopus, 2023

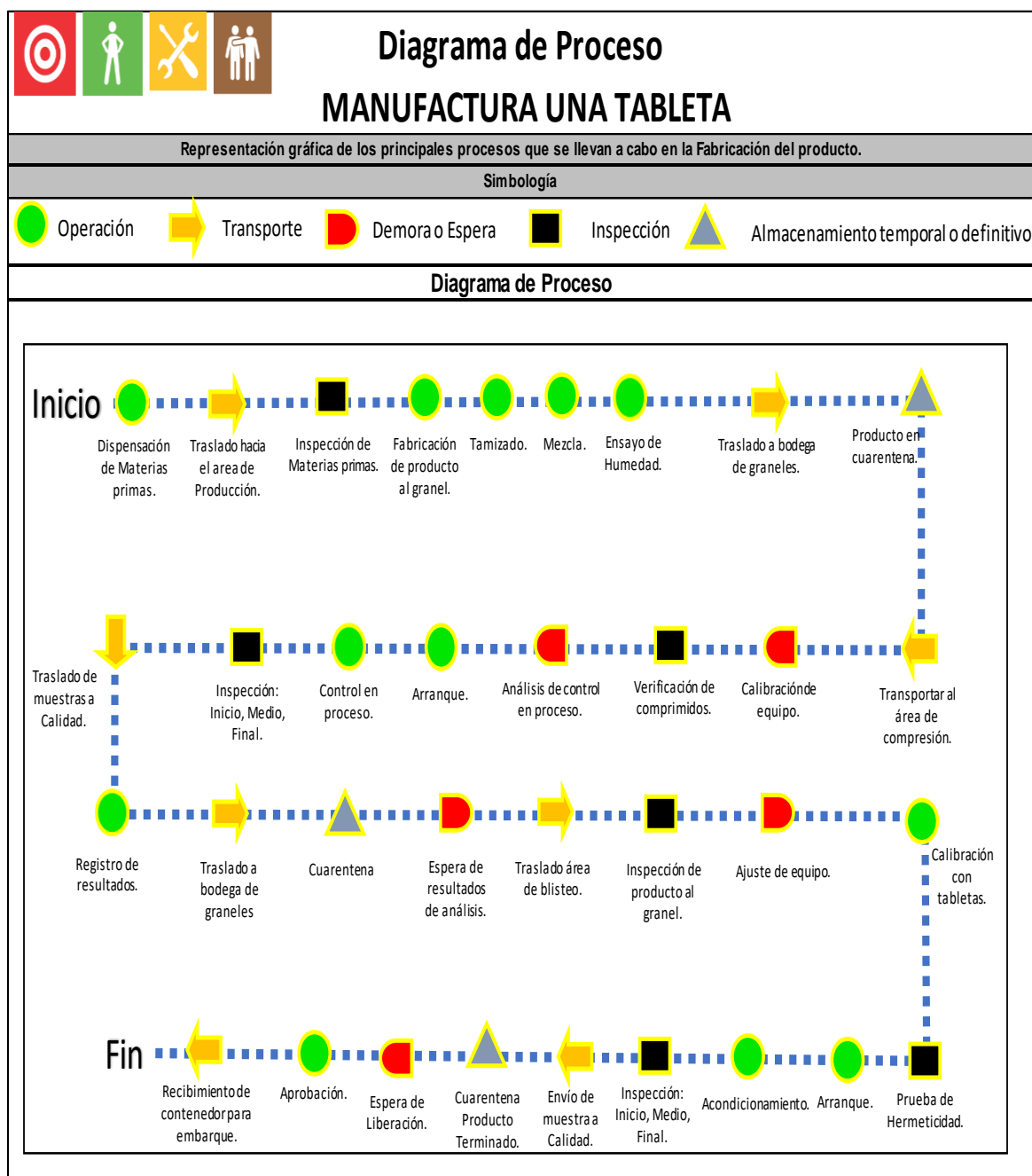
Anexo 5. Resultados obtenidos de las investigaciones realizadas a través del tiempo en Scopus.



Fuente: Scopus, 2023

Resulta complejo encontrar información, parámetros específicos que indiquen el manejo y operación de estos procesos, por ese motivo se ve necesario realizar una experimentación de campo para desarrollar y proponer mejoras que se sirvan para la mejora continua.

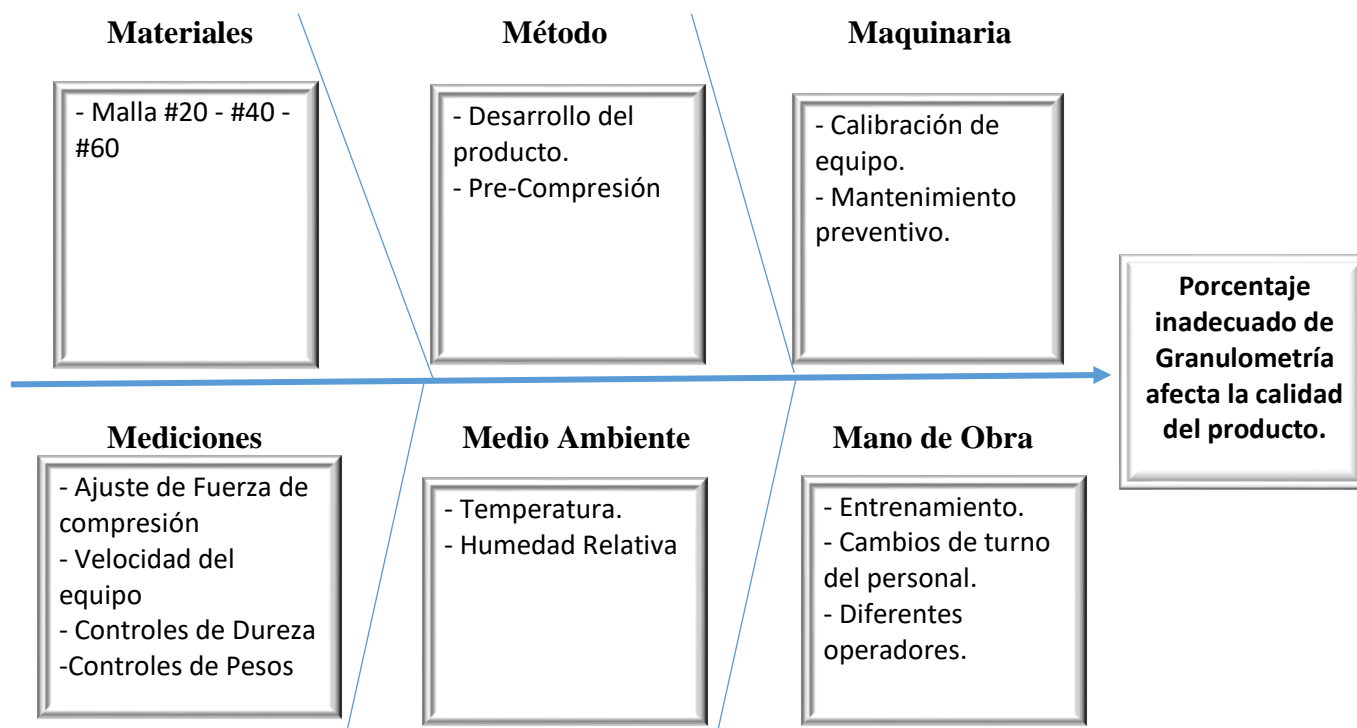
Anexo 6. Diagrama de proceso para la Manufactura de un comprimido Antiinflamatorio.



Anexo 7. Análisis SIPOC.

PROVEEDOR	ENTRADA	PROCESO	SALIDA	REQUERIMIENTO DE LAS SALIDAS	CLIENTE
<ul style="list-style-type: none"> • Recursos Humanos • Área de Pesaje • Área de Calidad • Proceso de Compresión 	<ul style="list-style-type: none"> • Operadores • Especificaciones • Tableteadora 	<ul style="list-style-type: none"> • Compresión • Dispensación • Procedimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Producto Terminado 	<ul style="list-style-type: none"> • Aprobación según especificaciones: • Dureza. • Peso promedio • Friabilidad. • Espesor. • Desintegración. • Valoración 	<ul style="list-style-type: none"> • Proceso de Almacenamiento

Anexo 8. Análisis de Causa - Efecto del impacto que genera la falta del ensayo de Granulometría.



Anexo 9. Información general de las tabletas por casas comerciales que se distribuyen en Ecuador.

NOMBRE	Peso [g]	Diámetro [mm]	Espesor [mm]
Ketorolaco Trometamina 30mg (D)	0,24	9,05	4,42
Ketorolaco Trometamina 30mg (N)	0,21	8,06	4,04
Ketorolaco Trometamina 30mg (A)	0,17	8,10	3,44
Ketorolaco Trometamina 30mg (K)	0,18	8,09	3,40

Anexo 10. Equipo utilizado para los ensayos de tracción de las tabletas.





Ketorolaco Trometamina 30mg (D)

Anexo 11. Datos obtenidos de Fuerza y Desplazamiento en el ensayo de compresión de la pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (D).

Fuerza [N]	Desplazamiento [mm]
0	0,096875
0,2	0,128125
0,6	0,159375
1,1	0,190625
1,9	0,221875
2,5	0,253125
3,0	0,284375
3,5	0,315625
3,9	0,346875
4,4	0,378125
5,0	0,409375
5,3	0,440625
5,7	0,471875
6,4	0,503125
6,7	0,534375

7,2	0,565625
7,6	0,596875
8,1	0,628125
8,6	0,659375
8,7	0,690625
8,9	0,721875
9,3	0,753125
9,4	0,784375
9,4	0,815625
9,8	0,846875
10,0	0,878125
10,0	0,909375
10,5	0,940625
10,5	0,971875
11,1	1,003125
11,2	1,034375
11,4	1,065625
11,9	1,096875
12,2	1,128125
12,6	1,159375
13,0	1,190625
13,3	1,221875
13,7	1,253125
13,8	1,284375
14,1	1,315625
14,6	1,346875
14,9	1,378125
15,5	1,409375
16,0	1,440625
16,4	1,471875
17,1	1,503125
17,4	1,534375
17,8	1,565625
18,2	1,596875
18,9	1,628125
19,7	1,659375
20,2	1,690625
21,2	1,721875
22,1	1,753125
22,6	1,784375
23,7	1,815625
24,0	1,846875

25,0	1,878125
25,7	1,909375
26,3	1,940625
27,5	1,971875
28,4	2,003125
29,0	2,034375
29,4	2,065625
30,3	2,096875
31,3	2,128125
32,0	2,159375
32,1	2,190625
33,4	2,221875
34,2	2,253125
34,7	2,284375
35,6	2,315625
35,9	2,346875
36,6	2,378125
37,5	2,409375
37,9	2,440625
38,4	2,471875
39,2	2,503125
39,5	2,534375
39,6	2,565625
40,1	2,596875
40,5	2,628125
40,7	2,659375
40,1	2,690625
29,6	2,721875
13,5	2,753125
13,5	2,784375
13,3	2,8

Anexo 12. Tableta del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (D) lista para el ensayo de compresión.



Ketorolaco Trometamina 30mg (N).

Anexo 13. Datos obtenidos de Fuerza y Desplazamiento en el ensayo de compresión de la pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (N).

Fuerza [N]	Desplazamiento [mm]
0	0,078125
0,1	0,096875
0,6	0,128125
1,0	0,159375
1,4	0,190625
1,9	0,221875
2,1	0,253125
2,5	0,284375
2,9	0,315625
3,2	0,346875
3,5	0,378125
3,8	0,409375
4,1	0,440625
4,4	0,471875
4,6	0,503125
5,0	0,534375
5,1	0,565625
5,5	0,596875
6,0	0,628125
6,3	0,659375
6,6	0,690625
7,0	0,721875
7,4	0,753125
7,8	0,784375
8,1	0,815625
8,6	0,846875
8,9	0,878125
9,2	0,909375
9,5	0,940625
9,9	0,971875
10,0	1,003125
10,1	1,034375
10,3	1,065625
10,2	1,096875
10,0	1,128125
10,4	1,159375
10,4	1,190625

10,8	1,221875
10,7	1,253125
10,9	1,284375
11,2	1,315625
11,3	1,346875
11,5	1,378125
11,8	1,409375
12,0	1,440625
12,7	1,471875
12,8	1,503125
13,2	1,534375
13,3	1,565625
13,9	1,596875
14,3	1,628125
14,6	1,659375
15,0	1,690625
15,6	1,721875
15,7	1,753125
16,1	1,784375
16,4	1,815625
16,9	1,846875
17,6	1,878125
18,0	1,909375
18,8	1,940625
19,5	1,971875
19,8	2,003125
20,7	2,034375
21,2	2,065625
21,8	2,096875
22,7	2,128125
23,1	2,159375
23,7	2,190625
24,4	2,221875
24,8	2,253125
25,2	2,284375
25,4	2,315625
25,4	2,346875
24,3	2,378125
17,6	2,409375
10,0	2,440625
8,9	2,4625
8,7	2,478125
8,5	2,49375

8,3	2,509375
8,2	2,525
8,2	2,540625
8,1	2,55625

Anexo 14. Pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (N) lista para el ensayo de compresión.



Ketorolaco Trometamina 30mg (A)

Anexo 15. Datos obtenidos de Fuerza y Desplazamiento en el ensayo de compresión de la pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (A).

Fuerza [N]	Desplazamiento [mm]
0,1	0,01875
0,1	0,034375
0,1	0,05
0,1	0,065625
0,2	0,084375
0,2	0,1
0,5	0,115625
0,6	0,13125
0,7	0,146875
1,1	0,1625
1,4	0,18125
2,0	0,2125
2,6	0,24375
3,4	0,275
4,0	0,30625
4,7	0,3375
5,1	0,36875
5,7	0,4
6,1	0,43125
6,4	0,4625
6,8	0,49375
7,5	0,525
7,6	0,55625
8,1	0,5875
8,3	0,61875
8,6	0,65
8,9	0,68125
9,2	0,7125
9,5	0,74375
9,5	0,775
9,8	0,80625
9,8	0,8375
10,0	0,86875
10,2	0,9

10,3	0,93125
10,4	0,9625
10,7	0,99375
11,2	1,025
11,4	1,05625
11,6	1,0875
11,9	1,11875
12,2	1,15
12,4	1,18125
12,8	1,2125
13,0	1,24375
13,5	1,275
13,6	1,30625
13,9	1,3375
14,4	1,36875
14,9	1,4
15,2	1,43125
15,5	1,4625
16,0	1,49375
16,6	1,525
16,7	1,55625
17,3	1,5875
17,9	1,61875
18,8	1,65
19,9	1,68125
20,4	1,7125
21,1	1,74375
22,4	1,775
22,9	1,80625
23,8	1,8375
24,4	1,86875
25,6	1,9
26,5	1,93125
27,2	1,9625
28,3	1,99375
29,3	2,025
29,6	2,05625
30,6	2,0875
30,9	2,11875
30,3	2,15
10,1	2,18125
10,9	2,2125

Anexo 16. Pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (A) lista para el ensayo de compresión.



Ketorolaco Trometamina 30mg (K).

Anexo 17. Datos obtenidos de Fuerza y Desplazamiento en el ensayo de compresión de la pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (K).

Fuerza [N]	Desplazamiento [mm]
0	0,146875
0,5	0,171875
1,3	0,203125
2,4	0,234375
3,5	0,265625
4,0	0,296875
4,4	0,328125
4,8	0,359375
5,1	0,390625
5,5	0,421875
5,7	0,453125
6,2	0,484375
6,6	0,515625
7,0	0,546875
7,6	0,578125
7,8	0,609375
8,2	0,640625
8,6	0,671875
8,9	0,703125
9,2	0,734375
9,4	0,765625
9,6	0,796875
9,6	0,828125
9,9	0,859375
10,0	0,890625
10,1	0,921875
10,4	0,953125
10,6	0,984375
10,9	1,015625
11,1	1,046875
11,4	1,078125
11,9	1,109375
12,3	1,140625
12,7	1,171875

13,1	1,203125
13,5	1,234375
14,0	1,265625
14,3	1,296875
14,8	1,328125
15,2	1,359375
15,8	1,390625
16,2	1,421875
16,5	1,453125
16,9	1,484375
17,6	1,515625
18,3	1,546875
19,2	1,578125
19,6	1,609375
20,3	1,640625
21,1	1,671875
21,5	1,703125
22,4	1,734375
23,3	1,765625
23,8	1,796875
24,5	1,828125
24,8	1,859375
25,7	1,890625
26,3	1,921875
26,6	1,953125
27,3	1,984375
27,6	2,015625
26,9	2,046875
8,1	2,078125
8,7	2,109375

Anexo 18. Pastilla del medicamento Ketorolaco Trometamina 30mg (K) lista para el ensayo de compresión.

