



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN DE PROPUESTA DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD PARA LA REDUCCIÓN DE LA VARIACIÓN EN LOS ATRIBUTOS DE CALIDAD EN LA ETAPA DE COMPRESIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO

Steffany Yolanda Flores Contreras

Asesorada por la M.A. Licda. Lucia Cecilia Flores

Guatemala, julio 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN DE PROPUESTA DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD PARA LA REDUCCIÓN DE LA VARIACIÓN EN LOS ATRIBUTOS DE CALIDAD EN LA ETAPA DE COMPRESIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

STEFFANY YOLANDA FLORES CONTRERAS
ASESORADA POR LA M.A. LICDA. LUCIA CECILIA FLORES

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERA QUÍMICA

GUATEMALA, JULIO 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO a.i.	Ing. José Francisco Gómez Rivera
VOCAL II	Ing. Mario Renato Escobedo Martínez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Ing. Kevin Vladimir Cruz Lorente
VOCAL V	Br. Fernando José Paz González
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
EXAMINADOR	Ing. Victor Manuel Monzón Valdez
EXAMINADOR	Ing. Jorge Rodolfo Garcia Carrera
EXAMINADORA	Inga. Cinthya Patricia Ortiz Quiroa
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN DE PROPUESTA DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD PARA LA REDUCCIÓN DE LA VARIACIÓN EN LOS ATRIBUTOS DE CALIDAD EN LA ETAPA DE COMPRESIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO

Tema que me fuera asignado por la Dirección de Escuela de Estudios de Postgrado con fecha noviembre de 2022.



Steffany Yolanda Flores Contreras



EEPFI-PP-2019-2022

Guatemala, 12 de noviembre de 2022

Director
Williams G. Álvarez Mejía
Escuela De Ingenieria Quimica
Presente.

Estimado Ing. Álvarez

Reciba un cordial saludo de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ingeniería.

El propósito de la presente es para informarle que se ha revisado y aprobado el Diseño de Investigación titulado: **PROPUESTA DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD PARA LA REDUCCIÓN DE LA VARIACIÓN EN LOS ATRIBUTOS DE CALIDAD EN LA ETAPA DE COMPRESIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO**, el cual se enmarca en la línea de investigación: **Sistemas Integrados de Gestión - Calidad**, presentado por la estudiante **Steffany Yolanda Flores Contreras** carné número **201612643**, quien optó por la modalidad del "PROCESO DE GRADUACIÓN DE LOS ESTUDIANTES DE LA FACULTAD DE INGENIERÍA OPCIÓN ESTUDIOS DE POSTGRADO". Previo a culminar sus estudios en la Maestría en ARTES en Gestion Industrial.

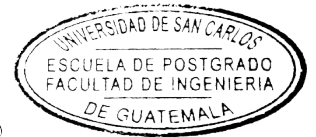
Y habiendo cumplido y aprobado con los requisitos establecidos en el normativo de este Proceso de Graduación en el Punto 6.2, aprobado por la Junta Directiva de la Facultad de Ingeniería en el Punto Décimo, Inciso 10.2 del Acta 28-2011 de fecha 19 de septiembre de 2011, firmo y sello la presente para el trámite correspondiente de graduación de Pregrado.

Atentamente,

"Id y Enseñad a Todos"

Mtra. Lucía Cecilia Flores Contreras
Asesor(a)

Mtro. Hugo Humberto Rivera Perez
Coordinador(a) de Maestría



Mtro. Edgar Darío Álvarez Cotí
Director
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ingeniería





EEP.EIQ.1664.2022

El Director de la Escuela De Ingenieria Quimica de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor, el visto bueno del Coordinador y Director de la Escuela de Estudios de Postgrado, del Diseño de Investigación en la modalidad Estudios de Pregrado y Postgrado titulado: **PROPUESTA DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD PARA LA REDUCCIÓN DE LA VARIACIÓN EN LOS ATRIBUTOS DE CALIDAD EN LA ETAPA DE COMPRESIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO** , presentado por el estudiante universitario **Steffany Yolanda Flores Contreras**, procedo con el Aval del mismo, ya que cumple con los requisitos normados por la Facultad de Ingeniería en esta modalidad.

ID Y ENSEÑAD A TODOS

Ing. Williams G. Álvarez Mejía; Mg.I.Q., M.U.I.E.
Director
Escuela De Ingenieria Quimica

Guatemala, noviembre de 2022



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

Decanato
Facultad e Ingeniería

24189101- 24189102

LNG.DECANATO.OIE.40.2023

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al Trabajo de Graduación titulado: **PROPUESTA DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD PARA LA REDUCCIÓN DE LA VARIACIÓN EN LOS ATRIBUTOS DE CALIDAD EN LA ETAPA DE COMPRESIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO**, presentado por: **Steffany Yolanda Flores Contreras** después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:

Firmado electrónicamente por: José Francisco Gómez Rivera
Motivo: Orden de impresión
Fecha: 24/07/2023 12:39:57
Lugar: Facultad de Ingeniería, USAC.

Ing. José Francisco Gómez Rivera
Decano a.i.



Guatemala, julio de 2023

Para verificar validez de documento ingrese a <https://www.ingenieria.usac.edu.gt/firma-electronica/consultar-documento>

Tipo de documento: Correlativo para orden de impresión Año: 2023 Correlativo: 40 CUI: 3007959710101

Escuelas: Ingeniería Civil, Ingeniería Mecánica Industrial, Ingeniería Química, Ingeniería Mecánica Eléctrica, - Escuela de Ciencias, Regional de Ingeniería Sanitaria y Recursos Hidráulicos (ERIS). Postgrado Maestría en Sistemas Mención Ingeniería Vial. Carreras: Ingeniería Mecánica, Ingeniería Electrónica, Ingeniería en Ciencias y Sistemas. Licenciatura en Matemática. Licenciatura en Física. Centro de Estudios Superiores de Energía y Minas (CESEM). Guatemala, Ciudad

ACTO QUE DEDICO A:

Dios

Por darme la vida cada mañana, guiar mis pasos, y haberme permitido cumplir esta meta tan importante en mi vida que gracias a él podré compartir con mis seres queridos.

Mis padres

Arnoldo Flores y Yolanda Contreras, por traerme a este mundo con amor, criarme con principios y ser la mayor inspiración y apoyo para hacer realidad mis sueños.

Mis hermanos

Paulo, Laura, Francisco, Lourdes, Lucia y Josué Flores, por haber sido como unos padres para mí y siempre brindarme su apoyo incondicional.

Mis catedráticos

Por haberme formado como profesional, compartirme sus conocimientos y alentarme a seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS A:

Universidad de San Carlos de Guatemala	Por la casa de estudios que me permitió formarme como profesional.
Farmacéutica	Por brindarme el apoyo y recursos para realizar este trabajo de graduación.
Mi novio	Carlos Cruz, por ser un pilar en mi vida, estar conmigo en los momentos más felices y en los más difíciles. Porque con su paciencia y amor me alentó a seguir adelante sin importar lo difícil que pareciera.
Mis amigos	Gustavo González y Maryory Rossel, por brindarme su amistad, ser parte importante de mi carrera universitaria y siempre tomarse el tiempo para apoyarme en mi formación profesional.
Mis hermanas	Lourdes, Lucia y Laura Flores, porque siempre velaron por mi bienestar, así como que contará con los recursos necesarios para desempeñarme durante mi carrera.

NDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	V
LISTA DE SÍMBOLOS.....	VII
GLOSARIO	IX
RESUMEN	XI
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3.1. Contexto general	9
3.2. Descripción del problema	10
3.3. Formulación del problema	11
3.4. Delimitación del problema	12
4. JUSTIFICACIÓN	13
5. OBJETIVOS	15
5.1. General	15
5.2. Específicos	15
6. NECESIDADES A CUBRIR Y ESQUEMA DE SOLUCIÓN	17
7. MARCO TEÓRICO	21
7.1. La industria farmacéutica	21

7.1.1.	Buenas prácticas de manufactura	22
7.1.2.	Regulaciones para la industria farmacéutica en Guatemala	22
7.1.2.1.	Informe 32 de la organización mundial de la salud (OMS)	23
7.1.2.2.	Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA)	23
7.1.2.3.	Farmacopea internacional	24
7.2.	Tabletas comprimidas	24
7.2.1.	Manufactura de tabletas/ proceso de fabricación ...	24
7.2.1.1.	Pesaje de materias primas	25
7.2.1.2.	Granulación húmeda y secado	26
7.2.1.3.	Lubricación y mezclado	26
7.2.1.4.	Tableteado	27
7.2.1.5.	Recubrimiento	27
7.2.1.6.	Blisteado	27
7.2.2.	Características de las tabletas	28
7.2.3.	Control de calidad en las tabletas	29
7.2.3.1.	Características organolépticas	30
7.2.3.2.	Peso de la tableta	30
7.2.3.3.	Dureza	30
7.2.3.4.	Friabilidad	31
7.2.3.5.	Desintegración	31
7.3.	Gestión de la calidad en la industria farmacéutica	31
7.3.1.	Definición de calidad	31
7.3.2.	Ingeniería de la calidad	32
7.3.3.	Norma ISO 9001	33
7.3.4.	Normas ICH en relación con la calidad farmacéutica.....	34

	7.3.4.1.	ICH Q9: gestión del riesgo de la calidad	35
	7.3.4.2.	ICH Q10: sistemas de calidad farmacéutica	38
7.4.		Control estadístico del proceso	39
	7.4.1.	Variabilidad del proceso	39
		7.4.1.1. Causas comunes	39
		7.4.1.2. Causas asignables	40
	7.4.2.	Estado del proceso	40
		7.4.2.1. Estabilidad del proceso	40
		7.4.2.2. Capacidad del proceso	41
		7.4.2.3. Determinación del estado de un proceso	42
	7.4.3.	Herramientas básicas para el estudio y análisis de un proceso	43
		7.4.3.1. Diagramas de flujo	43
		7.4.3.2. Lluvia de ideas	43
		7.4.3.3. Diagramas de causa y efecto	44
		7.4.3.4. Cartas de control	44
		7.4.3.5. Análisis de modo y efecto de fallas (AMEF)	46
	7.4.4.	Metodología DMAIC	47
		7.4.4.1. Definir el problema	48
		7.4.4.2. Medir	48
		7.4.4.3. Análisis de causa raíz	48
		7.4.4.4. Mejorar	48
		7.4.4.5. Controlar	49
8.		PROPUESTA DE ÍNDICE DE CONTENIDOS	51

9.	METODOLOGÍA	55
9.1.	Características del estudio	55
9.2.	Unidades de análisis	56
9.3.	Variabes de estudio	57
9.4.	Fases	58
10.	TÉCNICAS DE ANÁLISIS	61
10.1.	Técnicas de recopilación de datos	61
10.2.	Técnicas de análisis de la información	63
11.	CRONOGRAMA	65
12.	FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO	67
13.	REFERENCIAS	69
14.	APÉNDICES	75

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

Figura 1.	Diagrama del proceso de fabricación de tabletas	25
Figura 2.	Pruebas físicas, químicas y microbiológicas.....	29
Figura 3.	Ciclo PHVA en los sistemas de gestión de calidad.....	34
Figura 4.	Metodología para la implementación de la gestión del riesgo	37
Figura 5.	Valores de los índices de capacidad	42
Figura 6.	Elementos de una carta de control	45
Figura 7.	Esquema para el desarrollo de un AMEF	46
Figura 8.	Ciclo de la metodología DMAIC.....	47

TABLAS

Tabla 1.	Primera fase (Recolección de datos).....	18
Tabla 2.	Segunda fase (análisis de datos).....	18
Tabla 3.	Tercera fase (propuesta de mejora)	19
Tabla 4.	Cuarta y Quinta fase (Validación e informe final).....	20
Tabla 5.	Variables de estudio	57
Tabla 6.	Tiempos de muestreo	62
Tabla 7.	Distribución de muestras	62
Tabla 8.	Cronograma de actividades.....	65
Tabla 9.	Recursos necesarios para la investigación.....	68

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
σ	Desviación estándar
F (%)	Friabilidad en porcentaje
g	Gramo
Cp	Índice de capacidad potencial del proceso
Cpk	Índice de capacidad real del proceso
St	Inestabilidad del proceso
kgf	Kilogramo fuerza
ULS	Límite superior de especificación
LSL	Límite inferior de especificación
mg	Miligramo
min	Minuto
μ	Media del proceso
N	Newton
%	Porcentaje
Q	Quetzales

GLOSARIO

ANOVA	Análisis de varianza.
Atributo de calidad	Características que toda operación debe tener para lograr el nivel de calidad exigida por normas establecidas.
Calidad	Adecuación de un producto o servicio a las características especificadas.
COGUANOR	Comisión Guatemalteca de Norma.
DMAIC	Definir, medir, analizar, mejorar y controlar.
Falla	Pérdida de funcionalidad.
FMEA	Análisis modal de fallos y efectos.
ICH	Conferencias Internacionales de Armonización.
Inocua	Que no hace daño.
ISO	Organización Internacional de Normalización.
Ocurrencia	Frecuencia con la que ocurren las causas potenciales.

OMS	Organización Mundial de la Salud.
Optimización	Disciplina que se encarga de adaptar los procesos para optimizar sus parámetros, pero sin infringir sus límites.
Parámetro de calidad	Criterios que se utilizan para medir el éxito en relación con un conjunto de metas que tienen que ver con el rendimiento de la producción.
PAT	Plan de acción tutorial
Riesgo	Posibilidad de que se produzca un contratiempo, y que por consecuencia se sufra un perjuicio o daño.
RTCA	Reglamento Técnico Centroamericano.
Severidad	Las consecuencias posibles de un evento o condición inseguros, tomando como referencia el peor escenario previsible.
Trazabilidad	Posibilidad de identificar el origen y las diferentes etapas de un proceso de producción.
Variabilidad	Son cambios inevitables o imperceptibles que modifican el proceso.

RESUMEN

El tema abordado en este trabajo de investigación se centra en un sistema de control para la variabilidad de los atributos de calidad durante la etapa de compresión en la fabricación de medicamentos sólidos comprimidos.

La investigación busca analizar estadísticamente la situación actual del proceso de fabricación de tabletas, específicamente en lo relacionado con el peso, friabilidad y dureza, que están directamente vinculados a la cantidad de principio activo y a la velocidad de disolución del medicamento. Con el objetivo de identificar fallas y oportunidades de mejora en el control actual, se llevará a cabo un seguimiento en la fabricación de tres lotes de un antigripal, mediante muestreo aleatorio en la etapa de compresión. Las muestras obtenidas serán analizadas y se utilizarán valores estadísticos para evaluar el estado actual del proceso, a través de gráficos de control e índices de capacidad del proceso.

Se buscará determinar las causas subyacentes de la variabilidad presente en el proceso mediante un análisis de causa raíz. A partir de estos resultados, se diseñará un plan de mejora para reducir la variabilidad y garantizar una fabricación más consistente y controlada de los medicamentos.

1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación aborda el tema de la variabilidad de los atributos de calidad en la etapa de compresión del proceso de fabricación de medicamentos sólidos comprimidos, el cual surge ante la necesidad de fabricar productos bajo especificaciones de calidad y estrictas normas regulatorias.

Debido a que los fármacos son productos de consumo humano y cualquier anomalía en su formulación y fabricación puede tener repercusiones directas frente a la salud del consumidor, se vuelve de gran importancia la mejora continua de los procesos y el control exhaustivo a través los mismos. Durante la fabricación de comprimidos se controlan atributos como el peso, friabilidad y dureza los cuales están directamente relacionados con la cantidad de principio activo del fármaco y el tiempo que tarda en disolverse, por lo tanto, en la investigación propuesta se pretende llevar a cabo un análisis para evaluar estadísticamente la situación actual del proceso e identificar las fallas y oportunidades de mejora en su control actual.

Para ello, se dará acompañamiento en la fabricación de 3 lotes de un antigripal, se realizará un muestreo aleatorio en la etapa de compresión, se analizarán las muestras y con los valores obtenidos se determinará estadísticamente el estado actual del proceso a través de gráficos de control e índices de capacidad del proceso. Finalmente se buscan definir las causas que dan lugar a la variabilidad presente en el proceso a través del análisis causa raíz y así mismo, diseñar un plan de mejora para la reducción de dicha variabilidad.

2. ANTECEDENTES

Los medicamentos se fabrican en distintas formas farmacéuticas según su mecanismo de acción, su finalidad de dosificación y el público al cual va destinado el mismo. Entre la variedad de formas farmacéuticas, las más comunes y preferidas son las tabletas, por su fácil y práctica dosificación.

La fabricación de esta forma farmacéutica requiere de un proceso que consta de varias etapas u operaciones unitarias, generalmente, granulación, mezclado, lubricado, compresión, recubrimiento y blisteadado. En la elaboración de tabletas la compresión representa la operación unitaria crítica ya que es en este donde se adquieren propiedades como, peso, dureza, forma y dimensiones, además, es la etapa en donde se lleva el control de la calidad del producto (Sinka, Motazedian, Cocks y Pitt, 2009).

Realizar un control constante en la compresión de tabletas es una práctica indispensable para mantener las características de calidad bajo límites de especificación, es decir, para controlar las variaciones del proceso. Según Patel, Desai y Thaker (2015) la variación en el peso es el principal atributo de calidad que afecta la concentración de principio activo de la dosis requerida, por lo que durante la fabricación se llevan a cabo controles farmacopeicos que buscan mantener el proceso bajo control. La investigación del autor antes mencionado aborda el tema aplicando herramientas de control estadístico para procesos, como cartas de control y curvas de distribución de frecuencia a fin de reducir la variación en el peso de los comprimidos y además lograr la calidad óptima del producto.

En su investigación la aplicación de dichas herramientas se llevó a cabo para la fabricación de tabletas con maleato de clorfeniramina 4 mg como principio activo, la etapa de compresión se efectuó en una tableteadora rotativa doble de 35 estaciones, se evaluó el peso de las tabletas tomando muestras de 20 y 35 tabletas cada media hora, con ello se calculó la media y el rango de variación de la muestra, posteriormente se procedió al cálculo de los límites de control para la elaboración de los cartas de control y la gráfica de distribución de frecuencia. Al analizar los gráficos se observó que el proceso de fabricación no se encontraba bajo control ya que los datos obtenidos quedaron por encima de los límites de especificación. Dicha aplicación brinda importante información acerca del estado del proceso y da lugar a la investigación de las causas de variabilidad.

Según el estudio realizado por Tnokovska, Toshev, Trifunovska, Antovska & Ugarkovic (2020), los atributos de calidad de las tabletas dependen en gran medida de la manipulación de los parámetros de operación de la tableteadora, por lo que este autor aplica un diseño factorial al proceso, haciendo variar la velocidad y la fuerza de compresión a fin de determinar el arreglo de variables que optimicen el proceso y se obtenga una capacidad óptima para este.

Tnokovska, Toshev, Trifunovska, Antovska & Ugarkovic (2020), concluyen que en base a su experimento la fuerza de compresión impacta directamente sobre la dureza, friabilidad y el grosor de estas. Cuanto mayor es la fuerza de compresión menor es la friabilidad y el grosor de la tableta, mientras que la dureza incrementa. La velocidad de operación repercute directamente en el peso de las tabletas ya que a mayor velocidad se puede producir un llenado incorrecto de la matriz dosificadora.

Nayak, Elchidana, Dixit y Sahu (2016) realizó un experimento muy similar al de Tnokovska pero además de los parámetros antes mencionados incluyó en

su estudio la velocidad del alimentador, analizó los resultados a través de un análisis ANOVA el cual indicó que el modelo de regresión asumido era significativo y válido para cada propuesta considerada, por lo tanto, concluyó que el parámetro de la velocidad del alimentador no tiene impacto directo sobre los atributos de calidad, sin embargo, al relacionarla con una mayor fuerza de compresión dieron como resultado mayor dureza de las tabletas.

Por otro lado, Shi *et. al.* (2021) no se limita al estudio de la etapa de compresión, sino que evalúa todas las etapas de la fabricación, el autor menciona la importancia de comprender el proceso y tener conocimiento profundo de lo que sucede en cada una de las etapas para poder optimizar la fabricación. Las etapas previas a la compresión de la tableta, tal como la granulación y mezclado, determinan los parámetros de control adecuados, por lo que la relación que existe entre las variables medidas puede abordarse utilizando técnicas de modelado multivariante, estrategias integrales de control y análisis de riesgos.

De esta forma, mantener el control y análisis de la fabricación de medicamentos en su totalidad se vuelve fundamental para reducir la variación en el proceso, por tal motivo, Singh *et. al.* (2009) desarrolla un diseño de un método de control y monitoreo de procesos (PAT) aplicado en los procesos farmacéuticos, este se basa en un sistema computarizado para la selección de los aspectos críticos en los procesos. Los sistemas PAT consisten en modelos computarizados basados en la interrelación de los parámetros y los atributos críticos involucrados en la fabricación, esta tecnología implica la estandarización de los procesos y la incorporación de redes de sensores para monitoreo de la calidad.

Las literaturas antes mencionadas enfocan el control de la dispersión de datos en el diseño del proceso, sin embargo, según Cobo, NT y García (2016)

actualmente la mayor causa de variación en los procesos se debe a errores humanos, por lo que su enfoque se basa en la gestión de estos. En este caso, se aplican métodos de estudio al proceso de blisteado de tabletas para identificar las causas de variación y rechazó, posteriormente se clasifican las causas y se enfoca la solución en las causas más significativas. Cobo, NT y García (2016) aplican una metodología Deming utilizando diagramas de Ishikawa y diagramas de Pareto para realizar el análisis del proceso y por último realizar la propuesta de mejora. En este caso, las desviaciones de calidad más significativas se deben a la ausencia de blister en el estuche y la propuesta de mejora se enfoca en el establecimiento del control de dicha variante durante el proceso con la implementación de tecnología que detecta el número de blíster apilados.

Por otro lado, Romero, Valdés, Pastor y Herrera (2018) mencionan que las fluctuaciones en un proceso pueden ser por causas aleatorias (inevitables) o asignables. El proceso comúnmente opera bajo causas aleatorias y sigue entregando productos bajo especificaciones de calidad, sin embargo, cuando a este se le suman las causas asignables se sale de control, es decir, repercute directamente en la calidad del producto, por lo que se debe establecer un sistema de control que identifique y mitigue dichas causas.

El control estadístico se vuelve clave para la detección y análisis de las causas que influyen en la variabilidad de los procesos. En su investigación, Romero, Valdés, Pastor y Herrera (2018) utiliza las herramientas de control estadístico para monitorear el proceso de fabricación de pastillas de jabón en el que realiza un análisis histórico de 10 lotes con producción, evalúa los datos recolectados utilizando cartas de control y localiza grupos que salen de los límites de control, posteriormente, determina que el proceso está fuera de control estadístico por lo que se aplica cartas de control de promedio móvil para realizar un análisis más profundo y rastrear mínimos desajustes.

Hernández y Da Silva (2015) en su trabajo de investigación utilizan el control estadístico de procesos para controlar la variación del peso, color y porcentaje de piezas rotas. Hernández y Da Silva explican cómo la aplicación de dichas herramientas mejora la calidad del proceso y por lo tanto, la obtención de productos de alta calidad. El autor hace énfasis en la recolección aleatoria de muestras de manera que se obtengan datos representativos para los análisis de situación actual y como los datos recolectados pueden procesarse con ayuda de herramientas como Excel y Minitab.

Mientras que de Alba (2020) combina las herramientas estadísticas para el control de la calidad y la metodología DMAIC a fin de aumentar el rendimiento del proceso de tableteado a un 95 % según el índice medido yield que aborda el porcentaje de rechazos en esta etapa y cómo esto impacta financieramente. En este estudio, Alba realiza la evaluación del proceso utilizando la metodología DMAIC, en cada una de las etapas que lo conforman, aplica herramientas estadísticas para detectar las causas de variación en el proceso, siendo algunas de estas las cartas de control y análisis de causas raíz.

En base a la literatura mencionada se concluye que el control estadístico de procesos es la herramienta adecuada para detectar variabilidad en el proceso y de esta forma crear controles para la reducción de dichas variaciones, sin embargo, esta herramienta por sí sola proporciona información del proceso, pero es debido combinarla con metodologías de mejora continua como DMAIC para crear un panorama que erradique las causas raíz de las problemáticas encontradas.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1. Contexto general

La industria farmacéutica está regulada por normativas que establecen la importancia del cumplimiento en los atributos de calidad para garantizar la identidad y pureza de los medicamentos, además de la seguridad para el consumidor final. Dichos atributos se logran mediante la estandarización del proceso y la inclusión de las buenas prácticas de manufactura, las cuales buscan minimizar los riesgos, asegurando que estos cumplen con los más altos estándares de calidad, seguridad y eficiencia, avalando que el uso o consumo de estos es seguro para la salud de la población.

El cumplimiento de las especificaciones de calidad para la liberación de un medicamento es la etapa que determina si el producto es apto para su consumo, por lo que el proceso de fabricación se enfoca en el cumplimiento de dichas especificaciones. Cuando se fabrica un producto existen muchos parámetros a tomar en cuenta, los cuales pueden ser causa de variabilidad en las características del producto obtenido si no se lleva a cabo un control de estos durante el proceso (Katz y Campbell, 2012).

Los laboratorios farmacéuticos son una industria que por su naturaleza poseen procesos de producción por lotes, lo que implica alta intervención de los operarios, por lo tanto, estandarizar el proceso requiere cierta dificultad, y a su vez mayor riesgo en la calidad del producto y variación en los parámetros del proceso. Debido a que la variación en las especificaciones del producto repercute

directamente en su calidad y representa un riesgo para el consumidor final, resulta de vital importancia controlar o reducir dicha variación.

3.2. Descripción del problema

Actualmente se ha identificado que el proceso de producción de tabletas en la línea de sólidos, al no estar estandarizado, se somete a intervención constante del operario lo que repercute directamente en los atributos de calidad del producto elaborado.

La variación de los atributos de calidad de un medicamento es de suma importancia ya que se trata de un producto de consumo humano, y este puede repercutir negativamente en la salud del consumidor. Por lo tanto, su proceso de fabricación debe llevarse a cabo de tal manera que este sea apto para entregar productos que cumplan con los atributos de calidad, además de ser estable y reproducible; parte fundamental de garantizar que el proceso cumpla con dichas características es la supervisión y control durante el proceso.

Realizar un control de los atributos críticos durante el proceso ayuda a minimizar la variación en los mismos, sin embargo, el control generalmente se realiza mediante pruebas aplicadas únicamente a una pequeña cantidad de tabletas de un lote que contiene miles de estas, de modo que la mayor parte del lote se pueda usar para los pacientes en lugar de destruirlo mediante la prueba (Ortiz, 2021).

Por lo tanto, la posibilidad de poner en el mercado productos fuera de especificación es alta.

Otra de las desventajas del control en procesos actual, es que este se lleva a cabo mediante la medición de promedios de peso, dureza y friabilidad, lo cual en muchas ocasiones no es representativo y dificulta la visualización del incumplimiento en los límites establecidos para los parámetros de calidad de las tabletas individualmente.

Dado que la dosificación prescrita por el médico para un paciente se realiza mediante el supuesto de que cada una de las unidades de dosificación posee cierta cantidad de principio activo, el riesgo de intoxicación o de deficiencia en la actividad terapéutica de este aumenta conforme la variación en los atributos de calidad se salen de control.

3.3. Formulación del problema

- Pregunta central
 - ¿Cómo se puede corregir la variación en los atributos de calidad en la etapa de compresión en el proceso de fabricación de tabletas en un laboratorio farmacéutico?

- Preguntas auxiliares
 - ¿Cuál es el grado de aptitud y estabilidad actual de la etapa de compresión en el proceso de fabricación de tabletas para cumplir con los atributos de calidad?
 - ¿Cuáles son los principales factores que dan lugar a la variación de los atributos de calidad?

- ¿Cuál sería el plan de mejora que se adapta al proceso?

3.4. Delimitación del problema

El estudio se enfoca en el proceso de fabricación de tabletas recubiertas para un antigripal elaborado en la planta de producción de un laboratorio farmacéutico guatemalteco. La medición de variables se concentra en la etapa de compresión de las tabletas, analizando la variabilidad en el peso, dureza y friabilidad de estas.

4. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo se llevará a cabo bajo la línea de investigación de sistemas de control de calidad enfocado en el control estadístico de procesos, debido a que surge de la necesidad de reducir la variación que se produce en los atributos de calidad (peso, dureza y friabilidad), durante el proceso de fabricación de medicamentos en forma farmacéutica de tabletas comprimidas.

La importancia de esta investigación radica en que los fármacos tienen repercusión directa sobre la salud del ser humano, tanto por el efecto terapéutico y farmacológico de la droga en sí, como por los efectos secundarios acarreados (Ortiz, 2021).

La dosificación inexacta en los medicamentos puede llevar a una respuesta nula en el efecto terapéutico o a una intoxicación en el peor de los casos. La variación en el peso de una tableta está directamente relacionada con la cantidad del principio activo que ésta posee y, por lo tanto, con el efecto que pueda tener sobre el consumidor final.

Para la empresa la importancia del estudio radica en que la fabricación de medicamentos se encuentra sujeta a regulaciones nacionales e internacionales (buenas prácticas de manufactura) las cuales debe cumplir para poder comercializar sus productos, estas regulaciones contienen requisitos mínimos que se deben seguir para los métodos de fabricación a fin de brindar sistemas que garantizan un diseño, un seguimiento y un control correcto de los procesos (Pérez y Rojas, 2016).

Desde el punto de vista del fabricante de medicamentos, es imprescindible que sus métodos de control de calidad proporcionen garantías suficientes para que cualquier unidad de producto, dentro de un lote, cumpla con las pruebas y criterios de aceptación correspondientes. Para conseguirlo, es determinante combinar la ejecución de los ensayos analíticos con adecuados procedimientos de muestreo que confieran una protección suficiente al fabricante para no liberar al mercado productos defectuosos. (Hernández como se cita en Pérez y Rojas, 2016, pp. 171-172)

Actualmente, el proceso de fabricación de tabletas da como resultado productos que se encuentran fuera del rango especificado para sus atributos de calidad, principalmente en el peso, por lo que realizar un análisis para evaluar estadísticamente la situación actual del proceso permitirá identificar las fallas y oportunidades de mejora en el proceso y en su control actual, lo cual influye positivamente para la mejora continua de los procesos productivos, la minimización del riesgo para el consumidor final y el cumplimiento con las regulaciones involucradas.

5. OBJETIVOS

5.1. General

Proponer un sistema de control de calidad en la etapa de compresión del proceso de fabricación de tabletas en un laboratorio farmacéutico mediante la evaluación de este y la identificación de oportunidades de mejora a fin de reducir la variación de los atributos de calidad en el mismo.

5.2. Específicos

- Medir el grado de aptitud y estabilidad que posee actualmente la etapa de compresión en el proceso de fabricación de tabletas para cumplir con los atributos de calidad.
- Identificar los principales factores que dan lugar a la variación de los atributos de calidad.
- Proponer un plan de mejora para el control en la variación de los atributos de calidad.

6. NECESIDADES A CUBRIR Y ESQUEMA DE SOLUCIÓN

Al finalizar el estudio, la empresa contará con una propuesta de mejora en el proceso de fabricación de tabletas con el fin de reducir la variabilidad en la etapa de compresión y de esta manera producir medicamentos dentro de los estándares de calidad. Para poder diseñar la propuesta de mejora es necesario realizar una evaluación previa del proceso, con la cual se busca determinar el estado actual del mismo, encontrar las causas principales de variación y de esta forma establecer el control apropiado durante el proceso de manera que se mantenga bajo control estadístico.

Para llevar a cabo dicha evaluación se dará acompañamiento a la fabricación de 3 lotes de un antigripal en forma de tableta, realizando una inspección visual de cada una de las etapas del proceso y se llevará a cabo un muestreo profundo de manera aleatoria en la etapa de compresión. El análisis de las muestras se llevará a cabo dentro del laboratorio de control de calidad de la empresa en cuestión y las variables de principal interés serán el peso, dureza y friabilidad de las tabletas.

Con los datos obtenidos del análisis de muestras se determinará estadísticamente el estado actual del proceso a través de gráficos de control y los índices de capacidad del proceso.

Dicha información junto con herramientas como el análisis de causa raíz proporcionarán la información necesaria para cumplir con los objetivos propuestos en el presente trabajo de investigación, el cual se llevará a cabo mediante las siguientes fases:

Tabla 1.*Primera fase (recolección de datos)*

Actividad	Metodología	Recursos	Tiempo
Inspección visual	Asistencia en la fabricación de 3 lotes de un antigripal en forma de tabletas. Comparación de cada una de las etapas del proceso con el procedimiento estándar de operación para ese producto en específico.	Humano	3 semanas
Muestreo	Para la recolección de muestras se determinará la frecuencia de muestreo a través de la tabla de números aleatorios. Se tomarán muestras durante toda la etapa de tableteado, de principio a fin.	Humano Antigripal en tableta	
Medición	Verificación del peso, dureza y friabilidad de cada tableta recolectada.	Humano Balanza analítica Durómetro Friabilizador	3 semana

Nota. Esquema de solución para la recolección de datos. Elaboración propia, realizado con Word.

Tabla 2.*Segunda fase (análisis de datos)*

Actividad	Metodología	Recursos	Tiempo
Análisis de causa raíz	Elaboración de una lluvia de ideas y un diagrama de Ishikawa para la determinación de causas de variación en los atributos de calidad de las tabletas en base a lo analizado durante el proceso de fabricación.	Humano computador	2 semanas

Continuación de la tabla 2.

Actividad	Metodología	Recursos	Tiempo
Gráficos de control	Cálculo de límites de control, elaboración y análisis de cartas de control mediante la herramienta minitab.	Humano computador	2 semanas
Índices de capacidad y estabilidad	Determinación del estado del proceso a través del análisis estadístico de los datos recolectados por medio del cálculo los índices de capacidad (cp, cpk, cpm, entre otros.) y estabilidad (St) mediante la herramienta Minitab.	Humano computador	4 semanas
AMEF	Elaboración de un análisis de modo y fallas potenciales de causas de variación de atributos de calidad.	Humano Computador	3 semanas

Nota. Esquema de solución para el análisis de datos. Elaboración propia, realizado con Word.

Tabla 3.

Tercera fase (propuesta de mejora)

Actividad	Metodología	Recursos	Tiempo
Diseño de un sistema de control	Elaboración de una propuesta de mejora por medio de un sistema de control del proceso basado en las causas de variabilidad halladas durante el estudio.	Humano computador	2 semanas

Nota. Esquema de la solución para la propuesta de mejora. Elaboración propia, realizado con Word.

Tabla 4.

Cuarta y quinta fase (validación e informe final)

Actividad	Metodología	Recursos	Tiempo
Validación	Se llevará a cabo la validación de la propuesta de mejora.	Humano computador	3 semanas
Informe Final	La última fase de la investigación consistirá en realizar el informe final, en donde se presentarán resultados y la discusión de estos.	Humano y computador	11 semanas

Nota. Esquema de la solución para la validación y creación del informe final. Elaboración propia, realizado con Word.

7. MARCO TEÓRICO

7.1. La industria farmacéutica

La industria farmacéutica se dedica a la investigación, elaboración y comercialización de productos destinados a preservar y mejorar la salud del ser humano o animal. Dada la naturaleza de dichos productos, estos pueden provocar efectos adversos o representar peligro para la salud del consumidor, si no se han fabricado de manera inocua o en cumplimiento de las especificaciones de calidad. Por tal motivo, la industria farmacéutica basa toda su estructura en las regulaciones que le competen, asegurándose de establecer un control en todo el flujo de actividades que implica la fabricación de los medicamentos, con el fin de garantizar la seguridad del consumidor (Quiroa, 2020).

Las distintas regulaciones que la industria debe adoptar dependen de las leyes internas de cada país, de los tipos de medicamentos fabricados y de los países con los cuales está posea tratos comerciales. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha creado normas a nivel internacional para la calidad que toda industria encargada de la fabricación de medicamentos debe implementar a fin de minimizar el riesgo de producir fármacos de baja calidad, inseguros o que no sean eficaces. En estas normas se aborda la autorización, evaluación y supervisión de todos los procesos que se lleven a cabo en relación con la producción y comercialización de los medicamentos.

Dichas normas se publican como informes técnicos y son elaborados por el comité de expertos de la OMS, mediante una reunión anual en la que se tratan

directrices sobre garantía de la calidad en relación con las prácticas adecuadas de fabricación (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2011).

7.1.1. Buenas prácticas de manufactura

Las buenas prácticas de manufactura constituyen un grupo de normas cuyo objetivo es establecer pautas sobre la higiene y manufactura de medicamentos, estas normas ayudan a identificar tendencias y prevenir problemas asociados con la obtención de productos de calidad. Son una herramienta fundamental para la fabricación de forma inocua y representan pautas para establecer controles que aseguren la calidad mediante la reducción del riesgo.

La implementación de las buenas prácticas de manufactura garantiza la estandarización de los procesos a través de la filosofía aseguramiento continuo de la calidad, en este se busca mantener los procesos bajo control, siguiendo una trazabilidad de todas las actividades realizadas de manera que se disminuyan los errores, pudiendo detectar su procedencia cuando se presentan (Sánchez, 2018).

7.1.2. Regulaciones para la industria farmacéutica en Guatemala

La industria farmacéutica guatemalteca debe cumplir con las normas establecidas por el ministerio de salud y otras legislaciones según corresponda a sus procesos, entre las que se pueden mencionar las normas COGUANOR, La farmacopea internacional, normas ISO (se abordarán más adelante), acuerdos gubernativos referentes al agua potable, salud y seguridad ocupacional, entre otros. Sin embargo, es de exigencia gubernamental que todo laboratorio

farmacéutico se encuentre certificado por el informe 32 de la OMS y el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA).

7.1.2.1. Informe 32 de la organización mundial de la salud (OMS)

Según la Organización Mundial de la Salud (1992):

El informe 32 surge con la necesidad de crear un sistema de certificación para la prevención y detección de la exportación, la importación y el contrabando de las preparaciones farmacéuticas indebidamente etiquetadas, adulteradas, falsificadas o que no se ajusten a las normas de calidad exigidas. (p.1)

En este informe técnico se incluyen requisitos que deben ser cumplidos respecto a las buenas prácticas de manufactura y la inspección farmacéutica.

7.1.2.2. Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA)

El reglamento técnico centroamericano tiene el objetivo de establecer pautas para la estandarización de los procesos llevados a cabo en las industrias farmacéuticas del sector centroamericano a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de estos.

7.1.2.3. Farmacopea internacional

Según Guiliani (2017):

La farmacopea internacional constituye un recopilado de monografías cuyo objetivo primordial es el aseguramiento de la salud de la población, estableciendo normas de calidad para las materias primas y excipientes empleados en la elaboración de medicamentos, normalizando las especificaciones que definen la calidad física, química y biológica de los mismos. (p. 1)

7.2. Tabletas comprimidas

Las tabletas son la forma farmacéutica más común en el mercado, debido a su estabilidad y fácil dosificación, su manufactura es un proceso con varias operaciones unitarias.

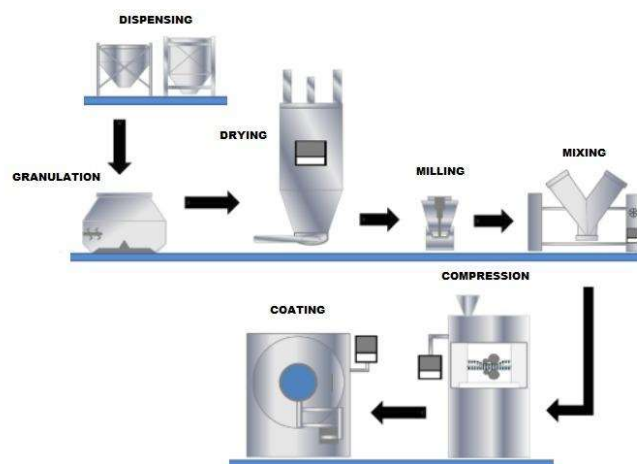
7.2.1. Manufactura de tabletas/ proceso de fabricación

En los procesos de fabricación de medicamentos, según los informes por los cuales se certifican las industrias farmacéuticas, se deben implementar las buenas prácticas de manufactura a fin de garantizar la calidad del producto obtenido. El proceso efectúa de forma secuencial, estableciendo controles en cada etapa que lo conforman, así mismo, se definen parámetros de calidad y procedimientos de muestreo para la correcta monitorización del proceso y su trazabilidad.

Las tabletas son una de las formas farmacéuticas sólidas de preferencia ya que ofrece muchos beneficios debido a su simplicidad en la fabricación, estabilidad del medicamento, fácil manejo y práctica dosificación. Su fabricación implica múltiples operaciones unitarias y puede desarrollarse a través de diversos métodos, pero para fines de este trabajo de investigación se describe el proceso de fabricación por compresión y granulación húmeda.

Figura 1.

Diagrama del proceso de fabricación de tabletas



Nota. Proceso de manufactura de tabletas. Obtenido de A. Choudhary (s.f). *Different Stages of Tablet Manufacturing Process.* ([Different Stages of Tablet Manufacturing Process: Pharmaguideline](#)). Consultado el 20 de septiembre de 2022. De dominio público.

7.2.1.1. Pesaje de materias primas

La fabricación de medicamentos inicia con el pesaje y dispensado de materias primas, esta es una etapa crítica ya que es el paso en donde se

determina el peso de cada ingrediente en la mezcla según la dosis (Bhowmik, Duraivel, Rajalakshim y Kumar, 2014).

En el pesaje se debe llevar un control estricto de las materias primas pesadas, todas deben ser identificadas, verificadas, analizadas y aprobadas por el laboratorio de control de calidad, así mismo, se debe asegurar que la cantidad dispensada tenga congruencia con la fórmula maestra, y para ello es de vital importancia la calibración de las balanzas a fin de obtener pesajes confiables.

7.2.1.2. Granulación húmeda y secado

La granulación consiste en la unión de los polvos con un aglutinante adecuado a través de la adhesión a fin de formar conglomerados, el objetivo de esta etapa es proporcionar homogeneidad en la distribución de la mezcla y obtener gránulos de tamaño adecuado para la compactación de las tabletas (Bhowmik *et. al.*, 2014).

Posteriormente se secan los gránulos para expulsar el diluyente añadido en la granulación y obtener la humedad deseada con el objetivo de evitar el deterioro del producto y garantizar las propiedades de flujo libre. Ya secos los gránulos se pasan por un tamiz o malla para obtener el tamaño de granulo deseado (Bhowmik *et. al.*, 2014).

7.2.1.3. Lubricación y mezclado

La finalidad de esta etapa es proporcionar fluidez a la mezcla añadiendo lubricantes tales como el estearato de magnesio, lo cual permitirá que los gránulos deslicen sobre la superficie de la tableteadora, la mezcla en este punto es muy importante ya que si no se mezcla lo suficiente los lubricantes no estarán

distribuidos de manera homogénea, por el contrario, si se mezcla demasiado podría provocar sobre lubricación.

7.2.1.4. Tableteado

Comprende la etapa en donde la mezcla se comprime a fin de obtener el producto final, esto se realiza en una máquina con punzones que giran a alta velocidad. La máquina cuenta con levas que determinan la secuencia del movimiento de los punzones, cuando estos se unen presionan los gránulos dentro de una matriz y forman la tableta (Bhowmik *et. al.*, 2014).

7.2.1.5. Recubrimiento

El recubrimiento consiste en añadir una solución presurizada por dispersión a la tableta la cual forma una capa de cierto espesor sobre la superficie de esta con el objetivo de protegerla, graduar el tiempo de disolución, mejorar su sabor o aspecto, entre otras razones.

El recubrimiento se realiza en un equipo llamado bombo rotatorio, cuya función es mantener las tabletas en movimiento a velocidad constante de tal manera que la solución de recubrimiento se disperse de manera uniforme.

7.2.1.6. Blisteadado

Es la etapa final en la fabricación de tabletas y consiste en colocarlas en su empaque primario, lo más común es un blíster ya que éste protege la integridad del producto y proporciona un sellado hermético.

7.2.2. Características de las tabletas

Los comprimidos, por su estructura sólida y baja humedad, son formas farmacéuticas muy estables, por lo que tienden a mantener sus propiedades físicas y químicas a lo largo del tiempo, sin embargo, durante la fabricación los principios activos y excipientes se someten a esfuerzos mecánicos y sus propiedades a menudo no se conocen por completo (Adeleye, 2019).

Por lo tanto, la calidad de las tabletas se logra estableciendo controles rigurosos a lo largo del proceso, considerando todos los posibles factores de falla y verificando sus características de calidad.

Según Adeleye (2019), algunos de los parámetros que afectan en la fabricación de tabletas son:

- El tamaño de partículas: la disminución del tamaño de partículas proporciona una mejor cohesión y mayor resistencia mecánica. Si se tienen gránulos muy grandes el tamaño de tableta puede ser mayor al deseado u obtener menor peso que el requerido.
- Contenido de humedad: la humedad en la mezcla es indispensable para que la tableta se forme y obtenga la dureza necesaria.
- Adición de lubricantes: los lubricantes producen una menor resistencia de las tabletas ya que actúa como una barrera física en la formación de enlaces entre partículas.

- Presión de compresión: se produce una fuerza externa que forma la tableta, si esta es excesiva la tableta puede ser muy dura y si es poca la tableta puede desmoronarse.
- Velocidad de rotación: la velocidad alta de rotación puede provocar un mal llenado de la matriz por lo que se forman tabletas de bajo peso.

7.2.3. Control de calidad en las tabletas

Las pruebas analíticas que deben realizarse en las tabletas para comprobar su calidad se establecen en el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.47:07 y se muestran en la figura 2.

Figura 2.

Pruebas físicas, químicas y microbiológicas

Forma farmacéutica	Pruebas
Tabletas con o sin recubrimiento	Características organolépticas Peso promedio* Friabilidad Fuerza de ruptura* Desintegración Contenido de agua Identificación de (los) principio(s) activo(s) Uniformidad de Unidades de Dosificación: Variación de Peso y Uniformidad de Contenido. Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) Disolución Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas Recuento microbiano

Nota. Pruebas recomendadas para verificar la calidad de las tabletas. Obtenido de Reglamento Técnico Centroamericano (2002). *Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de calidad.* (p. 4). Consejo de Ministros de Integración Económica.

Los parámetros que estas deben cumplir son establecidos por la industria farmacéutica durante la formulación y en base a lo que indiquen las farmacopeas oficiales de acuerdo con las indicaciones de cada producto. Estas pruebas se realizan en el producto terminado y algunas de ellas como el peso, dureza, friabilidad, desintegración y características organolépticas, durante la fabricación del producto (control en proceso).

7.2.3.1. Características organolépticas

Son las pruebas que pueden determinarse mediante los sentidos tales como, forma, color, olor, sabor, homogeneidad, textura, entre otros (Reglamento Técnico Centroamericano, 2002).

7.2.3.2. Peso de la tableta

Consiste en determinar la masa contenida de la tableta por medio de una balanza analítica.

7.2.3.3. Dureza

Es una medida de la resistencia de una tableta, se refiere a la fuerza requerida para que la tableta se rompa y determina qué tan fuerte será la tableta para resistir el desmoronamiento o astillado. La dureza depende del tipo y concentración del aglutinante, la fuerza de compresión y las dimensiones de la tableta (Adeleye, 2019).

7.2.3.4. Friabilidad

Según Adeleye (2019), “es una medida de la resistencia de las tabletas a la fractura, sirve para determinar la capacidad de las tabletas para resistir a los golpes y abrasiones a las que usualmente se expone durante la fabricación, empaque y embalaje” (p.29).

7.2.3.5. Desintegración

Consiste en la descomposición de la tableta en gránulos o partículas más pequeñas y es el primer paso de la disolución. El tiempo de desintegración se ve afectado por la naturaleza de los componentes utilizados, así como de la fuerza de compresión, velocidad de compresión y las condiciones ambientales del área de producción (Adeleye, 2019).

7.3. Gestión de la calidad en la industria farmacéutica

En la industria farmacéutica la gestión de calidad es de suma importancia ya que permite tener un control de todos los procesos internos, mantener la calidad y estandarizar procesos.

7.3.1. Definición de calidad

El concepto de calidad se refiere al cumplimiento del producto o servicio según el fin con el que fue diseñado, así como su capacidad para desempeñarse y satisfacer los requisitos del cliente. Asegurar la calidad de los productos también hace referencia a controlar las desviaciones que puedan existir en el proceso y que sean causa de variación en los atributos de calidad, es decir, que no cumplan con los límites de especificación. Para monitorear la calidad, estos

atributos deben ser medibles de tal manera que se apliquen métodos estadísticos para su análisis (Cruz, López y Ruiz, 2017).

Por otro lado, el término de calidad total está vinculado a los requerimientos del cliente, se busca la satisfacción de este con la adopción de sistemas que mantengan y aseguren la calidad. “Derivado de los distintos enfoques surgen herramientas como la ingeniería de procesos, Seis Sigmas, lean sigma, círculos de calidad, entre otras, cuyo objetivo es mejorar la productividad y calidad de las empresas” (Cruz *et. al.*, 2017, p.60).

7.3.2. Ingeniería de la calidad

“La ingeniería de la calidad es el conjunto de actividades para diseñar, mejorar y optimizar procesos, productos y servicios, disminuyendo el tiempo de ciclo, la variabilidad y los costos, con el objetivo de ofrecer lo mejor al mercado” (Cruz *et. al.*, 2017).

La ingeniería de la calidad engloba el término control de la calidad, el cual se refiere a las técnicas y procedimientos utilizados para supervisar y controlar un producto o servicio en su totalidad, es decir, hasta la obtención de este con los requerimientos especificados. Esto se puede lograr mediante la implementación de diversas técnicas como métodos estadísticos, control de medidas, normas y reglamentos, entre otros (Cruz *et. al.*, 2017).

Por otro lado, cuando se habla del control en todo el proceso productivo y la implementación de técnicas estadísticas en el mismo, el concepto se denomina control estadístico de calidad. Para ello, los datos deben basarse en mediciones cuantitativas, analizados estadísticamente para garantizar la calidad y con ello la mejora continua.

Existen diversas herramientas enfocadas a la calidad de los procesos las cuales se aplican con el objetivo de gestionar la calidad, entre las que según Cruz *et. al.* (2017) se pueden mencionar “diseño de experimentos, prueba de hipótesis, análisis de la capacidad, análisis de regresión, análisis de confiabilidad muestreo, gráficos de control estadístico (CEP), fijación de tolerancias estadísticas y, fijación de tolerancias estadísticas y análisis de series de tiempo” (p. 62).

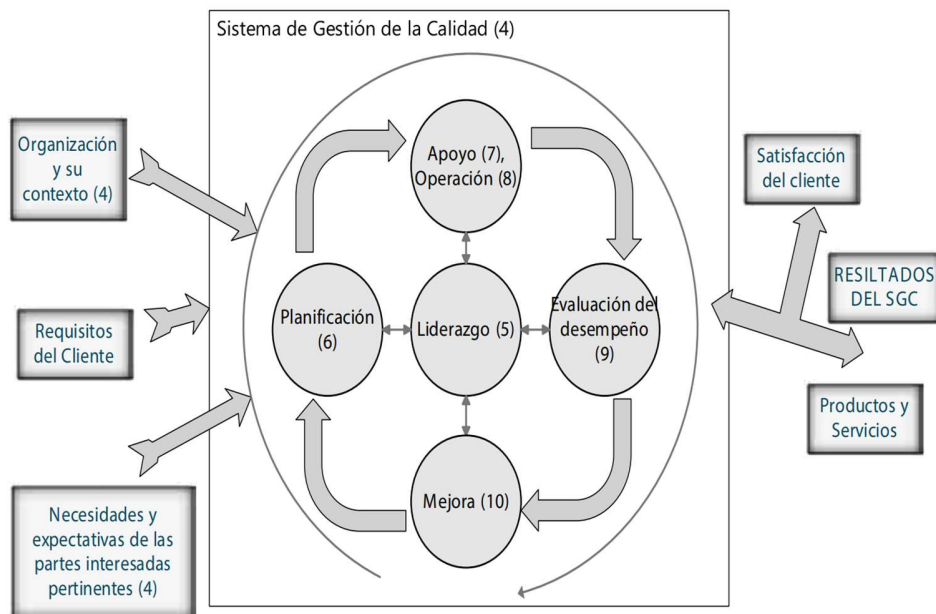
7.3.3. Norma ISO 9001

Las normas ISO 9000 representan una guía para todas aquellas empresas que desean garantizar al cliente la calidad de sus salidas de procesos obteniendo la certificación de sistemas de gestión de calidad. “El sistema de gestión de calidad se encuentra enmarcado según el enfoque al cliente, liderazgo, compromiso de las personas, enfoque en procesos, mejora, toma de decisiones basada en la evidencia, y gestión de las relaciones” (Organización Internacional de normalización [ISO], 2015, p. VIII).

Estos principios se engloban en la implementación del ciclo PHVA (planificar, hacer, verificar y actuar) y el pensamiento basado en riesgo, este ciclo puede aplicarse a cualquier proceso. La figura 3 representa la relación del PHVA con los sistemas de gestión de la calidad y el pensamiento basado en riesgo, a partir de esto la organización podrá establecer los objetivos del sistema y sus procesos de manera que garantice su calidad final, así como identificar y atacar los riesgos presentes, además de establecer las mediciones correspondientes al seguimiento de la calidad y del desempeño cuando sea necesario (ISO, 2015).

Figura 3.

Ciclo PHVA en los sistemas de gestión de calidad



Nota. Ciclo de calidad. Adaptado de F. Cruz, A. López y C. Ruiz (2017). *Sistema de gestión ISO 9001-2015: Técnicas y herramientas de ingeniería de calidad para su implementación*. (p. 63). <https://doi.org/10.19053/1900771x.v17.n1.2017.5306>

7.3.4. Normas ICH en relación con la calidad farmacéutica

Bajo la perspectiva de las normas ICH, la calidad de un producto debe tomarse en cuenta desde la formulación de este y a lo largo de todo su proceso, prestando importancia a todos los detalles a fin de conocer el comportamiento del producto. La perspectiva gira en torno al diseño, desarrollo de formulaciones y procesos de fabricación que aseguren la calidad del producto final (Galí, 2015).

Entre las herramientas y metodologías para el desarrollo de la calidad bajo el concepto de las normas ICH, se pueden mencionar: el diseño de experimentos,

simulaciones de escalado, evaluación y gestión del riesgo y la tecnología analítica de proceso. Para emplear dichas herramientas deben seguirse los siguientes pasos:

- Definir las características de calidad atribuidas al producto.
- Diseño del producto y desarrollo identificando los atributos de calidad críticos y sus fuentes de variabilidad.
- Diseño del proceso y desarrollo, identificando parámetros críticos y sus fuentes de variabilidad.
- Desarrollar un sistema de control que permita obtener de forma consistente y representativa el producto de calidad esperada.
- Reevaluación del diseño con los datos generados en las pruebas experimentales del desarrollo, estableciendo así la mejora continua.

“El objetivo de estas metodologías es implementar un proceso de fabricación flexible y robusto que permita producir el producto esperado con la calidad adecuada y de forma repetida” (Galí, 2015, p. 27).

7.3.4.1. ICH Q9: gestión del riesgo de la calidad

La ICH Q9 provee una guía que permite administrar la calidad de las industrias farmacéuticas con un enfoque en la gestión de riesgos. Se aplica en aspectos como: formulación, fabricación, desarrollo y distribución de productos. Para la implementación de los modelos de gestión de riesgo se siguen algunos pasos básicos cómo, definir el problema o riesgo, reunir información, identificar

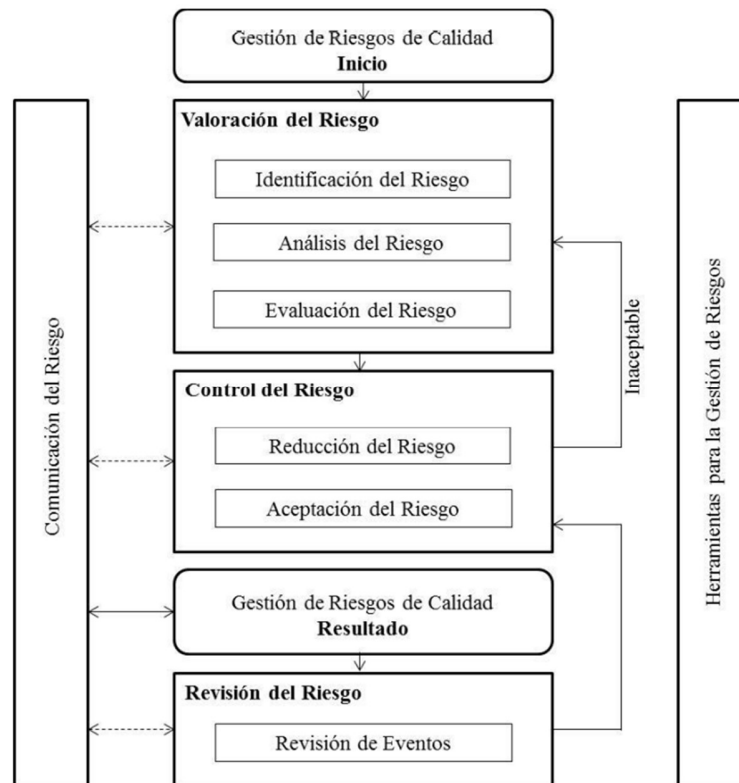
un responsable además de las herramientas necesarias y especificar una línea cronológica para tomar decisiones en cuanto a la gestión del riesgo (Galí, 2015).

La figura 4 representa un diagrama que reúne los pasos necesarios para desarrollar un sistema basado en los riesgos de calidad. Según esta metodología el primer paso es la valoración del riesgo, lo cual consiste en la identificación y análisis de estos asignando probabilidades de ocurrencia y severidad de los daños, así mismo se evalúa el riesgo con relación a los criterios establecidos. Como segundo paso se debe controlar el riesgo, ya sea mediante la reducción de este a través de implementar medidas para detectar los riesgos, mitigarlos, reducir su probabilidad de ocurrencia o aceptar el riesgo si este no puede ser eliminado y establecer controles sobre el mismo (Galí, 2015).

Seguidamente se debe comunicar el riesgo con los responsables y como último paso se debe revisar el riesgo mediante los conocimientos y experiencias adquiridos sobre el proceso (Galí, 2015).

Figura 4.

Metodología para la implementación de la gestión del riesgo



Nota. Implementación de la gestión de calidad. Adaptado de A. Galí (2015). *Optimización en la fabricación de medicamentos según ICH Q8, Q9 y Q10: aplicación a comprimidos recubiertos mediante diseño experimental de datos retrospectivos.* (p. 33).

<https://www.semanticscholar.org/paper/d3d08d99ef11e79ea66eaab49a06fa4a3abf44fe>

Las herramientas más comunes utilizadas para gestionar los riesgos son: “método de análisis de modos y fallas (AMEF), análisis de puntos críticos de control (HACCP), análisis de modos de fallos, efectos y su criticidad (FMECA), entre otros” (Galí, 2015, pp. 32-33).

7.3.4.2. ICH Q10: sistemas de calidad farmacéutica

La ICH Q10 proporciona una guía para establecer un sistema de calidad cuyo objetivo es garantizar la calidad del producto mediante la identificación de oportunidades de mejora y la creación de sistemas de control. Este sistema de calidad se basa en las buenas prácticas de manufactura y abarca todas las actividades que representan el ciclo del proceso (Galí, 2015).

El sistema de gestión descrito en esta norma cuenta con 4 elementos que deben ser potenciados para alcanzar la calidad del producto, siendo estos:

- Sistema de supervisión del rendimiento del proceso y la calidad del producto. La calidad del producto se debe monitorear cuidadosamente y para ello es necesario establecer un control tomando en cuenta los riesgos relacionados, las herramientas de medida, recolección y estudio de los de los datos recolectados, así como identificar fuentes de variabilidad (ICH Q10, 2008).
- Sistema de acciones correctivas y preventivas (CAPA). El sistema CAPA tiene por objetivo establecer procedimientos para la resolución de problemas provenientes de desviaciones en los procesos establecidos, mediante el análisis de causas raíz y la erradicación de estas (ICH Q10, 2008).
- Sistemas de control del cambio. Cuando se requiera realizar cambios programados estos deben ser controlados, evaluados y aprobados por el comité correspondiente de manera que se tenga el conocimiento de cómo repercuten en relación con la calidad (ICH Q10, 2008).

- Revisión de la gestión del proceso de producción y de la calidad del producto. Consiste en reunir toda la información analizada y trasladar a los altos mandos los problemas de calidad mediante una comunicación efectiva (ICH Q10, 2008).

7.4. Control estadístico del proceso

El control en proceso es una herramienta fundamental para mantener los atributos del producto dentro de los parámetros de especificación y la calidad requerida.

7.4.1. Variabilidad del proceso

Los procesos siempre poseen variación, es de cierta forma imposible producir productos o servicios exactamente iguales debido a que en ellos influyen aspectos como el medio ambiente, los materiales, la maquinaria, los operarios, la medición, los métodos empleados, entre otros. Por lo tanto, estos aspectos pueden producir variación natural en el proceso, pero con el tiempo se da lugar a los desajustes, desgastes, errores, descuidos, fallas, entre otros, lo que conlleva a que aparezca una variabilidad inusual en el proceso (Gutiérrez y de la Vara, 2013).

Así pues, existen dos causas de variabilidad en los procesos:

7.4.1.1. Causas comunes

Son aquellas causas que se encuentran en el día a día de los procesos, son muy difíciles de identificar y eliminar, estas causas en forma individual

aportan una pequeña cantidad a la variación del sistema y representan una oportunidad de mejora (Gutiérrez y de la Vara, 2013).

7.4.1.2. Causas asignables

Las causas asignables son sucesos especiales que puedan ocurrir durante el proceso, son eventuales y hacen que el comportamiento del proceso sea impredecible, este tipo de causas pueden ser identificadas y eliminadas (Gutiérrez y de la Vara, 2013).

7.4.2. Estado del proceso

El estado de un proceso se puede clasificar a partir de las 4 categorías (se mencionan más adelante) que surgen tras analizarlo en base a su estabilidad y capacidad. Determinar el estado de un proceso es de vital importancia para la elección de herramientas que ayuden en la mejora de su calidad (Gutiérrez y de la Vara, 2013).

7.4.2.1. Estabilidad del proceso

Para el análisis de la estabilidad del proceso se debe realizar el cálculo del índice de inestabilidad (St), a partir de las cartas de control obtenidas durante un lapso establecido. Se deben analizar e identificar los patrones especiales de variación y con ello realizar el cálculo del índice. Si el índice de inestabilidad es grande, por ejemplo, mayor a 8 %, el proceso será inestable, mientras que, si el índice se encuentra entre 1 y 4 %, el proceso se considera razonablemente estable (Gutiérrez y de la Vara, 2013).

El índice de inestabilidad se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$S_t (\%) = \frac{\text{Número de puntos especiales}}{\text{Número total de puntos}} * 100 \quad (\text{Ec. 1})$$

En donde el número de puntos especiales hace referencia al número de puntos que se encuentran con un comportamiento anormal o fuera de especificación, y el número de puntos totales se refiere a la totalidad de los puntos ploteados en la gráfica de control.

7.4.2.2. Capacidad del proceso

La capacidad del proceso se determina mediante el cálculo de los índices de capacidad Cp y Cpk, se analiza la distribución de los datos respecto de las especificaciones de calidad y se debe identificar si la deficiencia en la capacidad es causada por exceso de variación o problemas de centrado (Gutiérrez y de la Vara, 2013).

Para el cálculo de los índices de capacidad las fórmulas son las siguientes:

$$C_p = \frac{USL - LSL}{6\sigma} \quad (\text{Ec. 2})$$

$$C_{pk} = \min \left\{ \frac{USL - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - LSL}{3\sigma} \right\} \quad (\text{Ec. 3})$$

Donde:

USL = límite superior de especificación

LSL= límite inferior de especificación

σ = desviación estándar del proceso

μ = media del proceso

Para la interpretación de los índices de capacidad utilizar la figura 5.

Figura 5.

Valores de los índices de capacidad

Valor del índice C_p	Clase o categoría del proceso	Decisión (si el proceso está centrado)
$C_p \geq 2$	Clase mundial	Se tiene calidad Seis Sigma.
$C_p > 1.33$	1	Adecuado.
$1 < C_p < 1.33$	2	Parcialmente adecuado, requiere de un control estricto.
$0.67 < C_p < 1$	3	No adecuado para el trabajo. Es necesario un análisis del proceso. Requiere de modificaciones serias para alcanzar una calidad satisfactoria.
$C_p < 0.67$	4	No adecuado para el trabajo. Requiere de modificaciones muy serias.

Nota. Interpretación de índices de capacidad. Obtenido de H. Gutiérrez y R. de la Vara, (2103). *Control estadístico de calidad y seis sigma.* (p. 102). Interamericana editores, S.A de CV.

7.4.2.3. Determinación del estado de un proceso

El estado de un proceso, en relación con su capacidad y estabilidad, puede ser estable y capaz (A), capaz pero inestable (B), estable pero incapaz (C) o inestable e incapaz (D). Dependiendo de la clasificación que se le dé al proceso con el cálculo de los índices de capacidad y estabilidad se pueden aplicar estrategias de mejora.

Los procesos de clasificación A son procesos que entregan productos con calidad esperada y además son predecibles, los procesos de clasificación B son procesos que son capaces de cumplir con especificaciones a pesar de trabajar bajo causas asignables de variación. Los procesos de clasificación C son procesos estables pero que no son capaces de entregar productos bajo la calidad requerida. Y los procesos de clasificación D son procesos impredecibles que

trabajan bajo causas asignables de variación, producen productos de mala calidad ya que no se encuentran dentro de especificación (Gutiérrez y de la Vara, 2013).

7.4.3. Herramientas básicas para el estudio y análisis de un proceso

Para mantener la calidad de los procesos productivos mediante la mejora continua, existen una serie de herramientas estadísticas y analíticas que se consideran claves en el análisis y resolución de problemas de calidad, entre las que se mencionan las siguientes.

7.4.3.1. Diagramas de flujo

Es una representación gráfica de las actividades en forma secuencial, tal y como se llevan a cabo durante el proceso. En la elaboración de diagramas de flujo cada figura representa una acción para que su interpretación sea fácil y rápida. La importancia de esta herramienta gráfica durante el proceso radica en la facilidad que representa la comprensión de las actividades que deben ser llevadas a cabo por parte de los involucrados para el cumplimiento de un objetivo común (Santiago, 2018).

7.4.3.2. Lluvia de ideas

Esta herramienta consiste en una metodología utilizada para impulsar el pensamiento creativo, mejorando la eficiencia intelectual para detectar las posibles causas y soluciones a problemáticas relacionadas con la integridad de los productos. Para llevar a cabo una lluvia de ideas se denomina un moderador, quien dirige la actividad. El desarrollo de la lluvia de ideas consiste en dos fases,

la primera es la generación de las ideas y la segunda es la evaluación de estas (Santiago, 2018).

7.4.3.3. Diagramas de causa y efecto

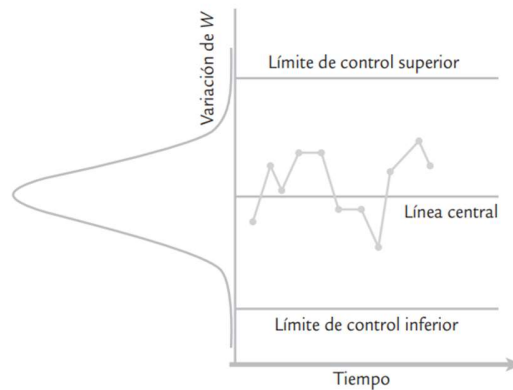
El diagrama de causa y efecto o diagrama de Ishikawa es una representación gráfica que relaciona un problema con las causas que lo provocan, permitiendo analizar las verdaderas causas raíz del problema, así mismo, evitando errores al plantear soluciones. Uno de los métodos más utilizados para la construcción del diagrama de Ishikawa se denomina 6M, este consiste en agrupar las causas potenciales en 6 ramas principales. Según Gutiérrez y de la Vara (2013) “los aspectos a considerar para la elaboración de un diagrama de Ishikawa son: métodos de trabajo, mano de obra, medio ambiente, materiales, maquinaria y medición” (p. 147-150).

7.4.3.4. Cartas de control

La importancia de esta herramienta radica en su utilidad para verificar la situación de los procesos a lo largo del tiempo, así mismo, ayudan a identificar entre causas comunes o causas asignables que sean motivos de variabilidad. El objetivo principal de las cartas es analizar de donde a donde varía el proceso y que tipo de variación representa (Gutiérrez y de la Vara, 2013).

Figura 6.

Elementos de una carta de control



Nota. Gráfico de control con sus elementos más importantes. Obtenido de H. Gutiérrez y R. de la Vara, (2103). *Control estadístico de calidad y seis sigma.* (p. 187). Interamericana editores, S.A de CV.

La figura 6 representa los elementos con los que se construye una carta de control. La línea central representa la media del proceso, las líneas superior e inferior representan los límites o el rango de variación permitido. Los valores ploteados se representan con puntos y estos a su vez se unen por medio de líneas, la variación del proceso se representa mediante la campana. Si los puntos ploteados se encuentran sobre el límite superior o por debajo del límite inferior indica que se tienen causas asignables de variación.

Existen dos tipos de gráficos de control: para variables y para atributos. Las cartas de control para variables, denominadas tipo Shewhart, se aplican a características continuas como, peso, volumen, longitud, voltaje, entre otros. Por otro lado, las cartas de control para atributos se aplican a características de calidad del tipo conforme o no conforme (Gutiérrez y de la Vara, 2013).

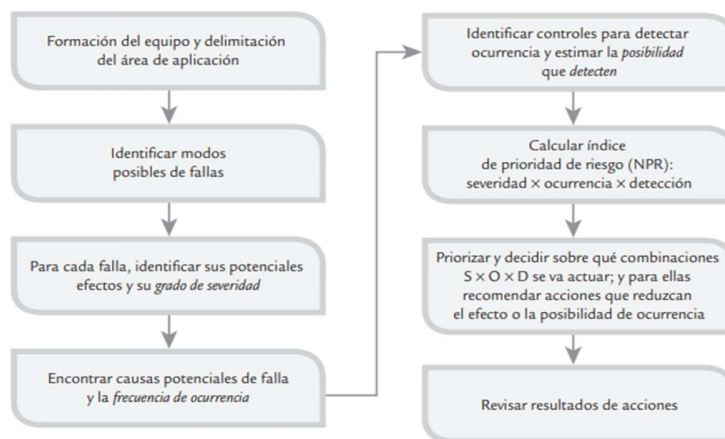
7.4.3.5. Análisis de modo y efecto de fallas (AMEF)

El análisis de modo y efecto de fallas consiste en identificar los riesgos potenciales del producto o proceso, evaluando el modo de la falla por medio de la frecuencia con la que ocurre y que tan detectable es, así como el efecto de la falla mediante la severidad que representa este suceso. Los riesgos o fallas halladas se jerarquizan de tal modo que para aquellos que representan mayor amenaza para la calidad del producto puedan establecerse acciones que permitan mitigar el riesgo (Gutiérrez y de la Vara, 2013).

De acuerdo con la figura 7, parte de la secuencia para llevar a cabo el FMEA es el cálculo del riesgo a través del índice de prioridad del riesgo (NPR). A este índice se le asignan descriptores como riesgo alto, riesgo medio o riesgo bajo en relación con el valor del resultado, es decir la criticidad del riesgo.

Figura 7.

Esquema para el desarrollo de un AMEF



Nota. Esquema para el desarrollo de un AMEF. Obtenido de H. Gutiérrez y R. de la Vara, (2103). *Control estadístico de calidad y seis sigma.* (p. 408). Interamericana editores, S.A de CV.

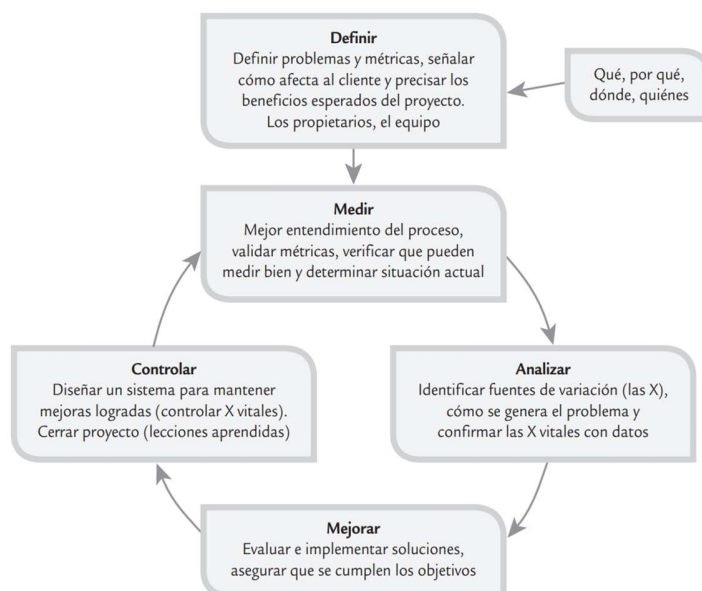
7.4.4. Metodología DMAIC

La metodología DMAIC se refiere a un ciclo de 5 pasos: definir, medir, analizar, mejorar y controlar. DMAIC fue creado con el pensamiento de la mejora del proceso en base a la calidad seis sigmas, con esta metodología se busca la reducción de la variabilidad en los procesos a fin de obtener productos de calidad (Santiago, 2018).

La figura 8 representa a grandes rasgos la metodología DMAIC, en esta se definen las 5 etapas que conforman el ciclo, así como su relación entre ellas. Se describen a continuación, con más detalle, las 5 etapas del ciclo DMAIC:

Figura 8.

Ciclo de la metodología DMAIC



Nota. Ciclo para seguir una metodología DMAIC. Obtenido de H.Gutiérrez y R. de la Vara, (2103). *Control estadístico de calidad y seis sigma.* (p. 425). Interamericana editores, S.A de CV.

7.4.4.1. Definir el problema

Se basa en determinar la problemática y su alcance, además de establecer por qué se trabaja en esa problemática y que beneficios traerá realizar una mejora (Santiago, 2018).

7.4.4.2. Medir

Esta etapa consiste en determinar el estado actual del proceso o problemática analizada de tal forma que pueda cuantificarse. Realizar la medición en conjunto con los análisis estadísticos, permite hallar las causas reales del problema y así mismo hallar puntos de mejora (Santiago, 2018).

7.4.4.3. Análisis de causa raíz

La etapa de análisis consiste en ordenar la información adquirida a partir de la medición y analizarla utilizando las herramientas de control de calidad, con el fin de establecer un plan de mejora trabajando sobre las causas halladas (Santiago, 2018).

7.4.4.4. Mejorar

Es la etapa en la que se construye y se implementa un plan de mejora, actuando sobre las causas raíz. En la fase de mejora, la participación de todos los involucrados se vuelve fundamental ya que se buscan alternativas para solución a la problemática (Santiago, 2018).

7.4.4.5. Controlar

La última etapa de la metodología DMAIC gira en torno al monitoreo del proceso. La etapa controlar consiste en establecer indicadores que permitan visualizar el desempeño y evolución del proyecto. El objetivo principal es saber si se está cumpliendo con los requerimientos de calidad, así como monitorear la estabilidad de los procesos (Santiago, 2018).

8. PROPUESTA DE ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

LISTA DE SÍMBOLOS

GLOSARIO

RESUMEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVOS

NECESIDADES A CUBRIR Y ESQUEMA DE SOLUCIÓN

1. MARCO REFERENCIAL

2. MARCO TEÓRICO

2.1. La industria farmacéutica

2.1.1. Buenas prácticas de manufactura

2.1.2. Regulaciones para la industria farmacéutica en Guatemala

2.1.2.1. Informe 32 de la organización mundial de la salud (OMS)

2.1.2.2. Reglamento técnico centroamericano (RTCA)

2.1.2.3. Farmacopea Internacional

2.2. Tabletas comprimidas

2.2.1. Manufactura de tabletas

2.2.1.1. Pesaje de materia prima

2.2.1.2. Granulación húmeda y secado

- 2.2.1.3. Lubricación y mezclado
 - 2.2.1.4. Tableteado
 - 2.2.1.5. Recubrimiento
 - 2.2.1.6. Blisteado
 - 2.2.2. Características de las tabletas
 - 2.2.3. Control de calidad en las tabletas
 - 2.2.3.1. Características organolépticas
 - 2.2.3.2. Peso de la tableta
 - 2.2.3.3. Dureza
 - 2.2.3.4. Friabilidad
 - 2.2.3.5. Desintegración
- 2.3. Gestión de la calidad en la industria farmacéutica
 - 2.3.1. Definición de calidad
 - 2.3.2. Ingeniería de la calidad
 - 2.3.3. Normas ISO 9001
 - 2.3.4. Normas ICH en relación con la calidad farmacéutica
 - 2.3.4.1. ICH Q9: Gestión del riesgo de la calidad
 - 2.3.4.2. ICH Q10: Sistemas de calidad farmacéutica
- 2.4. Control estadístico del proceso
 - 2.4.1. Variabilidad del proceso
 - 2.4.1.1. Causas comunes
 - 2.4.1.2. Causas asignables
 - 2.4.2. Estado del proceso
 - 2.4.2.1. Estabilidad del proceso
 - 2.4.2.2. Capacidad del proceso
 - 2.4.2.3. Determinación del estado del proceso
 - 2.4.3. Herramientas básicas para estudio y análisis de procesos

- 2.4.3.1. Diagramas de flujo
 - 2.4.3.2. Lluvia de ideas
 - 2.4.3.3. Diagrama de causa y efecto
 - 2.4.3.4. Cartas de control
 - 2.4.3.5. Análisis de modo y efecto de fallas (AMEF)
 - 2.4.4. Metodología DMAIC
 - 2.4.4.1. definición del problema
 - 2.4.4.2. Medir
 - 2.4.4.3. Análisis causa raíz
 - 2.4.4.4. Mejorar
 - 2.4.4.5. Controlar
- 3. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS
 - 3.1. Situación actual del proceso
 - 3.1.1. Inspección del proceso frente a los procedimientos estándar de operación
 - 3.1.2. índices de capacidad y estabilidad del proceso
 - 3.1.3. Determinación del estado del proceso
 - 3.2. Análisis de resultados (factores de variación)
 - 3.2.1. Lluvia de ideas
 - 3.2.2. Diagrama de causa y efecto
 - 3.2.3. Cartas de control
 - 3.2.4. Determinación de causas críticas con AMEF
 - 3.3. Propuesta de mejora y validación
- 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS
 - 4.1. Situación actual del proceso
 - 4.2. Factores de variación del proceso

4.3. Propuesta de mejora y validación

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

REFERENCIAS

APÉNDICES

ANEXOS

9. METODOLOGÍA

El estudio propuesto se llevará a cabo de acuerdo con la siguiente metodología:

9.1. Características del estudio

El enfoque del estudio propuesto es cuantitativo, una de las principales características del estudio cuantitativo es que la recolección de datos se fundamenta en la medición, los fenómenos estudiados deben poderse observar y medir además de analizarse por medio de métodos estadísticos. Es un estudio objetivo y sistemático, es decir, sigue rigurosamente un patrón predecible y estructurado (el proceso) por medio del cual pretende explicar, predecir o describir causalidades (Hernández, Fernández y Baptista, 2010).

El enfoque del estudio propuesto es cuantitativo ya que su objetivo radica en medir el grado de aptitud y estabilidad que posee el proceso de tableteado por medio de técnicas estadísticas de índices de capacidad y estabilidad con el fin de hallar factores que dan lugar a la variación.

El alcance es descriptivo, según Hernández, Fernández y Baptista (2010) “un estudio descriptivo es aquel en el que se mide o recoge información independiente o conjunta sobre los conceptos o las variables a las que se refieren, es decir, su objetivo no es indicar cómo se relacionan estas” (p. 80). Por lo tanto, dado que en el estudio propuesto se busca exponer la situación actual del proceso a través de la medición en la variación del peso, dureza y friabilidad de las tabletas fabricadas y posteriormente proponer un sistema de control para

mantener esta variable dentro de sus límites de especificación, el estudio es define como descriptivo.

El diseño adoptado será no experimental, una investigación de este tipo es aquella que se realiza sin manipular variables, es decir, no se busca observar el efecto de las variables independientes sobre las dependientes, sino más bien observar las situaciones ya existentes para posteriormente analizarlas (Hernández, Fernández y Baptista, 2010).

El estudio propuesto cumple con estas características ya que se busca medir y analizar la situación actual del proceso respecto a su aptitud y estabilidad para proporcionar productos de calidad, posteriormente se analizará la información recolectada a través de métodos estadísticos para proponer un sistema de control que permita mantener el proceso bajo control estadístico. La información de las mediciones de peso, dureza y friabilidad se analizará en su estado original sin ninguna manipulación.

9.2. Unidades de análisis

La unidad de análisis estudiada será la variación de los atributos de calidad en la etapa de compresión en el proceso de fabricación de un antigripal en tabletas. La población en estudio serán 3 lotes de un antigripal en tableta, cada uno conformado por 80,000 tabletas, de los cuales, utilizando una técnica de muestreo aleatoria, se extraerán 30 muestras de 6 unidades, haciendo un total de 180 tabletas en cada lote, que serán estudiadas en su totalidad.

9.3. Variables de estudio

Las variables involucradas en el estudio se describen a continuación:

Tabla 5.

Variables de estudio

Variable	Definición teórica	Definición operativa
Peso de tabletas	Fuerza gravitatoria que ejerce un cuerpo celeste sobre una masa (RAE, 2021).	Medida directa en mg a través de una balanza analítica.
Dureza de tabletas	Punto de ruptura de una tableta (USP, 2021).	Medición de la fuerza en kgf ó N que soporta la tableta antes de llegar a su punto de ruptura (USP, 2021).
Friabilidad de tabletas	Medida de la ruptura o astillado de una tableta al someterla a estrés mecánico (USP, 2021).	Porcentaje (%) de peso que pierde la tableta al girar 100 veces en el cilindro comprobador de friabilidad a 25 rpm (USP, 2021). $F (\%) = \left(\frac{\text{Peso final} - \text{peso inicial}}{\text{peso final}} \right) * 100$
Capacidad potencial del proceso (Cp)	Medición de la variabilidad del proceso en relación con los requisitos o especificaciones del producto (Pratiwi, Moektiwibowo, y Indramawan, 2021).	Es una medida adimensional de la relación entre los límites de especificación y los límites de control del proceso. $C_p = \frac{USL - LSL}{6\sigma}$ (Pratiwi et al., 2021).
Capacidad Real del proceso (Cpk)	Medición de la variabilidad del proceso en relación con la media actual (Pratiwi et al., 2021).	Es una medida adimensional que relaciona los límites de especificación y los límites de control del proceso en relación con la media actual (Pratiwi et al., 2021). $C_{pk} = \min \left\{ \frac{USL - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - LSL}{3\sigma} \right\}$

Continuación de la tabla 5.

Variable	Definición teórica	Definición operativa
Inestabilidad del proceso (S_t)	Medición del grado de inestabilidad de un proceso en relación con las causas especiales de variación (Gutiérrez y de la Vara, 2013).	Relación entre el número total de puntos que fueron graficados en la carta de control y el número de puntos que quedaron fuera de especificación o que muestren comportamiento aleatorio (Gutiérrez y de la Vara, 2013).

$$S_t (\%) = \frac{\text{Número de puntos especiales}}{\text{Número total de puntos}} * 100$$

Nota. Descripción de las variables de estudio. Elaboración propia, realizado con Word.

9.4. Fases

El estudio propuesto se llevará a cabo mediante 5 fases, las cuales se describen a continuación:

- Fase 1: recolección de datos
 - Inspección visual: esta etapa de la fase 1 consiste en verificar el proceso, para ello se confrontará lo establecido en el procedimiento estándar de operación con los pasos realizados por el operario durante todo el proceso de fabricación del antigripal en cuestión.
 - Muestreo: en la etapa de tableteado se realizará un muestreo establecido a través de la tabla de números aleatorios para todo el periodo de fabricación, en las que se recogerán 6 tabletas en cada tiempo de muestreo, para un total de 180 muestras.

- Medición: se realizará la medición del peso mediante una balanza analítica marca OHAUS ADVENTURER, modelo AR2140, capacidad máxima. 210 g, precisión 0.0001 g; la dureza mediante un durómetro marca NATOLI, modelo LE 0740, capacidad máxima: 500 N. y la friabilidad mediante un friabilizador marca ELECTROLAB, modelo EF2.
- Fase 2: análisis de datos
 - Análisis de la situación actual del proceso: con los datos recolectados se calcularán índices de capacidad y estabilidad del proceso, se elaborarán gráficos de control e histogramas de frecuencia a través de la herramienta Minitab, para determinar si este presenta desviaciones o variación de acuerdo con las especificaciones de calidad.
 - Análisis de causa raíz: se realizará una lluvia de ideas junto con el personal de manufactura para establecer los factores de variación. Se utilizará un diagrama de Ishikawa para ordenar la información.
 - Factores potenciales de variación: se desarrollará un análisis del modo y efecto de fallas a fin de determinar las causas críticas de variación y actuar sobre estas.
- Fase 3: propuesta de mejora

En base a los resultados obtenidos en las fases 1 y 2, se realizará una propuesta de mejora para el control del proceso, de acuerdo con las siguientes actividades:

- Situación actual del proceso: de acuerdo con los índices de capacidad y estabilidad se determinará si el proceso se encuentra bajo control estadístico.
 - Técnicas de control: se determinará qué técnicas de control estadístico se adecuan al proceso en base al diagnóstico realizado.
 - Propuesta: se realizará la propuesta de las mejoras y las técnicas de control estadístico de datos para el monitoreo del proceso.
- Fase 4: validación de la propuesta

Se llevará a cabo la validación de las propuestas de mejora a través de una prueba piloto.

- Fase 5: elaboración del informe final

Como última fase se llevará a cabo la elaboración del informe final incluyendo el detalle de todos los resultados obtenidos durante el estudio realizado, así como la discusión correspondiente de los mismos.

10. TÉCNICAS DE ANÁLISIS

El estudio dará inicio con la observación directa de los procesos de fabricación para la determinación de desviaciones, seguidamente se utilizarán técnicas estadísticas para la determinación de la situación actual del proceso y criticidad de los factores hallados.

10.1. Técnicas de recopilación de datos

- Observación: se dará acompañamiento al proceso de fabricación de 3 lotes del producto a analizar, se observarán los pasos correspondientes realizados por el operario en comparación con los estándares de operación.
- Muestreo aleatorio: para la recolección de datos, se utilizará la técnica de muestreo aleatorio, en la cual se define un tiempo de acuerdo con la tabla de números al azar para un mínimo de 30 tiempos a lo largo de toda la etapa de tableteado. Según el anexo A del RTCA 11.03.47:07, para un lote de tabletas, se requiere analizar un mínimo de 120 tabletas, por lo que se tomarán 6 tabletas en cada tiempo de muestreo, haciendo un total de 180 tabletas.

La siguiente tabla muestra la distribución de tiempos en los que se realizará el muestreo.

Tabla 6.*Tiempos de muestreo*

Muestra	Tiempo (min)	Muestra	Tiempo (min)	Muestra	Tiempo (min)
1	10	11	3	21	2
2	0	12	10	22	2
3	11	13	11	23	9
4	7	14	5	24	10
5	0	15	2	25	3
6	7	16	13	26	7
7	6	17	4	27	13
8	5	18	8	28	3
9	13	19	2	29	6
10	2	20	8	30	5

Nota: Tabla de distribución de tiempos de muestreo. Elaboración propia, realizado con Word.

Se distribuirán para su análisis de acuerdo con la siguiente tabla:

Tabla 7.*Distribución de muestras*

Etapa	Prueba	Frecuencia	Tamaño de muestra	Total, de tabletas
Tableteado	Peso	De acuerdo con la tabla V	3	180
	Dureza		3	
	Friabilidad		3	

Nota. Total, de muestras a tomar. Elaboración propia, realizado con Word.

Ya que la medición del peso no es un ensayo destructivo las tabletas utilizadas para este fin también serán utilizadas para medir la friabilidad.

10.2. Técnicas de análisis de la información

- Índices de capacidad y estabilidad del proceso: se utilizarán los índices de capacidad potencial del proceso (C_p), capacidad del proceso en relación con la media (C_{pk}) e índice de estabilidad del proceso (St) principalmente. Estos índices determinarán la situación actual del proceso.
- Cartas de control: las cartas de control permitirán determinar la variación en el proceso, así como si estas causas son comunes o especiales.
- Histogramas de frecuencia: esta herramienta proporcionará información acerca de la distribución de los datos, con ella se podrá observar la tendencia central del proceso y la variabilidad de este.
- Lluvia de ideas: se realizará una lluvia de ideas con los involucrados en el proceso (supervisores y operarios) para determinar los factores que afectan la estabilidad y capacidad del proceso.
- Diagrama de Ishikawa: a partir de la lluvia de ideas se organizará la información en un diagrama de Ishikawa, seleccionando los factores que corresponden a cada una de las categorías de las 5M.
- Análisis de modo y efecto de falla (AMEF): con la información recolectada en el diagrama de Ishikawa se procederá a realizar un análisis de modo y efecto de falla a fin de determinar las causas críticas de variación y actuar sobre éstas.

El diseño de investigación propuesto es no experimental ya que no se manipulan variables independientes, únicamente se realizará la medición de los atributos de calidad de las tabletas a fin de determinar la situación actual del proceso. La técnica de análisis será cuantitativa ya que se utilizarán herramientas estadísticas para la descripción del proceso tales como histogramas, gráficos de control, índices de capacidad y estabilidad, entre otros.

12. FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

El estudio propuesto es factible ya que se contará con el apoyo de una industria farmacéutica, ésta proporcionará los recursos materiales, humanos y tecnológicos, así como los permisos necesarios para llevar a cabo la investigación.

Los recursos necesarios serán los siguientes:

- **Recurso humano:** el recurso humano consiste en el estudiante que realiza la investigación y los operarios de producción.
- **Recursos tecnológicos:** consiste en el equipo de cómputo necesario y la licencia de minitab a utilizar.
- **Recurso Informativo:** acceso a la información de la empresa.
- **Infraestructura y equipo:** consiste en los equipos necesarios para el análisis de la información y las mediciones necesarias.

El recurso financiero es aportado directamente por el investigador y se desglosa de acuerdo con la siguiente tabla:

Tabla 9.

Recursos necesarios para la investigación

Tipo de recurso	Descripción del gasto	Costo
Humano	Tiempo del investigador	Q. 7,000.00
Humano	Asesor de investigación	Q. 2,000.00
Tecnológico	Acceso a internet	Q. 500.00
viáticos	Alimentación, gasolina, entre otros.	Q. 2,500.00
Varios	Imprevistos	Q. 500
Total		Q. 12,500.00

Nota. Presupuesto para los recursos necesarios en el diseño de investigación. Elaboración propia, realizado con Word.

13. REFERENCIAS

- Adeleye, O. (2019). Relationship between compression pressure, mechanical strength and release properties of tablets [Relación entre la presión de compresión, la resistencia mecánica y las propiedades de liberación de las tabletas]. *Polymers in Medicine*, 49(1), 27–33. <https://doi.org/10.17219/PIM/111888>
- Alba, J. (2020). *Mejora del rendimiento en el producto de tabletas a un 95 %*. Universidad Politécnica de Puerto Rico. <http://hdl.handle.net/20.500.12475/1080>
- Bhowmik, D., Duraivel, S., Rajalakshmi, A. y Kumar, S. (2014). *Tablet manufacturing process and defects of tablets* [Procesos de manufactura de tabletas y defectos de tabletas]. https://www.researchgate.net/publication/277014530_Tablet_manufacturing_process_and_defects_of_tablets
- Choudhary, A. (s.f.). *Different stages of tablet manufacturing process* [Diferentes etapas del proceso de manufactura de tabletas]. Pharmaguideline. <https://www.pharmaguideline.com/2022/07/different-stages-of-tablet-manufacturing.html>
- Cobo, J., NT, M. y García, E. (2016). *Gestión y optimización de los controles del proceso de envasado*. <https://www.pharmatech.es/articulos/20160511/gestion-optimizacion-controles-proceso-ensado>

- Cruz, F., López, A. y Ruiz, C. (2017). Sistema de gestión ISO 9001-2015: Técnicas y herramientas de ingeniería de calidad para su implementación. *Ingeniería Investigación y Desarrollo*, 17(1), 59–69. <https://doi.org/10.19053/1900771x.v17.n1.2017.5306>
- Galí, A. (2015). Optimización en la fabricación de medicamentos según ICH Q8, Q9 y Q10: *aplicación a comprimidos recubiertos mediante diseño experimental de datos retrospectivos*. [Tesis de doctorado, Universidad de Barcelona]. Archivo digital. <https://www.semanticscholar.org/paper/d3d08d99ef11e79ea66eaab49a06fa4a3abf44fe>
- Guiliani, H. (2017). *La farmacopea como instrumento de la salud pública*. <https://salud.gob.ar/dels/printpdf/136>
- Gutiérrez, H., y de la Vara, R. (2013). *Control estadístico de la calidad y Seis Sigma*. Interamericana editores, S.A. de C.V.
- Hernández, C. y Da Silva, F. (2015). *Aplicación del control estadístico de procesos (CEP) en el control de su calidad*. <http://scielo.sld.cu/pdf/rtq/v36n1/rtq10116.pdf>
- Hernández, R., Fernandez, C. y Baptista, M. (2010). *Metodología de la investigación*. Interamericana editores, S.A. de C.V.
- ICH Q10 (marzo, 2008). *Sistema de calidad farmacéutica*. <http://www.ich.org/>

- Katz, P. y Campbell, C. (2012). Process Validation Revisited. *FDA 2011 Process Validation Guidance*, 16(4), 18-29.
<https://www.fda.gov/media/85245/download>
- Nayak, B., Elchidana, P., Dixit, M., y Sahu, P. (2016). QbD approach: Tablet compression process optimization using design of experiments [Enfoque QbD: optimización del proceso de compresión de tabletas mediante el diseño de experimentos]. *International Journal Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 38(2), 45-53.
<https://globalresearchonline.net/journalcontents/v38-2/10.pdf>
- Organización Internacional de Normalización (2015). *Sistemas de gestión de calidad*. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:es>
- Organización Mundial de la Salud (1992). *Serie de Informes de la OMS, No. 823. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas*.
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41379/1/WHO TRS 823 spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41379/1/WHO_TRS_823_spa.pdf)
- Organización Mundial de la Salud (2011). *La función de la OMS en relación con la adopción de medidas que garanticen la disponibilidad de productos médicos de buena calidad, seguros, eficaces y asequibles*.
https://apps.who.int/gb/sf/pdf_files/A_SFFFC_WG2-sp.pdf
- Ortiz, M. (4 de mayo de 2021). *Regulaciones sobre buenas prácticas de fabricación*. Envinculo. <https://envinculo.com/buenas-practicas-de-fabricacion-farmaceutica/>

- Patel, H., Desai, C. y Thaker, A., (2015). Statistical process control as a tool to control weight uniformity of tablets [El control estadístico de procesos como herramienta para controlar la uniformidad de peso de las tabletas]. *Journal of Pharmacy and Applied Sciences*, 2(1), 8-15. [https://app.utu.ac.in/jpas/PublishArticles/2015V2i1/JPAS%202015%202%20\(1\)%208-15.pdf](https://app.utu.ac.in/jpas/PublishArticles/2015V2i1/JPAS%202015%202%20(1)%208-15.pdf)
- Pérez, E. y Rojas, A. (2016). Variabilidad en el contenido y el peso de tabletas de acetaminofén 500 mg, consumidas en Costa Rica. *Pensamiento Actual*, 16(27), 169-181. <https://doi.org/10.15517/pa.v16i27.27430>
- Pratiwi, E., Moektiwibowo, H., & Indramawan, I. (2021). Pengendalian kualitas proses produksi obat tablet dengan menggunakan metode six sigma di PT MDF [Control de calidad del proceso de producción de tabletas de medicamentos utilizando el método seis sigma en PT MDF]. *Jurnal teknik industri*, 7(2). [doi:10.35968/jtin.v7i2.809](https://doi.org/10.35968/jtin.v7i2.809)
- Quiroa, M. (8 de diciembre de 2020). *Industria farmacéutica*. Economipedia. <https://economipedia.com/definiciones/industria-farmaceutica.html>
- Real Academia Española (Madrid). Peso. *Diccionario de la lengua española*. Recuperado el 14 de octubre de 2022 de <https://dle.rae.es/peso>
- Reglamento Técnico Centroamericano (2002). *Productos farmacéuticos. medicamentos para uso humano. verificación de la calidad*. Consejo de Ministros de Integración Económica.

- Romero, L., Valdés, L., Pastor, J. y Herrera, R., (2018). Statistical control for monitoring the process of cutting soap bars [Control estadístico para el seguimiento del proceso de corte de pastillas de jabón]. *Ingeniería y Desarrollo*, 36(2), 455–468. <https://doi.org/10.14482/inde.36.2.10514>.
- Sánchez, V. (2018). Las buenas prácticas de manufactura. *Pro Sciences*, 2(10), 22–26. <https://doi.org/10.29018/issn.2588-1000vol2iss10.2018pp22-26>
- Santiago, H. (2018). *Herramientas para la gestión de calidad*. Editorial Círculo Rojo.
- Shi, G., Lin, L., Liu, Y., Chen, G., Luo, Y., Wu, Y. y Li, H. (2021). Pharmaceutical application of multivariate modelling techniques: a review on the manufacturing of tablets [Aplicación farmacéutica de técnicas de modelado multivariante: una revisión sobre la fabricación de tabletas]. *RSC Advances*, 11(14), 8323–8345. <https://doi.org/10.1039/d0ra08030f>
- Singh, R., Gernaey, K. y Gani, R. (2009). Model-based computer-aided framework for design of process monitoring and analysis systems [Marco asistido por computadora basado en modelos para el diseño de sistemas de monitoreo y análisis de procesos]. *Computers & Chemical Engineering*, 33(1), 22–42. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2008.06.002>
- Sinka, I., Motazedian, F., Cocks, A. y Pitt, K. (2009). The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties [El efecto de los parámetros de procesamiento en las propiedades de las tabletas

farmacéuticas]. *Powder Technology*, 189(2), 276–284.
<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2008.04.020>.

Tnokovska, K., Toshev, K., Trifunovska, B., Antovska, P. & Ugarkovic, S. (2020). Optimization of tablet compressing process using experimental design approach [Optimización del proceso de compresión de tabletas utilizando un enfoque de diseño experimental]. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*, 66(1), 133–134.
<https://doi.org/10.33320/maced.pharm.bull.2020.66.03.066>

United States Pharmacopeial (2021). *USP 44. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 39. Formulario nacional* [USP 44. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 39. Formulario nacional].
<https://www.usp.org/espanol>

14. APÉNDICES

Apéndice 2.

Matriz de coherencia

	Preguntas de investigación	Objetivos
General	¿Cómo se puede corregir la variación en los parámetros de calidad en la etapa de compresión en el proceso de fabricación de tabletas en un laboratorio farmacéutico?	Diseñar un sistema de control de calidad en la etapa de compresión del proceso de fabricación de tabletas en un laboratorio farmacéutico mediante la evaluación de este y la identificación de oportunidades de mejora a fin de reducir la variación de los parámetros de calidad en el mismo.
Específicos	1. ¿Cuál es el grado de aptitud y estabilidad actual de la etapa de compresión en el proceso de fabricación de tabletas para cumplir con los parámetros de calidad?	Medir el grado de aptitud y estabilidad que posee actualmente la etapa de compresión en el proceso de fabricación de tabletas para cumplir con los parámetros de calidad.
	2. ¿Cuáles son los principales factores que dan lugar a la variación de los parámetros de calidad?	Identificar los principales factores que dan lugar a la variación de los parámetros de calidad.
	3. ¿Cuál sería el plan de mejora que se adapta al proceso?	Proponer un plan de mejora para el control en la variación de los parámetros de calidad.

Nota. Matriz de coherencia. Elaboración propia, realizado con Word.