



UTN.BA

FACULTAD  
REGIONAL  
BUENOS AIRES

TRABAJO FINAL INTEGRADOR

ESPECIALIZACIÓN EN INGENIERÍA EN CALIDAD

Título:

“Factores de la calidad de un medicamento en la etapa de desarrollo”

Autor: Pablo Oscar Quattrocchi

Buenos Aires – Junio/2023

## INDICE

### Tabla de contenidos

Resumen.....	7
Introducción.....	7
Objetivo principal.....	9
Objetivo secundario.....	9
Marco teórico.....	11
La elaboración de medicamentos.....	11
Riesgos para la calidad de medicamentos.....	13
Gestión de la calidad en la industria farmacéutica – Fundamento y descripción de las herramientas utilizadas.....	16
Identificación, evaluación y mitigación de los riesgos.....	27
Perfil de características de la calidad requeridas para el producto.....	27
Definición de los atributos de la calidad.....	29
Estudio de variables críticas de materiales y proceso mediante análisis de los riesgos....	31
Definición de diagrama de flujo de manufactura del producto.....	32
Identificación de los riesgos mediante la herramienta de lluvia de ideas.....	35
Diagrama de causa efecto o gráfico de Ishikawa.....	35
Análisis y evaluación de los riesgos - AMFE.....	36
Diseño de experimentos – evaluación del impacto de variables críticas.....	39
Conclusiones.....	45
Referencias.....	49
Anexo I.....	51
Anexo II.....	52
Anexo III.....	56

## Lista de tablas

Tabla 1 – Perfil de calidad objetivo de Inmunomodulin comprimidos 0,25 mg .....	27
Tabla 2 – Atributos críticos de calidad para Inmunomodulin comprimidos 0,25 mg .....	29
Tabla 3 – Fórmula cualitativa y cuantitativa de Inmunomodulin comprimidos 0,25 mg .....	32
Tabla 4 – Factores y valores experimentales ensayados .....	40
Tabla 5 – Diseño factorial a ensayar junto a los resultados obtenidos .....	41

## Lista de figuras

Figura 1 – Esquema del desarrollo y gestión de vida de un producto farmacéutico.....	18
Figura 2 – Relación entre atributos críticos de materiales, parámetros críticos de proceso y atributos críticos de la calidad del producto final .....	20
Figura 3 – Gráfico de Ishikawa modelo .....	22
Figura 4 – Diagrama de flujo del proceso de manufactura propuesto .....	34
Figura 5 – Formato de tabla utilizada para dar ingreso de información al AMFE .....	37
Figura 6 – Escala de valoración del riesgo en el modelo de AMFE utilizado .....	38
Figura 7 – Gráfico de efecto – Factor A, tamaño de partícula del principio activo.....	42
Figura 8 – Gráfico de efecto – Factor B, tiempo de mezcla.....	42
Figura 9 – Gráfico de efecto – Factor C, fuerza de compresión .....	42

## GLOSARIO

- Medicamento: toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administrara.
- Principio activo o droga farmacéutica: toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplee en medicina humana.
- Forma farmacéutica: presentación que tiene un medicamento para su administración.
- Actividad farmacológica: efectos benéficos o adversos de una droga sobre la materia viva.

- **Fármaco innovador:** medicamento que resulta de un proceso de investigación, que está protegido por una patente y es fabricado de manera exclusiva por el laboratorio farmacéutico que lo desarrolló.
- **Friabilidad de comprimidos:** ensayo se emplea para determinar que los comprimidos no recubiertos, cuando se someten a estrés mecánico, no se dañen y/o muestren evidencias de laminación o ruptura
- **Uniformidad de contenido:** ensayo realizado para determinar la homogeneidad de las unidades de dosificación de medicamentos.
- **Disolución:** una disolución es una mezcla homogénea a nivel molecular o iónico de dos o más sustancias puras que no reaccionan entre sí, cuyos componentes se encuentran en proporciones variables.



## **RESUMEN**

En el presente trabajo se identifica y evalúan los riesgos para la calidad de un medicamento genérico en la compañía en la cual me desempeñaba al momento del inicio del trabajo, denominado Inmunomodulin comprimidos 0,25 mg, en un modelo de desarrollo de la calidad por ensayos. Se presentan las herramientas para la identificación y evaluación de los riesgos, y la estrategia propuesta para la mitigación de estos en un modelo de gestión de la calidad desde el desarrollo.

**Palabras claves:** costo de la no calidad, desarrollo de medicamentos, no conformidad, gestión de la calidad.

## **INTRODUCCIÓN**

El desarrollo de un medicamento comprende una serie de actividades necesarias para establecer los materiales y procesos tecnológicos requeridos para la fabricación de un producto, cuyo fin es la administración controlada de una sustancia con actividad farmacológica a un paciente o consumidor, de manera de poder prevenir o curar una enfermedad o malestar.

La industria farmacéutica se caracteriza por ser una actividad altamente competitiva y globalizada, en donde la competencia está dada entre aquellas empresas productoras de un mismo tipo de producto medicinal. Las compañías líderes, llamadas compañías innovadoras, en general, compiten por la diferenciación de sus productos y el desarrollo de nuevas drogas. A su vez, enfrentan a una fuerte competencia por parte de laboratorios que, sin posibilidades de lanzar nuevos productos al mercado, fabrican medicamentos que no han desarrollado internamente; es decir, genéricos o similares. Estos laboratorios “no innovadores” invierten menores recursos en investigación y desarrollo, beneficiándose con la producción de medicamentos cuyas patentes han expirado, o aprovechan los vacíos legales existentes en este aspecto (Boletín estadístico tecnológico, 2012).

Al tener estas compañías elaboradoras de genéricos, como es casi la totalidad de compañías que se desempeña en el mercado argentino, un menor costo asociado al desarrollo, suelen poseer precios inferiores ya que no deben lidiar con grandes estructuras de costos, brindando posibilidades de adquisición de estos medicamentos a diferentes sectores socioeconómicos. En esa vía se sanciona en agosto de 2002 la Ley 25.649, conocida como la Ley de medicamentos genéricos, que

indica que las recetas de los medicamentos deben tener el nombre de la droga que los compone para que el paciente puede elegir libremente el laboratorio elaborador del mismo.

Durante la fabricación de un medicamento pueden producirse una serie de defectos en la calidad, que pueden afectar la concentración de principio activo a administrar, la pureza de este y su calidad microbiológica, entre otros defectos, los cuales pueden ser o no detectados durante los controles de procesos y análisis final del producto. El costo de la no calidad puede alcanzar hasta un 30% del costo de fabricación, sin tener en cuenta el peligro que puede representar en la salud de los consumidores si el mismo llega al mercado, y el costo en la reputación de la compañía (Salazar, 2015).

Joseph Juran, en 1992, postulando la trilogía de la planeación, el control y la mejora de la calidad, relaciona los defectos en la calidad de los productos finales con la forma en que las misma es concebida desde el principio, es decir desde el diseño o desarrollo del producto (Juran, 1992). Desde ese momento a la actualidad, hay numerosa literatura técnica, guías de aplicación y normativas relacionadas a los procesos de desarrollo de medicamentos con conceptos de gestión de la calidad y las herramientas aplicables.

A pesar de la evidencia que se dispone en la actualidad respecto a los beneficios de adoptar un enfoque de gestión de la calidad desde la etapa de desarrollo, la industria aún no lo ha apropiado ampliamente aduciendo razones que varían desde la falta de conocimiento acerca de cómo incorporarla en su práctica diaria, hasta la falta de compromiso en la compañía, debido a que los beneficios económicos de la mejora de la calidad no son bien entendidos y generalmente se estiman en el corto plazo (Aponte, 2015). También es posible que el aumento en los tiempos de desarrollo de productos bajo estas metodologías, resulte problemático para los laboratorios fabricantes de genéricos, junto con la percepción de que requieren un elevado costo en términos de capital y de tiempo, haciendo que los mismos aún se encuentren reticentes a la adopción de estos principios.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Identificar y evaluar los factores que afectan la calidad del proceso de desarrollo de un medicamento genérico.

## **OBJETIVO SECUNDARIO**

Describir las herramientas y técnicas utilizadas para identificar y mitigar los riesgos en un modelo de gestión de la calidad en las etapas tempranas del desarrollo de un producto, con el fin de mejorar la calidad del proceso y garantizar la seguridad y eficacia del producto final.





## MARCO TEÓRICO

### **La elaboración de medicamentos**

La historia de la industria farmacéutica se remonta a principios del siglo XIX, a partir de una serie de actividades relacionadas con la obtención de sustancias utilizadas en medicina. Los boticarios, químicos e incluso los propietarios de herbolarios obtenían partes secas de diversas plantas, que se compraban a los especieros. Algunas medicinas, como las preparadas a partir de la quina, la belladona o del opio, eran realmente útiles, pero su actividad presentaba variaciones considerables. Fue en 1820, que el químico francés Joseph Pelleterier preparó el alcaloide activo de la corteza de la quina y lo llamó quinina. Después de este éxito, aisló diversos alcaloides más, entre ellos la atropina y la estricnina. Su trabajo y el de otros investigadores hizo posible normalizar diversas medicinas y extrajo de forma comercial sus principios activos. El primer fármaco sintético, es decir no extraído de una fuente natural sino mediante la transformación de elementos más sencillos mediante reacciones químicas, fue la acetofenidina, comercializada en 1885 como analgésico por la empresa Bayer, bajo la marca Phenacetin. El paracetamol derivó posteriormente de aquel compuesto (Folch, 1986).

En la actualidad, cuando hablamos de las fases de elaboración de un medicamento se puede hacer referencia a dos procesos diferentes. El primero es el estudio y descubrimiento de una nueva sustancia, mientras que el segundo es la fabricación de un compuesto ya existente.

El primer proceso es reservado para unas pocas empresas a nivel mundial, debido a que el descubrimiento de nuevas sustancias para uso en humanos supone un proceso largo, riesgoso y complejo que abarca desde la investigación básica, la investigación en animales, los ensayos clínicos hasta la fase de aprobación para su producción, todo esto asociado a un alto costo e incertidumbre de éxito, es que sólo algunas empresas podrán llevar adelante esta tarea, siendo conocidas como empresas o laboratorios innovadores.

El segundo proceso, la fabricación de medicamentos en base a sustancias químicas ampliamente conocidas y ya registradas, abarca a la gran mayoría de productores de medicamentos a nivel mundial. Dentro de esta categoría se encuentran los medicamentos denominados copias, o similares, y los medicamentos genéricos. La principal diferencia entre ellos es que los medicamentos similares o copias son medicamentos que pretenden ser iguales a los originales o innovadores, por el hecho de copiar su fórmula, beneficiándose de la investigación realizada por la compañía innovadora. En esta categoría se agrupan todos los productos que salen al mercado

después del innovador, conteniendo el mismo principio activo, pero sin consentimiento de éste, valiéndose de vacíos legales existentes en este aspecto en diversas regiones del mercado.

Por otro lado, los medicamentos genéricos surgen como una alternativa terapéutica de igual calidad y más barata que los productos innovadores. Una vez caducados los derechos de patente del laboratorio innovador, que suele rondar cercano a los 10 años de exclusividad otorgada por autoridades sanitarias, los principios activos incluidos en los medicamentos innovadores pueden ser comercializados libremente por diferentes laboratorios. A partir de ese momento, un medicamento que ha demostrado su seguridad y eficacia por el uso continuado puede ser considerado por la autoridad sanitaria competente para ser reconocido como medicamento genérico (Salde, 2002).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se pronunció al respecto en el marco del programa de medicamentos esenciales, destacando que entre los esfuerzos desplegados para lograr que los precios sean asequibles cabe mencionar la promoción de los medicamentos genéricos (OMS, 2001).

En las actividades comprendidas por estos laboratorios podemos definir entonces el desarrollo farmacéutico como el diseño de formulaciones, entendidas como mezclas cualitativas y cuantitativas de componentes, en conjunto con los procesos de manufactura que darán como resultado a un producto final, con una calidad definida a partir de la copia de un producto innovador, destinadas al tratamiento y/o prevención de enfermedades en humanos.

Los comprimidos constituyen en la actualidad la forma farmacéutica de mayor predominancia en el mercado para la administración de medicamentos por vía oral. Entre los beneficios de esta forma se encuentra la gran estabilidad física y química debido a una baja concentración de agua, el enmascaramiento de sabores desagradables posible en comprimidos recubiertos, la exactitud en la dosis a administrar, y el fácil manejo y administración por parte del paciente. Los mismos son obtenidos por compresión mecánica de mezclas de polvos de uno o varios principios activos, con la adición de diversos excipientes, siendo estas sustancias sin efectos terapéuticos en el organismo, necesarios para facilitar la administración del principio activo.

. De manera general, las principales rutas de fabricación de los comprimidos tienen su origen en los siguientes procesos: tamización de los componentes, mezcla directa del principio activo o principios activos con los excipientes, granulación, compresión, empaque primario y empaque secundario.

La mezcla directa y compresión es el proceso más sencillo y deseado por ahorro de etapas y costos asociados, reservado para mezclas de polvos cuyas propiedades lo permitan, entre ellas

tamaños de partícula que permitan su mezclado homogéneo, compresibilidad de componentes que permitan la formación de uniones estables en el comprimido final, entre otras.

La granulación es la operación que tiene como fin la aglomeración de sustancias mediante la adición de un componente aglutinante y el amasado con agua, a modo de conseguir un producto intermedio similar a una masa, la cual luego será secada y molida, con el fin de obtener unos gránulos conteniendo el principio activo disperso en un sólido con mejores propiedades físicas que permitan su compactación posterior en forma de comprimidos (Salazar, 2015).

La compresión es la operación farmacéutica mediante la cual se aplica una presión a la mezcla de polvos o granulado obtenido en etapas previas, entre dos punzones montados en una máquina específica denominada comprimidora, entre los cuales se aplica una presión definida, de manera de generar eliminar el aire entre las partículas y generar uniones entre ellas formando una masa sólida compacta de un peso y tamaño definido, denominado comprimido.

Los pasos posteriores hasta la obtención un producto el cual puede salir al circuito comercial es el envasado y acondicionamiento del medicamento. Por envasado se refiere al empaque primario, denominándose así al envase en el que tiene contacto directo el medicamento con el material de empaque, que para las fórmulas farmacéuticas sólidas es principalmente blíster, botellas y sobres. Como operaciones de acondicionamiento se denomina al envase secundario, que suele ser cajas de cartón para los blísteres y sobres. Los principales defectos de la calidad en estas etapas son las relacionadas a defectos funcionales, errores en codificación de lote y vencimiento. Estas etapas quedan fuera del estudio del presente trabajo.

### **Riesgos para la calidad de medicamentos**

A pesar de las normativas de calidad exigidas por autoridades sanitarias en la industria farmacéutica y las más altas exigencias internas para producir medicamentos de mejor calidad, seguridad y eficacia, el error existe y existen, desafortunadamente, numerosos ejemplos.

Estos errores pueden provocar efectos no deseados en la salud de los consumidores, desde la acción nociva sobre la salud por sustancias de degradación de los principios activos, la no acción terapéutica del medicamento por descomposición, errores de administración por errores en el envasado y etiquetado, intoxicación por contaminación microbiológica, entre otros, si los productos logran liberarse al mercado antes de la detección de estos.

En un segundo lugar, estos productos son inhibidos por la autoridad sanitaria del territorio en que se produzcan, retirándolos del mercado y generando un gran impacto negativo en la confianza de la compañía y su reputación.

Algunos efectos menores, pero también perjudiciales para la compañía son la falta de adherencia al tratamiento por características no deseables del producto, defectos estéticos que produzcan desconfianza o desagrado de los consumidores y que migren a productos competidores.

Se ha resaltar que los problemas tecnológicos, errores, incidencias, etc. que se puedan cometer en la fabricación de un determinado lote de una especialidad farmacéutica, en su mayor parte, se detectan durante el control de proceso o en el análisis final, y son corregidos y por tanto, no salen al mercado, si bien representan un costo para la compañía denominado costo de no calidad. importante para el laboratorio farmacéutico, que puede llegar hasta el 30% del costo de fabricación (Salazar, 2015).

Según la definición de ICH de la gestión de la calidad desde el diseño o desarrollo, éste es un acercamiento sistemático al desarrollo farmacéutico, que parte de objetivos predefinidos, haciendo énfasis en el conocimiento del producto y la comprensión y control de los procesos (ICH, 2009).

Se identifica el riesgo de falta de competitividad por mayores costos asociados al producto y de no conformidades por desconocimiento de los procesos productivos aumentando el riesgo de no conformidades en modelos que no se adaptan a estas metodologías, dando su contraparte la oportunidad de mejora en términos de la productividad, dando origen a la creación de modelos de manufactura más eficientes en la gestión de insumos y del capital intelectual.

La gestión del conocimiento y gestión del riesgo, pilares fundamentales de las metodologías de gestión de la calidad, permiten obtener la información indicada para las personas adecuadas en el momento oportuno, de forma de ser empleada eficientemente. Se identifica en los modelos que no emplean estas metodologías, un riesgo considerable en la tomade decisiones y construcción de modelos de calidad de mejora continua. Como caso concreto para esta apreciación, se debe tener en cuenta el conocimiento ganado en las investigaciones de eventos asociados a no conformidades previas, pudiendo ser las mismas en etapas de desarrollo o comercialización de productos de la compañía, las cuales correctamente estudiados con herramientas de gestión de la calidad e integrados en modelos de evaluación de riesgos, como la retroalimentación de la herramienta de análisis de modos y efectos de falla del producto (AMFE), permiten disminuir el riesgo de no conformidades reiteradas.

De acuerdo a lo establecido en las normas de calidad ICH, dentro del mercado farmacéutico es fundamental la protección del paciente gestionando los riesgos de calidad y disponibilidad,

estando la disponibilidad también sujeta a problemas de calidad y manufactura (ICH, 2005). En esta vía se identifica el riesgo de falta de disponibilidad de un medicamento por no conformidades de producto que limiten su liberación al mercado.

Para el estudio concreto de los comprimidos, los principales problemas en la calidad de los mismos son: el peso del comprimido, el cual afectará la dosis a administrar, la dureza del comprimido, la cual afectará la estabilidad física en las operaciones posteriores y el manipuleo si es muy baja, o la liberación del principio activo en el organismo si es muy alta, la uniformidad de contenido, es decir la homogeneidad de dosis entre los comprimidos de un lote y en fin la dosis administrada a los pacientes y el tiempo de disolución del comprimido, el cual es el tiempo en que el principio activo debe disolverse en el organismo para poder ejercer su efecto.

De forma general se pueden considerar tres orígenes principales: problemas derivados de las materias primas, problemas derivados del proceso y problemas derivados del diseño del comprimido.

Para el primer caso, todos los componentes de la formulación, tanto excipientes como principios activos, tienen impacto en la calidad del comprimido, por lo que deben controlarse y evaluarse cualquier cambio en los mismos y su potencial impacto en la formulación. Por tal motivo deben establecerse los atributos críticos de los materiales a emplear, entre los cuales se encuentran la distribución del tamaño de partículas, solubilidad, morfología, humedad, fluidez, compresibilidad. Por otro lado, en el proceso propio de compresión hay una gran cantidad de problemas potenciales a ocurrir, desde la fractura de estos, una dureza excesiva, pegado a los punzones y variaciones de peso. Estos problemas pueden solucionarse mediante el estudio y optimización de las condiciones y equipamiento de la compresión, como el uso de punzones pulidos y con superficies especiales antiadherentes, ajuste de las presiones de compresión, velocidades del proceso de compresión las cuales afectan el tiempo en que se ejerce presión sobre el comprimido, uso de herramientas específicas como forzadores de carga y eyectores de los comprimidos, entre otros. Respecto al último punto, el diseño del comprimido debe considerarse la forma y tamaño del comprimido buscado en relación a la dosis a administrar y el peso final del mismo, diseño de los herramientas y punzonería evitando zonas que aumenten la posibilidad de desgastes y pegados si se graban logos sobre el comprimido en el proceso de compresión (Salazar, 2015).

## **Gestión de la calidad en la industria farmacéutica – Fundamento y descripción de las herramientas utilizadas**

La norma ISO 9000 del año 2005 define la calidad como grado en el que un conjunto de características inherentes cumple con los requisitos. En sus inicios, la calidad se limitaba a la inspección del producto; sin embargo, fue complementada con el concepto de control de la calidad sistemático y estadístico, consolidando el Control Total de la Calidad de Armand Feigenbaum, doctorado en el instituto de tecnología de Massachusetts y gerente de manufactura y control de calidad de General Electric por más de diez años. Según Feigenbaum, el control total de la calidad es un sistema que integra los esfuerzos de desarrollo, mantenimiento y mejora de la calidad de los diversos equipos de la organización para permitir la entrega de productos a los niveles más económicos y con el nivel más alto de satisfacción del cliente (Feigenbaum, 1986).

Uno de los hitos para el inicio de la gestión de la calidad en la industria farmacéutica podría considerarse el establecimiento de la norma de las buenas prácticas de manufactura, conocidas como GMP por sus siglas en inglés, en Estados Unidos, siendo el ente regulador de alimentos y medicamentos FDA quien editó por primera vez esta guía de normas para las buenas prácticas de fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario. Estas normas llegaron oficialmente a Europa, específicamente a Ginebra, en 1971, en un Congreso organizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en donde se acordó que las GMP deberían adaptarse como obligado cumplimiento en la fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario.

Kaoru Ishikawa, nacido en 1915 en Japón, ingeniero y doctorado en química en la universidad de Tokio, fue otro actor fundamental en el desarrollo del concepto de calidad total. La gestión de la calidad de Ishikawa se apoya en los conceptos de características de calidad reales y características de calidad sustitutas, componentes del análisis de calidad. La verdadera calidad es aquella que cumple los requisitos de los consumidores, mientras que las normas para los productos y los límites del diseño son poco confiables para determinar la calidad (Ishikawa, 1997). Ishikawa fue también el impulsor de los círculos de la calidad, una de las formas de poner en práctica la concepción japonesa de la calidad total. El círculo de la calidad consiste en un grupo de voluntarios de un mismo sector o área de trabajo que se reúnen con regularidad para estudiar y proponer la solución de problemas que comprometan la calidad y la eficiencia de los productos. Esa idea se diseminó rápidamente, primero en Japón y después en otros países. Al final, la administración de la calidad combinó las propuestas de Feigenbaum y de Ishikawa: la calidad es una responsabilidad de todos, coordinada y orientada por una gerencia de calidad (Cevallos, 2015).

Más tarde, la amplitud de los conceptos y técnicas hizo que la expresión evolucionara hacia la Administración de la calidad total, TQM, por sus siglas en inglés, generado sobre esta base y

los aportes de Edward Deming más todos aquellos provenientes de la teoría administrativa de los años 90, buscando satisfacer al consumidor por medio de la mejora continua. El enfoque TQM establece que cada empleado del negocio es responsable de la calidad. Obsérvese que esto es distinto del viejo modelo de relación adversarial entre trabajo y dirección y más cercano al modelo de cooperación laboral gerencial como un medio para lograr la satisfacción del cliente para asegurar el éxito de la empresa a largo plazo.

Estos modelos evidenciaron como uno de sus conceptos la necesidad de trabajar desde la base del entendimiento y la experiencia asociados al producto y a su proceso de fabricación, lo que en la actualidad se conoce como gestión del conocimiento y gestión del riesgo y que se reconocen como los fundamentos de la gestión de la calidad desde el diseño o desarrollo (ICH, 2005). De esta forma, el objetivo de la gestión del conocimiento es obtener la información indicada para las personas adecuadas en el momento oportuno, de forma que pueda ser empleada eficientemente.

Por su parte, Joseph Juran, ingeniero de calidad de origen rumano, en 1992 relaciona los defectos en la calidad de los productos con la forma en que la misma es concebida desde el principio, es decir desde el diseño o desarrollo del producto. Él fue el primero en publicar acerca del concepto de calidad desde el diseño en su libro Juran en la calidad por diseño: nuevos pasos para el planeamiento de calidad en bienes y servicios (Juran, 1992), siendo este uno de los tres pilares de la conocida como trilogía de la calidad o trilogía Juran, los cuales incluyen; el planeamiento de la calidad, el control de la calidad y la mejora de la calidad.

Igualmente, surgieron estándares internacionales como la norma internacional ISO 9001 del año, con una primera edición en 1987, seguida por sus ediciones de los años 1994, 2000, 2008, y 2015, que hicieron extensiva la calidad a todos los miembros de la empresa con un enfoque centrado en el cliente, los procesos y su integración en sistemas. En la norma ISO 9001 referida a los sistemas de gestión de la calidad, la misma establece en el ítem 8.3 Diseño y desarrollo de productos y servicios, que “la organización debe establecer, implementar y mantener un proceso de diseño y desarrollo adecuado para asegurar la posterior provisión de productos y servicios” (ISO, 2015), pudiéndose identificar el concepto de planeamiento de la calidad, involucrada la calidad desde las etapas de diseño y desarrollo.

Para el ámbito específico de la industria farmacéutica se editan las guías internacionales de calidad ICH, por sus siglas en inglés de consejo internacional de armonización, que fijan los estándares necesarios para la gestión de la calidad en la fabricación de medicamentos, como la

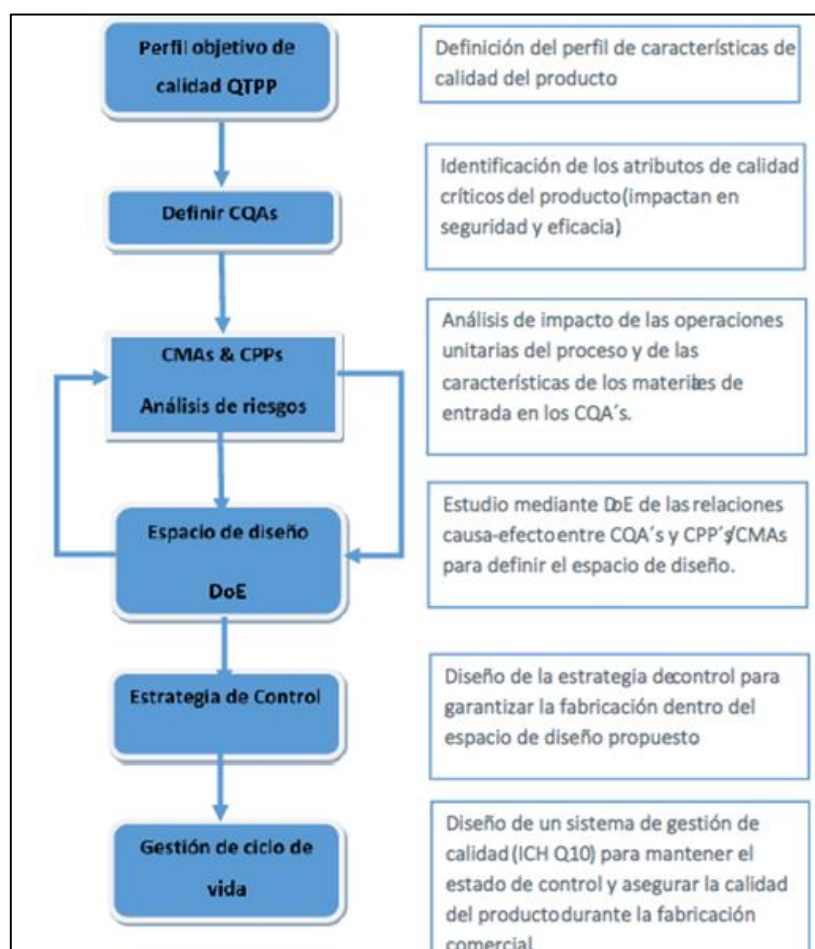


guía ICH Q8 del año 2009, la guía sobre gestión de los riesgos de la calidad en la guía ICH Q9 del año 2005 y la guía sobre sistema de calidad farmacéutico en la guía ICH Q10 del año 2008.

En base a los conceptos establecidos en dichas guías, se puede entender la gestión de la calidad desde el diseño o desarrollo, como una filosofía de trabajo y una cultura que puede ser aplicable mediante aspectos metodológicos definidos. Esta cultura de trabajo involucra a todas las áreas que participan en el ciclo de vida del producto, desde el desarrollo del producto y la selección de equipos y materiales, el desarrollo de las técnicas de control y de manufactura, transferencia entre sitios, validación, monitoreo y verificación continua de procesos, y todas las actividades de mejora continua. Todos estos conceptos deben estar enmarcados dentro de herramientas de gestión del conocimiento y decisiones basadas en la gestión y comunicación de los riesgos.

En el anexo de la guía ICH Q8, que corresponde a desarrollo farmacéutico, se describen las herramientas sistemáticas a utilizar para el desarrollo de un producto bajo el concepto de gestión de la calidad desde el desarrollo. Estos pasos son esquematizados y descriptos brevemente en la Figura 1.

**Figura 1** Esquema del desarrollo y gestión del ciclo de vida de un producto farmacéutico.



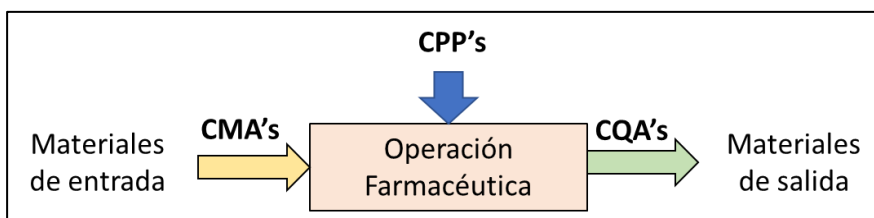
Se describen brevemente los conceptos que se mencionarán en la figura, como QTPP, el cual es el perfil de calidad requerido para un producto, por sus siglas en inglés “quality target product profile”, siendo las características de calidad deseadas para el producto en desarrollo; CQA, para los atributos críticos de calidad, por sus siglas en inglés de “critical quality attributes”, éstos son los atributos de calidad del producto denominados críticos, por tener impacto en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento; CMA para los atributos críticos de los materiales, por sus siglas en inglés de “critical material attributes”, siendo éstos los atributos de los materiales cuya variación tendrán un impacto significativo en los atributos de calidad del producto final; CPP para los parámetros críticos del proceso, por sus siglas en inglés de “critical process parameter” por ser los parámetros del proceso que deberán controlarse, por tener su variación un impacto significativo en la calidad final del producto o la eficiencia del proceso; y DoE por diseño de experimentos, por sus siglas en inglés “design of experiments” siendo una metodología que es una herramienta estadística que permite recolectar a través de la ejecución de distintos experimentos, información útil de los procesos en estudio.

El primer paso de este proceso será establecer la calidad requerida para el producto, es decir, el perfil de características requeridas de la calidad de este. Relacionando este primer paso con los requerimientos de la norma ISO 9001:2015, en el ítem 8.3.3 Entradas para el diseño y desarrollo, se establece que la organización debe determinar los requisitos esenciales para el producto, sus requisitos funcionales y de desempeño, los requisitos legales y reglamentarios, y las consecuencias potenciales de fallar debido a la naturaleza de los productos y servicios (ISO, 2015).

Volviendo a los pasos listados en la figura 1, luego de la definición del perfil de calidad objetivo del producto, se busca identificar entre los atributos y propiedades del producto, cuáles de ellos puede tener un mayor impacto en la seguridad del paciente y la eficacia del medicamento. Estos atributos serán los llamados atributos críticos de la calidad (CQA's), los cuales deberán ser controlados durante el ciclo de manufactura y liberación del producto, ya que un atributo de calidad fuera del espacio de control significa un riesgo para el paciente. En el marco de calidad que establece la guía ISO 9001, en el ítem 8.3.4 Controles de diseño y desarrollo, se establece que la organización debe aplicar controles al proceso de diseño y desarrollo, para asegurar que se definen los resultados a lograr, se realizan actividades de verificación para asegurar que la salidas del desarrollo cumplen con los requisitos de entrada, y se realizan actividades de validación para asegurar que los productos resultados satisfacen los requisitos para su uso previsto. Mediante la definición de los CQA's del producto se establecen los resultados a lograr, los cuales deberán ser verificados durante el proceso de desarrollo y validados en el producto final obtenido.

Continuando con los pasos metodológicos del desarrollo mostrados en la figura 1, una vez definidos los atributos de calidad (CQA) objetivo, se deben establecer aquellos factores que durante el proceso tengan impacto directo en los mismos, es decir, se deben establecer: los atributos críticos de las materias primas (CMA) y los parámetros críticos de proceso (CPP). A partir de este punto, deben realizarse todos aquellos experimentos que permitan establecer los valores de los CMA y CPP que confieran un espacio de diseño tal que, aseguren que siempre que se fabrique dentro de dicho espacio, el proceso será confiable y robusto. Se muestra de forma gráfica cómo se relacionan estos elementos en la figura 2.

**Figura 2** Relación entre atributos críticos de materiales, parámetros críticos de proceso y atributos críticos de la calidad del producto final



Para poder alcanzar el fin propuesto mediante una metodología sistemática, se utilizaron algunas herramientas de la calidad, las cuales permiten facilitar y estructurar los procesos de mejora, además de ayudar a identificar el problema dentro de la organización, determinar cuáles son las necesidades del cliente, ejecutar seguimiento sobre la evaluación de diversas situaciones que afecten a la organización, determinar las causas de falta de calidad y encontrar las posibles soluciones a problemas. Las herramientas utilizadas son: (a) Diagrama de flujo de proceso, (b) lluvia de ideas, (c) gráfico de Ishikawa, (d) análisis de riesgos mediante AMFE y (e) matriz de diseño de experimentos.

#### **a. Diagrama de flujo de proceso**

Este tipo de gráfico también es conocido como flujograma. Originalmente fue creado para la representación de procesos industriales y de maquinaria, concebido en 1921 por Frank Bunker Gilbreth y Lillian Moller Gilbreth, un matrimonio de ingenieros que hicieron numerosos aportes al estudio de la ergonomía y a la ingeniería industrial con importantes aportes a la organización científica del trabajo o taylorismo (Gilbreth, 1938).

El mismo es una representación visual del flujo de un proceso, con las etapas que lo componen, puntos de entrada y salida. Esta herramienta es de gran utilidad para estudiar y observar

un proceso, identificar puntos de mejora y eliminar todo tipo de ineficiencias que entorpezcan los resultados buscados.

En el presente trabajo esta herramienta fue utilizada para poder visualizar y comunicar todos los procesos tecnológicos que intervienen en la fabricación del medicamento, con la entrada de las materias primas, sobre el margen izquierdo y los controles de proceso y parámetros críticos del proceso sobre el margen derecho, teniendo un panorama completo de todos los actores que son necesarios controlar, al otorgar variabilidad al producto final elaborado, afectando sus atributos críticos de calidad, por lo que es útil como mapa de trabajo sobre los cuales se desarrollarán los siguientes bloques de control.

### **b. Lluvia de ideas.**

La lluvia de ideas, tormenta de ideas o “brainstorming” son los nombres con los que es conocida la técnica creada en 1953 por Alex Osborn. Es conocida como la técnica más antigua y probablemente la más citada para la generación de ideas (Selva-Ruiz, 2017).

Se trata de una técnica de grupo para generar ideas originales en un ambiente relajado, facilitando el surgimiento de nuevas ideas sobre un tema o problema determinado. Es necesario contar con un grupo de personas, generalmente entre seis y doce, para realizar una revisión de un tema común a abordar en una reunión o serie de reuniones.

Los principios del “brainstorming” son: (a) aplazamiento del juicio o suspensión de la crítica para eliminar los frenos u permitir que las ideas puedan fluir espontáneamente; (b) cuantas más ideas se sugieran, mejores resultados se conseguirán; (c) la generación de ideas en grupo suele ser más efectiva que la individual.

Las fases a seguir son: (1) comunicar con antelación el tema que se va abordar; (2) explicar los principios en que se basa esta técnica; (3) precalentamiento; (4) planteamiento del problema; (5) producción de ideas; (6) clausura de la reunión; (7) incorporación de las ideas después de la reunión; (8) elaboración de la lista definitiva de ideas; (9) clasificación de las ideas; (10) evaluación y selección de las ideas; y (11) presentación de las ideas seleccionadas.

Como herramienta de calidad aplicada al trabajo, la misma genera un gran aporte para ordenar los riesgos identificados durante la lluvia de ideas y las reuniones de trabajo sobre las distintas etapas de la manufactura del producto y factores que intervienen, ordenando en causas menores y

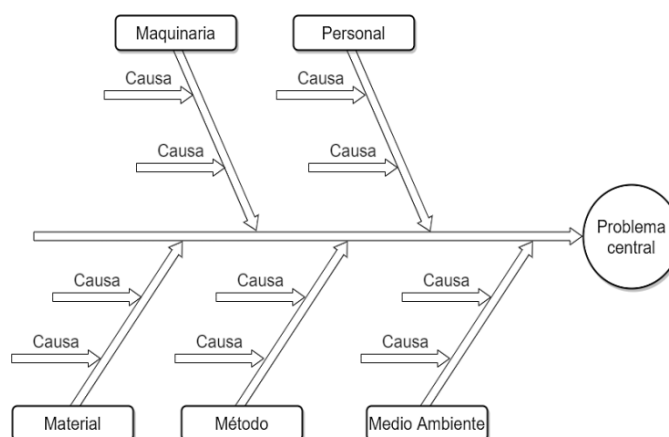
mayores, que aporten variabilidad al producto y riesgos a la calidad de este, para poder ser mitigados en etapas posteriores.

### c. Gráfico de Ishikawa

El diagrama de Ishikawa o gráfico de espina de pescado es una herramienta de calidad para la mitigación de un problema central, permitiendo la examinación de los elementos que intervienen en la calidad del producto/servicio mediante una interacción de causa y efecto, ayudando a sacar a la luz las causas de la dispersión y ordenando la relación entre las causas en un asunto que pueden estar enfocadas en diversos campos.

El diagrama de espina de pescado, como se muestra en la figura 3 muestra los resultados insatisfactorios o también conocidos como efectos, e identifica los factores o causas que lo originan, entonces al estar compuesto por varias variables existen dos maneras de realizar este diagrama, siendo el primero cuando se trabaja con un grupo de personas que puedan realizar una lluvia de ideas del posible problema; y el segundo se trata de encontrar la idea principal para graficarla y por medio de los huesos del diagrama ir reconociendo las causas secundarias del problema (Novillo, 2017).

**Figura 3.** Gráfico de Ishikawa modelo



Una forma de saber cuándo utilizar el Diagrama de Causa y Efecto, es responder las siguientes preguntas: (1) ¿Es necesario identificar las causas principales de un problema? (2) ¿Existen ideas y/u opiniones sobre las causas de un problema?

Esta herramienta tiene importancia en el presente trabajo en tanto que es utilizada para orientar e identificar las distintas ideas generadas durante la lluvia de ideas en torno al problema central o al resultado final buscado, en este caso la elaboración un medicamento con una calidad definida. En los segmentos menores o causas, se segregaron las distintas etapas del proceso y causas

especiales que pudieran afectar el resultado buscado, para identificar dentro de ellas todas las posibles causas menores que aporten a ese efecto.

#### **d. Análisis de riesgos mediante AMFE**

Según la guía internacional IEC 60812 de 2018, el propósito del análisis de modos y efectos de falla (FMEA) es establecer cómo los elementos o procesos pueden fallar en el desempeño de su función, para que se pueda identificar cualquier tratamiento requerido. Esta herramienta proporciona un método sistemático para identificar modos de falla junto con sus efectos en el elemento o proceso, así como también puede incluir la identificación de las causas de los modos de falla. Estos modos de falla se pueden priorizar para respaldar las decisiones sobre el tratamiento de estas. (IEC 60812, 2018)

Esta herramienta fue aplicada por primera vez por la industria aeroespacial en la década del 60. En la década del 70 lo empezó a usar Ford, extendiéndose más tarde al resto de los fabricantes de automóviles, y posteriormente al resto de los sectores de forma exitosa (Belloví, 2004).

En primera instancia debemos definir al riesgo, como la combinación de la probabilidad de ocurrencia de un efecto adverso y la severidad de tal efecto. La subjetividad en la evaluación de los riesgos puede impactar directamente en la efectividad de la gestión de los riesgos y la toma de decisiones, por lo que es importante reducir esta subjetividad. Mediante la aplicación de tablas de puntuaciones para establecer un marco de objetividad a la puntuación de riesgos.

Para la herramienta de calidad AMFE en su modelo estándar se define el índice de prioridad de riesgos, RPN por sus siglas en inglés de “risk priority number”, el cual es el producto de la frecuencia de ocurrencia, por la gravedad del efecto, por la detectabilidad. La frecuencia mide la repetitividad potencial de un determinado fallo, es decir la probabilidad de aparición de fallo, la gravedad mide el daño normalmente esperado que provoca el fallo en cuestión, y la detectabilidad trata de averiguar cuán probable es que no detectemos el fallo, pasando a etapas posteriores, generando los consiguientes problemas y llegando en último término a afectar al usuario final. Este índice de prioridad de riesgo da la priorización para saber cuáles riesgos son de mayor criticidad para el producto para enfocar los esfuerzos, basándose en el principio de Pareto, también conocida como la regla 80/20, el cual establece que el 80% de los resultados en una situación provienen de sólo el 20% de las causas. Este principio puede ayudar a identificar áreas problemáticas y refinar estrategias para maximizar la productividad (Koch, 1998). De esta forma, una vez calculado el RPN, se ordenan los riesgos de mayor a menor, concentrando los esfuerzos en las causas principales de riesgo, es decir, las de mayor RPN.

Esta herramienta es también de gran utilidad en la construcción de la calidad de un producto como es el caso de las etapas de desarrollo, ya que una vez establecido el mapa de riesgos para el producto, puedan acordarse y registrarse planes de trabajo de mitigación para los mismos. Una vez ejecutadas dichas acciones, se debe volver a ejecutar la valoración de los riesgos, identificando en la herramienta las acciones tomadas para la mitigación y los nuevos valores de riesgos para el producto, así como la incorporación de nuevas entradas durante el ciclo de manufactura y comercialización de este. Esta herramienta es una pieza fundamental en la gestión de la mejora y comunicación de los riesgos del producto. La utilización de esta herramienta para este fin se encuentra en línea con el requerimiento de la norma ISO 9001, ítem 8.3.5 Salidas del diseño y desarrollo, donde establece que la organización debe identificar los requisitos de seguimiento, medición y criterios de aceptación para las salidas del diseño y desarrollo, funcionando la herramienta como un documento de seguimiento para las acciones de mitigación propuestas y criterios de aceptación para las salidas del desarrollo, los controles y las acciones de mitigación propuestas para la disminución de riesgos.

Teniendo en cuenta el marco normativo de la norma ISO 9001:2015, ítem 8.3.3 Entradas para el diseño y desarrollo, se establece que se deben determinar las consecuencias potenciales de fallas debido a la naturaleza del producto. En esta vía, la herramienta FMEA puede ser aplicada para registrar los efectos y consecuencias potenciales de fallas, así como también ingresar la información proveniente de actividades de desarrollo similares, integrando estos dos requerimientos en esta herramienta.

#### **e. Diseño de experimentos**

Debido al largo tiempo requerido y costo asociado para la fabricación de todos prototipos necesarios para poder llegar a un producto confiable, otorgando una base para la experimentación y optimización de procesos asociada a un menor costo económico, el diseño de experimentos se conviene en una herramienta esencial para el desarrollo de nuevos productos.

Fueron fundamentales los aportes del ingeniero Genichi Taguchi, que trabajó muchos años para la industria japonesa, aplicando y desarrollando conceptos de diseño de experimentos y otros métodos estadísticos aprendidos en Estados Unidos y Gran Bretaña en la década de 1950, aplicados a la mejora de la eficiencia en el desarrollo industrial. Una de las grandes contribuciones de Taguchi a la ingeniería industrial es la idea de un diseño robusto de producto y parámetros de proceso, entendiendo robusto como la medida de insensibilidad a la variabilidad generada en el producto por las variaciones del proceso o partes que lo componen (Bisgaard, 1990).

La base de herramienta está en la aplicación del análisis de la varianza (ANOVA por sus siglas en inglés), la cual permite la separación de los distintos componentes de la varianza total obtenida

a partir de una cantidad determinada de experiencias y mediciones. Con sus múltiples variantes, el método consiste en el diseño y la ejecución de un número de experimentos, en los que se fijan valores para las variables de entradas, y se miden los resultados en atributos del producto obtenido o del proceso resultante. Los experimentos se realizan de acuerdo a una matriz preestablecida que indica las combinaciones de factores y niveles que deben ensayarse. La cantidad de ensayos a realizar será función de: (a) las variables a estudiar, (b) los niveles a ensayar, por ejemplo 2 niveles considerando un valor alto y bajo para las variables a estudiar, y (c) las interacciones consideradas, esto es si se considerará el efecto de la interacción entre factores intervinientes.

Dentro de los modelos de trabajo más comunes se encuentra el diseño factorial completo, en el cual se ensayen todas las posibles combinaciones de las variables consideradas y sus niveles. Esto solo es posible en aquellos casos en que tenemos pocos factores a considerar en el diseño pues, para 2 niveles la cantidad de experimentos es  $2^k$ , donde  $k$  es el número de variables consideradas. Por ejemplo, para un  $k$  de 4 en un modelo factorial completo, el experimento completo incluye 16 ensayos.

La importancia de la aplicación de esta herramienta es poder comprender la variabilidad que aportan los materiales y los parámetros del proceso de fabricación en la calidad del producto final, para poder establecer el espacio de diseño, determinado como los rangos de parámetros de procesos y atributos de materiales, que no afecten al desempeño del proceso y la calidad del producto. En los esquemas de trabajo que no tienen en cuenta estos conceptos, se suele evaluar el impacto de los factores sobre el producto obtenido bajo un esquema de prueba OFAT, por sus siglas en inglés de “un factor a la vez”, es decir, bajo una premisa lógica, variar un factor a la vez para evaluar la respuesta obtenida y cuantificar el impacto en el proceso o calidad del producto. Si bien esta premisa y estrategia de prueba es válida, dado que múltiples cambios en simultáneo no permitirían identificar la causa principal del cambio en el resultado obtenido bajo una simple observación de los resultados, esto no permite cuantificar la forma en que relacionan entre sí los distintos cambios, no considerando la sinergia de los cambios entre sí.





## IDENTIFICACIÓN, EVALUACIÓN Y MITIGACIÓN DE RIESGOS

### a. Perfil de características de la calidad requeridas para el producto

La metodología empleada consistió en definir y expresar en forma tabular los atributos, propiedades y características que deberá presentar el producto para satisfacer las necesidades del consumidor a quién va dirigido. Por sus siglas en inglés, el perfil de calidad requerido para el producto del producto esto es conocido como QTPP, “Quality Target Product Profile” o perfil de calidad objetivo.

La definición del perfil de calidad requerido o perfil de calidad objetivo es entonces el punto de partida del desarrollo, y se tendrán en cuenta los siguientes aspectos: 1- Uso clínico previsto, ruta de administración, forma farmacéutica, farmacocinética, 2- Dosis prevista y biodisponibilidad, 3- Estabilidad y vida útil prevista, 4- Acondicionamiento primario y secundario, 5- Atributos de calidad aplicables, teniendo en cuenta normativas del territorio a registrar el medicamento a comercializar, por ejemplo: identidad, pureza, esterilidad si aplica y 6- Requisitos relacionados con la manufactura y aceptación por el paciente.

Mediante esta herramienta se busca identificar claramente la claridad y orientación de los recursos a utilizar, evaluación de riesgos en los mercados y requisitos reglamentarios y alineación de estrategias entre la compañía.

En la Tabla 1 se muestra el resultado del perfil de calidad objetivo para el producto en estudio.

**Tabla 1**

*Perfil de calidad objetivo para Inmunomodulin comprimidos 0,25 miligramos*

<b>Elemento QTPP</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Justificación</b>
Forma farmacéutica	Comprimidos sin recubrir	Misma forma farmacéutica que la referencia.
Diseño del producto	Comprimido de liberación inmediata tamaño #4 o #3.	Puede impactar en la adherencia de los pacientes, igual a la referencia (#4) o 1 un tamaño mayor, según recomendación FDA.
Contenido de activo	0,25 mg de principio activo.	Requisito de equivalencia farmacéutica.
Farmacocinética	Bioequivalente a la referencia.	Requerimiento de bioequivalencia.
Estabilidad	24 meses.	Misma vida útil que la referencia.

Elemento QTPP		Objetivo	Justificación
Atributo de calidad del producto	Atributos físicos	Forma y color aceptable para el paciente. Distintos colores a otros productos de la compañía.	Debe cumplir los requerimientos de farmacopea y con los estándares de calidad que le correspondan.
	Identificación	Positivo para el principio activo.	
	Valoración	90,0 – 110,0 % sobre rótulo	
	Uniformidad de dosis	La dosis debe ser uniforme y aceptable en todo el lote.	
	Disolución	≥ 85% en 15 minutos en 500 mL HCl 0.01N con Aparato I USP a 100 rpm	
	Productos de degradación	Imp. Individual máxima: NMD 0,2 % Imp. Totales: NMD 2,0 %	
	Solventes residuales	Debe cumplir USP <467>	
	Contenido de agua	≤ 2,0 %	
Límites microbiológicos	Aerobios totales ≤ 2000 UFC/g Hongos y levaduras ≤ 200 UFC/g Escherichia coli: Ausencia/g		
Envase primario	Blíster ALU-PVC/PCTFE (Aclar)	Debe garantizar la integridad del producto durante su transporte y almacenamiento, y la calidad durante su ciclo de vida.	
Administración e indicaciones del prospecto	Efecto de los alimentos igual que a la referencia.	Indicaciones e interacción con alimentos igual que la referencia.	
Territorio en el cual se comercializará	Argentina	Decisión de negocio.	

## b. Definición de los atributos críticos de la calidad

Luego de la definición del perfil de calidad requerido del producto, se buscó identificar entre los atributos y propiedades del producto, cuáles de ellos puede tener un mayor impacto en la seguridad del paciente y la eficacia del medicamento. Estos atributos serán los llamados atributos críticos de la calidad (CQA's), los cuales deberán ser controlados durante el ciclo de manufactura y liberación del producto, ya que un atributo de calidad fuera del espacio de control significa un riesgo para el paciente.

De la misma manera que para la definición del QTPP, se estableció para la definición de los atributos críticos de calidad (CQA's por sus siglas en inglés) un formato tabular incluyendo una justificación, de manera de simplificar los resultados obtenidos en las reuniones interdisciplinarias de los sectores relevantes de la compañía, como se observa en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Atributos críticos de calidad para el producto Inmunomodulin comprimidos 0,25 mg

Atributo de calidad del producto	Objetivo	¿Es crítico? (CQA)	Justificación	
Atributos físicos	Apariencia	Color y forma aceptables para el paciente.	No	Indicador indirecto de estabilidad física del comprimido (decapado, dureza, desgaste). No es considerado atributo crítico de la calidad.
	Olor	No olor desagradable.	No	Puede afectar adherencia de pacientes, no es considerado crítico atributo crítico de la calidad.
	Tamaño	Similar al RLD	No	Puede afectar deglución en algunos rangos etarios, no es considerado atributo crítico de la calidad.
	Color	Distinguible de todos similares	No	Puede afectar seguridad si puede confundirse con otro producto similar de la compañía. No es considerado un atributo crítico de la calidad.
	Inscripciones	Identificación marca	No	Ayuda a la identificación, no es considerado un atributo crítico de la calidad.
Identificación	Positivo para el activo.	No	Debe cumplir, no es considerado un atributo crítico de la calidad.	

<b>Atributo de calidad del producto</b>	<b>Objetivo</b>	<b>¿Es crítico? (CQA)</b>	<b>Justificación</b>
Contenido de principio activo	90-110% del rótulo.	Si	Es crítico para asegurar la dosis efectiva y el margen de seguridad terapéutico.
Uniformidad de dosis	Cumple con requerimiento USP 905.	Si	Es crítico para asegurar la dosis efectiva en todas las unidades y el margen de seguridad terapéutico.
Disolución	No menor a 80% del rótulo en 30 minutos en 900 mL de HCl 0.1 N.	Si	Es crítico para asegurar la dosis efectiva y el margen de seguridad terapéutico. Asegura que el principio activo alcance el torrente sanguíneo en forma efectiva.
Productos de degradación	Impurezas desconocidas NMT 0.1% Impurezas totales NMT 1.0%	Si	Es crítico para la seguridad del paciente al controlar productos de degradación potencialmente tóxicos.
Solventes residuales	Debe cumplir con USP 467	No	Debe controlarse para asegurar la seguridad toxicológica del producto, no es considerado crítico en el caso de estudio.
Contenido de agua (humedad)	No más de 5.0%	No	Puede afectar indirectamente la calidad y seguridad favoreciendo reacciones de degradación y crecimiento microbiológico. No es considerado un atributo crítico de la calidad.
Atributos microbiológicos	Debe cumplir con requerimientos de farmacoepia.	No	El no cumplimiento de los límites microbiológicos puede afectar la seguridad del paciente.  Por los métodos de manufactura seleccionados para esta fórmula no es crítico, ya que no hay ingreso de agua ni riesgos microbiológicos identificados por los métodos de fabricación. No es considerado para este caso como un atributo crítico de la calidad.

Durante las actividades de desarrollo del producto, se estableció un listado reducido de CQA's para las etapas de desarrollo, pudiendo optimizar los esfuerzos de análisis en las etapas tempranas, seleccionando algunos indicadores de calidad que permitan conocer directa o indirectamente la

performance del proceso y la calidad del producto, así como también los atributos que tienen un gran potencial de ser afectados por efectos de la formulación y variables del proceso.

Para el caso de estudio se definió como atributo crítico de calidad para la evaluación de la formulación y el desarrollo del método de manufactura el ensayo de disolución, el cual consiste en analizar una muestra de 6 unidades individuales del producto obtenido, en este caso comprimidos. Estas unidades se colocarán cada una en un vaso de disolución, el cual es un vaso de vidrio colocado en un equipo diseñado para este fin específico, con un volumen determinado de medio líquido que imita el medio en que se disolverá en el organismo, provistos de agitación estandarizada. Luego de ensayar las unidades durante un tiempo predefinido, se extraen muestras del líquido y se realiza una determinación de la concentración de principio activo que se encuentra en cada vaso de disolución. De esta manera puede determinarse la concentración de principio activo encontrada en cada comprimido, la variabilidad entre cada uno de los comprimidos y la capacidad de desintegración del comprimido en un medio objetivo, la cual es dependiente de factores del principio activo, como el tamaño de partícula, así como también de parámetros del proceso, como la dureza del comprimido y capacidad de desintegración. De esta manera, este ensayo funciona de forma directa e indirecta como un indicador integral para las etapas de desarrollo.

### **c. Estudio de variables críticas de materiales y proceso mediante análisis de los riesgos**

El objetivo de esta etapa es conocer y controlar las fuentes de variabilidad que pueden afectar al proceso de manufactura y la calidad final del producto. Para ello debemos analizar el impacto de las operaciones unitarias del proceso y el impacto que generan las características de los materiales de partida en los atributos de calidad definidos para el producto final

Para poder alcanzar el fin propuesto mediante una metodología sistemática, se realizaron los siguientes pasos y utilizaron las siguientes herramientas de calidad:

- (1) Realizar un diagrama de flujo del proceso.
- (2) Realizar reuniones de lluvia de ideas para la identificación de los riesgos.
- (3) Realizar un gráfico de espina de pescado o gráfico de Ishikawa, de manera de ordenar los riesgos identificados o causas que producen efectos sobre los atributos de calidad.
- 4) Realizar un análisis de los riesgos mediante la herramienta de calidad AMFE, la cual permite priorizar los riesgos para el estudio de los factores de mayor impacto.

5) Realizar una matriz de diseño de experimentos y ejecutarla, de manera de evaluar el efecto de las variables críticas del proceso y su interacción con los atributos críticos de calidad. Estos puntos serán desarrollados en orden en los siguientes apartados.

#### **d. Definición de diagrama de flujo de manufactura del producto**

El proceso de manufactura puede ser definido como el conjunto de actividades y recursos interrelacionados que transforman los elementos de entrada en elementos de salida aportando un valor añadido para el consumidor del producto. El diagrama de flujo de proceso es un elemento útil para la etapa inicial de la evaluación de riesgos de la manufactura, y el mismo ha de contemplar cada operación unitaria con la influencia potencial de los atributos de los materiales y variables del proceso.

A partir del perfil de calidad requerido establecido llamado perfil de calidad objetivo, los atributos generales del principio activo a emplear y la información recopilada a partir de búsquedas bibliográficas, se comenzó a idear un proceso candidato, con una secuencia de operaciones unitarias definidas para la escala que se está trabajando.

En esta primera etapa, dentro de los elementos recopilados en la búsqueda bibliográfica se encontraron los componentes del producto innovador, indicadas dentro de las monografías presentadas y los prospectos del producto en donde se declara la fórmula cualitativa y cuantitativa del producto. En base a las características de estos materiales, sus proporciones y función en la formulación se selecciona un método de manufactura potencial en función de la tecnología disponible y el conocimiento general de los procesos de manufactura ganados por la compañía en proyectos previos.

En la tabla 3 se muestra la fórmula propuesta para el producto, la cual se desarrolló a partir de los ejercicios de búsqueda bibliográfica, conocimientos previos y ensayos preliminares de compatibilidad de componentes.

**Tabla 3** Fórmula cualitativa y cuantitativa del producto Inmunomodulin comprimidos 0,25 mg

<b>Componente</b>	<b>Función</b>	<b>Cantidad</b> (mg/cápsula)	<b>Cantidad</b> (%)	<b>Cantidad</b> (Kg/lote)
Inmunomodulin HCl	Principio activo	0,23	0,33	0,986
Celulosa microcristalina	Diluyente	61,37	87,67	263,014

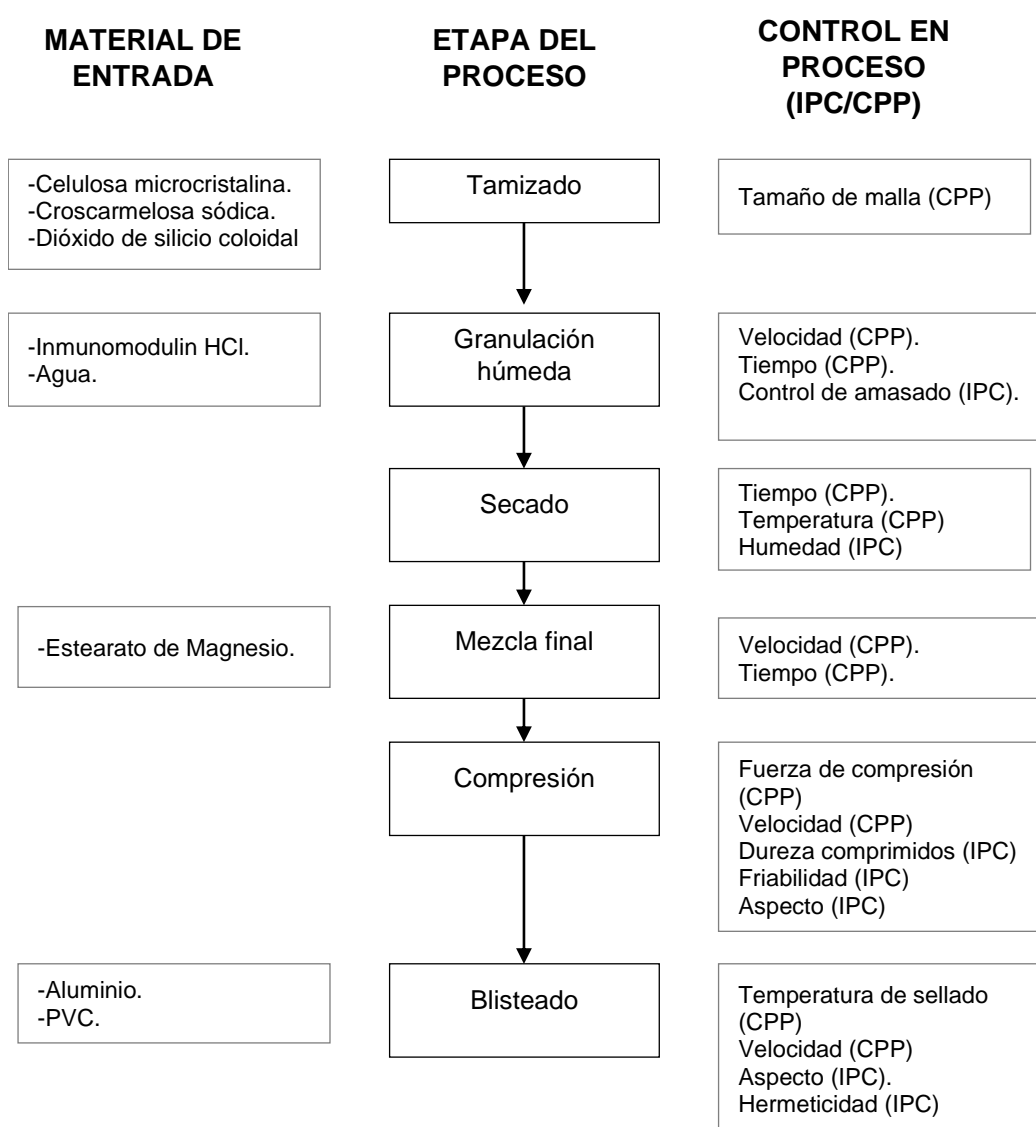
Croscarmelosa sódica	Desintegrante	7,00	10,00	30,000
Dióxido de silicio coloidal	Fluidificante	0,70	1,00	3,000
Estearato de magnesio	Lubricante	0,70	1,00	3,000
Sólidos totales	-	70	100	300

Una vez que la fórmula de componentes mostrada en la tabla 3 fue confirmada a partir de los ensayos de la estabilidad, se establecieron los diagramas de flujo para el proceso a emplear para su transformación. El proceso propuesto se desarrolló teniendo en cuenta la tecnología disponible, considerando en cada caso la menor cantidad de pasos posibles para obtener un producto con la calidad preestablecida, disminuyendo así el empleo de recursos y materiales. Adicionalmente, una menor cantidad de pasos otorga una menor variabilidad asociada a estos procesos de manufactura.

En la Figura 4 se muestra el diagrama de flujo propuesto para el proceso de manufactura de Inmunomodulin comprimidos.



**Figura 4** Diagrama de flujo del proceso de manufactura propuesto para Inmunomodulin comprimidos 0,25 mg



*Nota.* Se muestran en la columna izquierda de la figura los potenciales materiales de entrada seleccionados para cada etapa del proceso de manufactura, mostrados en el centro de la imagen, acompañados en el margen derecho por los controles de proceso para cada una de las etapas, identificados como parámetros críticos de proceso (CPP por sus siglas in inglés) y controles internos de proceso (IPC por sus siglas en ingles).

Mediante el diagrama de flujo del proceso se identificaron las etapas de elaboración, las materias de entrada en cada etapa, los controles de proceso y parámetros críticos del proceso propuestos. Este diagrama fue utilizado luego como punto de partida para las reuniones interdisciplinarias de lluvia de ideas, en donde se identificaron los principales riesgos en base al conocimiento del equipo convocado para esta etapa. Se utilizó la herramienta de calidad espina de pescado o gráfico de Ishikawa para identificar las causas potenciales de acuerdo a su fuente. Luego en una etapa posterior, estos riesgos fueron valorizados mediante una herramienta de calidad de análisis de riesgos, tal como será abordado en los siguientes capítulos.

#### **e. Identificación de los riesgos mediante la herramienta de lluvia de ideas**

Se llevaron a cabo reuniones interdisciplinarias de lluvia de ideas, en el marco de la evaluación de riesgos para la manufactura de Inmunomodulin comprimidos. Se convocaron a los representantes de las siguientes funciones: departamento de ingeniería, laboratorio de control de calidad, departamento de producción, departamento de validaciones, departamento de Calidad, departamento de seguridad e higiene industrial y el área de proyectos.

Se registraron los riesgos identificados en una primera instancia sobre listados de recolección de ideas. Estos listados fueron volcados en una primera instancia sobre un diagrama de espina de pescado o diagrama de Ishikawa, también conocido como diagrama causa-efecto, el cual será abordado en el próximo apartado.

#### **f. Diagrama de causa efecto o gráfico de Ishikawa**

El diagrama de espina de pescado fue utilizado para la etapa de identificación de riesgos, realizando una lluvia de ideas de las posibles causas que intervienen positiva o negativamente en un evento exitoso, como la elaboración de comprimidos que cumplan con las especificaciones o atributos críticos de calidad establecidos.

El procedimiento utilizado para realizar la representación gráfica del diagrama causa efecto fue, en primera instancia realizar una reunión de lluvia de ideas, el cual fue abordado en el apartado anterior. En una segunda instancia se realizó la organización de las ideas por grupo de afinidad, siendo éstas las causas mayores, en el caso de estudio fueron las siguientes:

- El principio activo y sus características.
- Los excipientes y sus características.
- El método de elaboración y sus parámetros principales.
- La fórmula seleccionada para el producto.
- La complejidad de la baja dosis del principio activo.

En tercera instancia se listaron las causas menores, las cuales se desprenden de las causas mayores listadas, y mediante la técnica de multivotación se enfocó el trabajo para reducir el listado de las causas menores a un grupo de elementos más relevantes que podrían producir las causas mayores. Estas causas identificadas fueron las seleccionadas para avanzar a la próxima etapa de evaluación de riesgos mediante la herramienta de calidad AMFE.

Esta herramienta tiene importancia en el presente trabajo en tanto que es utilizada para orientar e identificar las distintas ideas generadas durante la lluvia de ideas en torno al problema central o al resultado final buscado, en este caso la elaboración un medicamento con una calidad definida. En los segmentos menores o causas, se segregaron las distintas etapas del proceso y causas especiales que pudieran afectar el resultado buscado, para identificar dentro de ellas todas las posibles causas menores que aporten a ese efecto.

En el Anexo 1 se muestra el diagrama de espina de pescado obtenido a través de los ejercicios descritos para la identificación de los de riesgos principales para la calidad en la fabricación de Inmunomodulin comprimidos.

Una vez realizado el diagrama causa-efecto, el cual puede seguir desarrollándose con un mayor nivel de detalle a medida que se gane un mayor conocimiento en el proceso, se procederá a realizar la evaluación de riesgos para la manufactura de Inmunomodulin comprimidos a través de la herramienta de calidad AMFE.

#### **g. Análisis y evaluación de los riesgos - AMFE**

Luego de la etapa de identificación de riesgos, se procedió a la valoración de los riesgos identificados a través de la herramienta de la calidad Análisis modal de fallas y Efectos, AMFE. La finalidad de esta herramienta es poder, luego de haber identificado los riesgos, priorizarlos de manera de enfocar los esfuerzos sobre los riesgos principales y generar planes de mitigación y estrategias de control para los riesgos del proceso identificados como críticos, y comunicación de los riesgos que sean aceptables.

Se diseño la herramienta en base a preguntas que se realizaron en esta etapa útiles para guiar la información necesaria: ¿Qué puede fallar? ¿Qué característica crítica del producto afecta? ¿Cómo puede producirse el fallo? ¿Cómo se puede controlar el riesgo? ¿Cuál es el nivel de riesgo asociado? ¿Se controla durante el proceso? ¿Debe aplicarse un control adicional?

La primera pregunta ¿Qué puede fallar? es el canal de ingreso a la herramienta del riesgo identificado en la etapa anterior, y la segunda pregunta ¿Qué característica crítica del producto afecta? lo asocia al atributo crítico de calidad (CQA) que afectará.

La tercera pregunta ¿Cómo puede producirse el fallo? será respondida durante la reunión interdisciplinaria, y busca identificar las potenciales formas en que puede producirse ese fallo, de manera de poder identificar las acciones de mitigación o puntos de control requeridos.

Mediante la cuarta pregunta ¿Cómo se puede controlar el riesgo? se identifican potenciales puntos de control para estos modos de falla, los cuales pueden ser parámetros críticos de proceso (CPP) o atributos críticos de los materiales a controlar (CMA).

La quinta pregunta ¿Cuál es el nivel de riesgo asociado? Realizar una valoración dentro de una escala predeterminada del riesgo asociado al modo de fallo, según se detallará más adelante.

Las últimas dos preguntas ¿Se controla durante el proceso? ¿Debe aplicarse un control adicional? funcionan como indicadores del punto de control establecido para dicho parámetro, la necesidad de controles o medidas adicionales, por ejemplo, la necesidad de ganar más información mediante los experimentos a realizar, para entender dentro de qué rangos de trabajo es posible trabajar sin tener impacto en los CQA's.

Esta herramienta es utilizada también para la comunicación final de los riesgos del producto adjuntando la información recopilada en la misma dentro de un documento junto a las acciones de mitigación propuestas y el nivel de riesgo aceptado.

Se diseñó un modelo de tabla de AMFE que permite dar ingreso a la información generada mediante el análisis de los riesgos e impacto de estos mediante preguntas predefinidas, como se muestra en la Figura 5.

**Figura 5** Formato de tabla utilizado para dar ingreso de información al AMFE

Parámetro a evaluar	Potencial modo de fallo	Potencial de causa de fallo	Impacto en CQA	en CPP	Estrategia de control	Valoración de riesgo	Acciones
# ítem	¿Qué puede fallar?	¿Cómo puede producirse el fallo?	¿Qué característica crítica del producto afecta?	¿Se controla durante el proceso?	¿Cómo se puede controlar el riesgo?	Impacto (1 - 3 - 5) Incertidumbre (1 - 3 - 5) Nivel riesgo	¿Se debe aplicar alguna acción adicional?

Durante las etapas de desarrollo de un producto, es posible que sea necesario ganar más información respecto al impacto de un parámetro de proceso o atributo de material, por lo que esta herramienta es también un punto de identificación, para conocer los atributos que deberán ser estudiadas en los experimentos de desarrollo, mediante las herramientas de diseño de experimentos.

Para la valoración de riesgos en la etapa de desarrollo se estableció la escala de valoración y riesgos mostrada en la figura 6. Para las etapas tempranas del desarrollo utilizó un modelo diferente al enfoque clásico de valoración de riesgos cuantificando la probabilidad de ocurrencia y la severidad del daño, reemplazando la probabilidad de ocurrencia por la incertidumbre asociada. Entonces la misma tuvo dos puntos de entrada de valoración: el impacto del modo de falla sobre los atributos críticos de calidad del producto, y la incertidumbre asociada al modo de falla. Estos dos puntos de entrada se multiplicaron para obtener la puntuación final de riesgo o nivel de riesgo. Este modelo permitió de forma fácil cuantificar tanto el impacto conocido como el nivel de conocimiento que se posee sobre el efecto o la necesidad de profundizar más mediante ensayos de desarrollo o durante la validación del proceso.

**Figura 6** Escala de valoración del riesgo en el modelo de AMFE utilizado

IMPACTO	INCERTIDUMBRE		
	ALTA (5)	MEDIA (3)	BAJA (1)
ALTA (5)	25	15	5
MEDIA (3)	15	9	3
BAJA (1)	5	3	1

Los modos de falla con puntuación de nivel de riesgo 25, de color rojo en el mapa de riesgos, corresponden a los riesgos identificados como prioritarios para los que se deberán establecer puntos de control o ganar mayor información del espacio de diseño en donde será seguro operar sin afectar la calidad del producto. Para las valoraciones intermedias, de nivel de riesgo 15 y 9, mostradas en color amarillo se deberá evaluar la necesidad de un punto de control o ganar mayor información, mientras que las de coloración verde son consideradas seguras y no serán prioritarios para estudiarse durante las etapas de desarrollo al considerarlas de bajo riesgo. Esta herramienta fue utilizada para enfocar los esfuerzos sobre los parámetros y atributos que tengan mayor impacto sobre la calidad final del producto.

Se muestra la herramienta AMFE completa para el actual ejercicio de desarrollo en el Anexo 2, el cual fue completado mediante reuniones interdisciplinarias con las áreas relevantes, y formará parte de la comunicación de riesgos y el plan de acción para las acciones de mitigación propuestas.

Se obtienen mediante esta herramienta los cuatro parámetros del proceso y materiales que serán objetivo de los ensayos de diseño de los experimentos, enfocando los recursos hacia los riesgos más relevantes a ser evaluados, cuyo impacto en la calidad del producto serán mayores.

Estos parámetros y atributos son: tamaño de partícula del principio activo, velocidad de mezcla, tiempo de mezclado, fuerza de compresión.

Mediante herramientas de diseño de experimentos que se abordado el siguiente capítulo, se evaluaron los efectos de los factores que fueron identificados de mayor relevancia para la operación, así como sus potenciales interacciones. A través de estos ensayos se determinó el valor óptimo para cada uno de ellos, teniendo en cuenta sus efectos e interacciones, de manera de tener un producto con la calidad deseada, es decir, que cumpla con el perfil de calidad predefinido.

#### **h. Diseño de experimentos – evaluación del impacto de variables críticas**

El diseño de experimento realizado fue un estudio factorial completo sin replicados ni puntos intermedios, en donde se evaluaron cuatro factores en dos niveles, obteniéndose entonces un total de  $2^n$  ensayos a realizar, siendo  $n$  el número de factores. Los niveles estudiados fueron nivel alto y nivel bajo, dando un total de 16 experimentos. Estos experimentos fueron lotes piloto a escala de laboratorio, los cuales luego de manufacturados fueron ensayados en el laboratorio de desarrollo y control de calidad.

El atributo crítico de calidad (CQA) estudiado como indicador de la respuesta obtenida fue el ensayo de disolución, el cual tiene como criterio de aceptación un porcentaje de disolución no menor a 80%, con un valor objetivo de 100%, indicando la disolución completa del principio activo. Este ensayo fue seleccionado como indicado de calidad por la naturaleza de este, ya que:

(1) Al analizar unidades individuales de producto, se evalúa la homogeneidad de la mezcla, observando la cantidad de activo obtenida en cada unidad individual, indicador de la efectividad del proceso de mezcla; (2) es indicador de la respuesta al parámetro de tamaño de partícula del principio activo, ya que el mayor impacto del tamaño de partícula del activo puede ser en el proceso de mezcla o desmezcla posterior, así como en la disolución de este, dependiente de la superficie expuesta del activo en solución, la cual impactará en su cinética de disolución; (3) al cuantificar la disolución como porcentaje de principio activo, se está evaluando la degradación de este, dado que, de verse afectada la potencia del principio activo o su concentración, la misma se verá disminuida en el ensayo de cuantificación del principio activo para determinar el porcentaje de activo disuelto.

A partir de los resultados obtenidos se buscó establecer un espacio de diseño para los parámetros de proceso y atributos seleccionados, los cuales, en base a su impacto en los atributos

críticos de calidad del producto final, fueron clasificados como parámetros críticos del proceso y atributos críticos de los materiales. Los parámetros de proceso y atributos de materiales clasificados como críticos deberán poseer un nivel de control adecuado para poder otorgar un producto de calidad consistente.

En la Tabla 4 se muestra el detalle de los factores estudiados, en sus dos niveles y valores a ensayar.

**Tabla 4** Factores y valores experimentales ensayados

<b>Parámetro / Factores de control</b>	<b>Nivel</b>	<b>Símbolo</b>	<b>Valor</b>
Tamaño de partícula del principio activo	Alto	A +	500 micrómetros
	Bajo	A -	10 micrómetros
Tiempo de mezcla	Alto	B +	30 minutos
	Bajo	B -	5 minutos
Velocidad de mezcla	Alto	C +	100 rpm
	Bajo	C -	5 rpm
Fuerza de compresión	Alto	D +	20 kN
	Bajo	D -	5 kN

A partir esta información se elaboró la matriz de diseño, mostrada en la Tabla 5. La misma determinó las combinaciones de variables y niveles a ensayar, indicando las interacciones de primer orden, siendo estas las involucran solamente dos factores principales, y las interacciones de orden superior, siendo las cuales en las que intervienen 3 o más factores, utilizadas como estimadoras de la variabilidad no controlada.

Una vez elaborados los lotes pilotos con las condiciones de los ensayos indicados en la tabla 5, se entregaron las muestras del proceso al laboratorio, donde se realizó el ensayo de disolución a los comprimidos obtenidos. Los resultados se obtenidos se cargaron en la última columna de la misma tabla.

**Tabla 5** Diseño factorial a ensayar junto a los resultados obtenidos.

	A	B	C	D	AB	AC	AD	BC	BD	CD	ABC	ABD	ACD	BCD	ABCD	Resultado
Nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	98
2	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	80
3	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	110
4	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	90
5	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-	97
6	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	80
7	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	112
8	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	92
9	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	100
10	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	75
11	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	105
12	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	87
13	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	95
14	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	75
15	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	103
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	82

El diseño factorial se resolvió de forma analítica utilizando el método de “pooling up”, en el cual se ordena el resultado de la suma cuadrados de forma descendiente. Se considera que la suma de cuadrados de menor magnitud obtenida representa el error experimental. Luego se compara mediante la prueba estadística de Fischer con el factor o interacción siguiente en orden creciente. Si en esta comparación la prueba demuestra que no existe diferencia significativa entre factor y error, mostrado por un factor F calculado menor al factor F de tabla, se procede a sumar ambas sumas de cuadrados para lograr una mejor estimación del error.

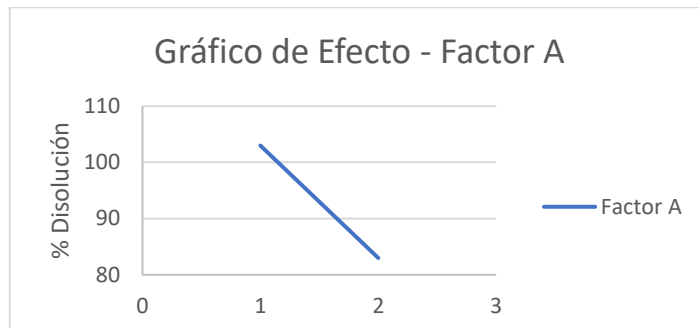
Los cálculos realizados son mostrados en el Anexo 3 Cálculos intermedios – Diseño de experimentos.

Los resultados obtenidos muestran que tres de los cuatro factores estudiados tienen un efecto significativo sobre proceso estudiado mediante el ensayo de disolución: el tamaño de partícula, la

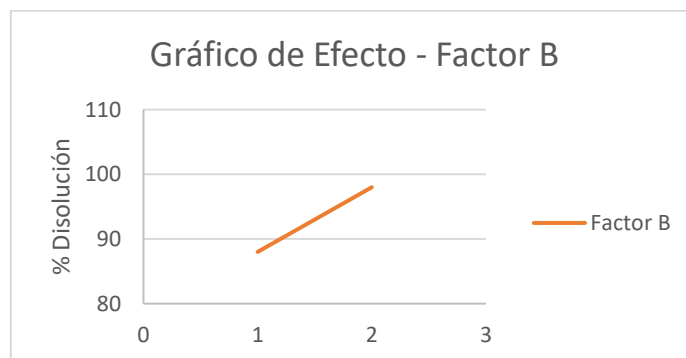


velocidad de mezcla y la fuerza de compresión. Se muestran los gráficos de efecto en las Figuras 7, 8 y 9. No se observaron interacciones significativas entre los factores estudiados.

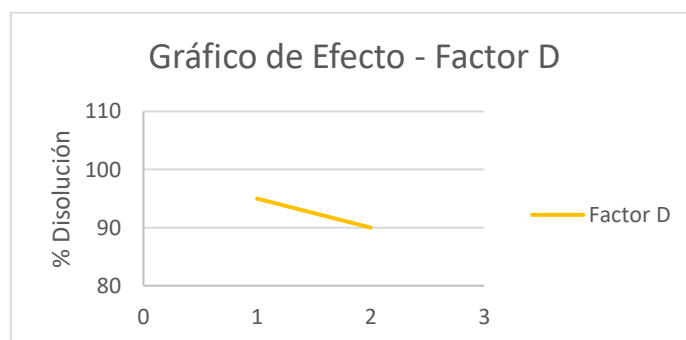
**Figura 7** Gráfico de efecto – Factor A, tamaño de partícula del principio activo.



**Figura 8** Gráfico de efecto – Factor B, tiempo de mezcla.



**Figura 9** Gráfico de efecto – Factor C, fuerza de compresión.



Como puede verse en los resultados detallados en el Anexo 3, así como los gráficos de efecto mostrados, para obtener el objetivo de un máximo porcentaje de disolución de los comprimidos obtenidos, se requiere:

- Un tamaño de partícula menor (10 µm)
- Un mayor tiempo de mezclado (30 minutos).
- Una menor fuerza de compresión (5 kN).

El modelo teórico obtenido responde a la siguiente fórmula:

$$\hat{y} = \bar{y} + \frac{\text{efecto A}}{2} + \frac{\text{efecto B}}{2} + \frac{\text{efecto D}}{2}$$

Donde:

$\hat{y}$ : es el valor esperado (media de numerosas repeticiones)

$\bar{y}$ : es la media de los experimentos realizados

Efecto: es el efecto obtenido en los experimentos para cada variable, con su signo.

Para el caso de estudio, el modelo predice un valor de disolución de:

$$\hat{y} = 92,56 + (-19,875) / 2 + 10,125 / 2 + (-4,625) / 2 = 109,87 \%$$

Estos atributos fueron definidos como atributos críticos de los materiales de partida (tamaño de partícula del principio activo) y parámetros críticos del proceso de manufactura (presión de compresión y velocidad de mezcla). Los resultados obtenidos deberán ser validados mediante la elaboración de lotes de escala comercial, evaluando la variabilidad de los procesos y resultados obtenidos, verificando las salidas del proceso de desarrollo contra las entradas del proceso, y la aptitud del producto obtenido para el fin propuesto, según los requerimientos de norma ISO 9001, ítem 8.3.4 controles de diseño y desarrollo.



## CONCLUSIONES

La evidencia disponible en la literatura acerca de la implementación de la gestión de la calidad desde la etapa de desarrollo, sugiere que además de mejorar la capacidad de una empresa para proveer medicamentos cada vez con mejor calidad y seguridad para el paciente, se logran beneficios tales como la maximización de la eficiencia, mayor agilidad de los procesos y flexibilidad del sector de manufactura farmacéutica (Aponte, 2015).

Aun así, en los mercados en los que aún la gestión de la calidad en la etapa del desarrollo del producto no es una exigencia regulatoria, las empresas aún encuentran cierta resistencia a la aplicación de estas herramientas. Dentro de los motivos para que esto suceda, se encuentra que los tiempos requeridos para la aplicación de estas herramientas y el conocimiento del producto y sus fuentes de variabilidad pueden demorar mayor tiempo que simplemente intentar desarrollar un producto con la menor cantidad de pasos posibles, desconociendo gran parte de las variables que pueden afectar al mismo, ganando tiempo valioso para la presentación del producto ante la autoridad sanitaria y comenzando a ver una ganancia económica en la carrera frente a los laboratorios competidores. Esto en contracara viene acompañado con un alto riesgo de falla durante las etapas de desarrollo, seguido por potenciales no conformidades durante la manufactura del producto, en especial durante los primeros años en donde las fuentes de variabilidad no estudiadas pueden generar un gran impacto en el producto final, con un alto riesgo para la provisión de este y la imagen de la compañía si se debe hacer un retiro del mercado de unidades defectuosas.

Mediante la aplicación de las herramientas descritas se ha conseguido evidenciar riesgos potenciales en la calidad del producto, los cuales incluyen las fallas en la calidad en la manufactura de comprimidos, la generación de no conformidades de producto debido al desconocimiento de las causas de variabilidad que puedan afectar al producto y sus modos de falla, el riesgo de falta de abastecimiento por no conformidades reiteradas y retiro de mercado con el consiguiente impacto en la percepción de la compañía. Se logró hacer una evaluación de los riesgos de manufactura y mitigación de los mismos optimizando el número de ensayos requeridos mediante el diseño de experimentos, permitiendo identificar atributos críticos de materiales y parámetros críticos del proceso, y el rango de los mismos en donde es segura la elaboración, sin esperar un impacto en la calidad del producto terminado, los cuales serán confirmados mediante los ensayos de validación productivos, validando rangos de trabajo para dichos parámetros y atributos.

Se identificaron herramientas como el AMFE y el diagrama de Ishikawa, los cuales de ser utilizados como herramientas de gestión del conocimiento durante el ciclo de vida del producto pueden funcionar como integradores de los modos de fallas posibles para el producto durante su ciclo de manufactura y comercialización, y como herramientas de gestión del conocimiento para el tipo de producto factibles de utilizarse para los demás productos de la compañía, tanto en desarrollo como durante su ciclo de vida. Entiendo que esto generaría un nuevo paradigma y cultura de trabajo de la empresa basado en el conocimiento y la gestión de los riesgos, pilares fundamentales de la gestión de la calidad según las guías de calidad ICH (ICH, 2005).

Las herramientas estudiadas y aplicadas en el caso de estudio son una parte de lo requerido para garantizar la calidad desde el momento mismo del desarrollo de los productos, y representan el motor del cambio hacia un verdadero manejo de la gestión del conocimiento y del riesgo para la calidad y abastecimiento del producto. Adicionalmente, en línea de los demás requerimientos de la norma ISO 9001 de 2015, deberían continuarse las actividades de desarrollo con los siguientes procesos:

- (a) Ítem 8.3.4. Controles de diseño y desarrollo, la organización debe realizar actividades de verificación para asegurar que las salidas del desarrollo cumplen con los requisitos de las entradas, y realizar actividades de validación para asegurar que los productos resultantes satisfacen los requisitos para su uso previsto. Esto se debe realizar mediante la verificación de los requisitos de entrada, los atributos críticos definidos para el proceso, su provisión y las salidas de desarrollo, y posteriormente con la realización de los lotes de validación y su análisis para asegurar que son aptos para el fin previsto, tal como fue identificado como acción en el AMFE del producto.
- (b) Adicionalmente el ítem requiere la documentación y conservación de información del proceso de desarrollo, el seguimiento, medición y criterios de aceptación para las salidas de desarrollo, y el control de los cambios que sucedan durante el desarrollo, con la verificación de que no haya impacto por los mismos. De esta forma se promueve el análisis y mejora continua del proceso de desarrollo de productos.

Durante el ciclo de vida del producto es necesario integrar a estas herramientas otras adicionales para la consolidación de la calidad durante el ciclo de manufactura y comercialización del producto, como las revisiones periódicas de producto y la evaluación de la performance de sus indicadores de calidad mediante estudios de capacidad de proceso y cartas de control para evaluar tendencias y causas de variabilidad no controladas.

Adicionalmente, creo que un punto importante en la gestión de la calidad del producto está dado por la integración de información de no conformidades y la experiencia ganada en otros

desarrollos e historia de comercialización de otros productos, pudiendo generar una red de conocimiento que sea transversal a todos los productos y colaboradores de la compañía, facilitando la toma de decisiones y gestión de los riesgos de calidad por todos los miembros de la compañía. De esta forma se logra una mayor integración, correspondiendo al concepto de gestión total de la calidad, junto con herramientas adicionales como Six Sigma, Lean Manufacturing, mantenimiento productivo total, círculos de calidad y otras disciplinas relacionadas a la calidad, que contribuyen a la mejora continua y al éxito sostenido de las compañías que manufacturan medicamentos de uso humano.



## REFERENCIAS

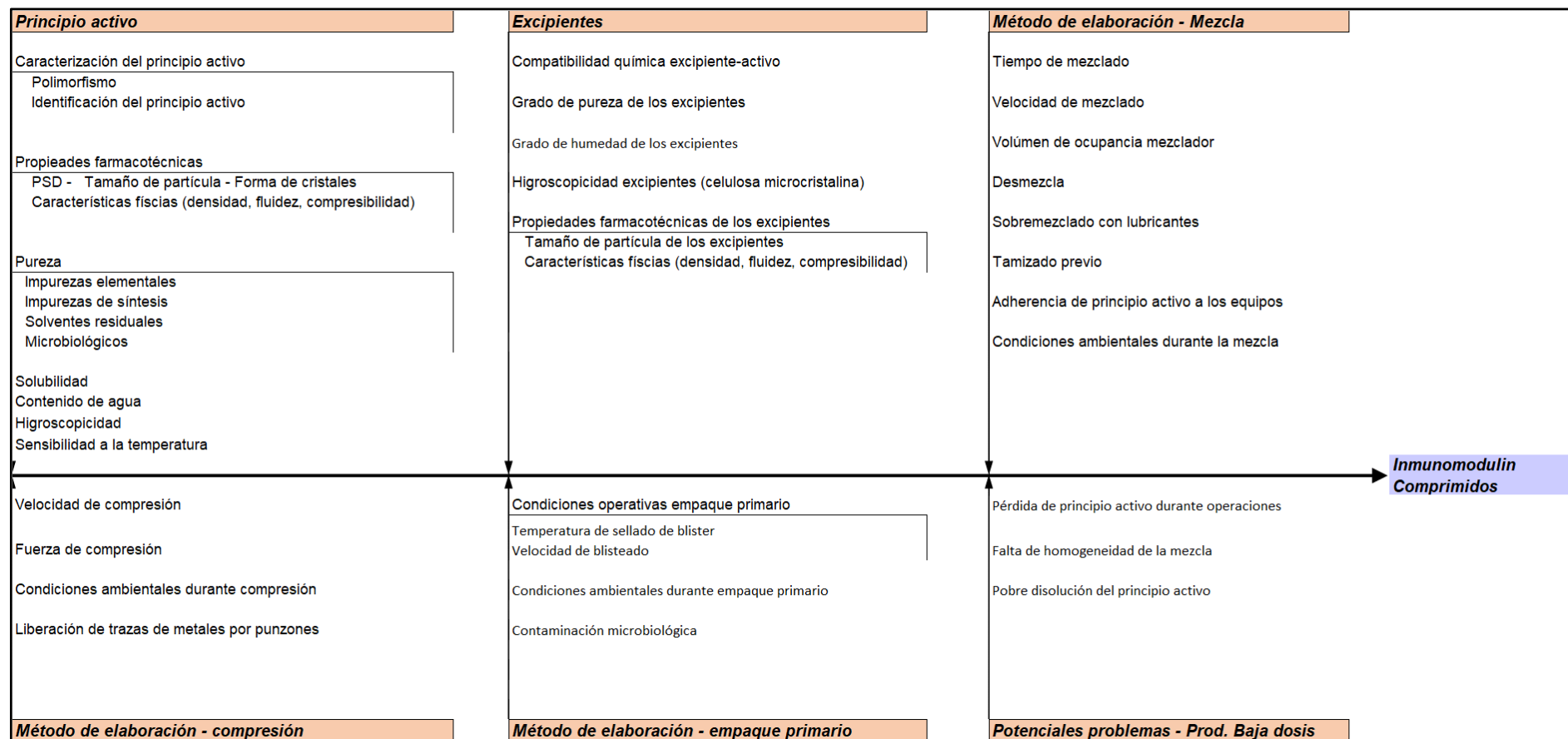
- Aponte, O. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Estudios gerenciales Volumen 31, edición 134, Enero-Marzo 2015, páginas 68-78.
- Belloví, B. (2004). NTP 679: Análisis modal de fallos y efectos, AMFE. Ministerio de trabajos y asuntos sociales, España.
- Bisgaard, S. (1990). Quality Engineering and Taguchi methods: a perspective. Center for Quality and Productivity Improvement, University of Wisconsin-Madison.
- Cevallos, F. (2015). Control Total de la Calidad: el Enfoque Japonés. [https://www.researchgate.net/publication/276267180\\_Control\\_Total\\_de\\_la\\_Calidad\\_el\\_Enfoque\\_Japones](https://www.researchgate.net/publication/276267180_Control_Total_de_la_Calidad_el_Enfoque_Japones) (última consulta el 21 de Abril de 2023).
- Folch, J. (1986). Historia general de la farmacia: el medicamento a través del tiempo, Volumen 1. Ediciones Sol S.A.
- Feigenbaum, A. V. (1986). Control total de la calidad. McGraw Hill Book Company, NY.
- Gilbreth, F. B. (1921). Process charts. American Society of Mechanical Engineers, Nueva York.
- IEC 60812 (2018). Failure modes and effects analysis (FMEA and FMECA). Ginebra, Suiza.
- International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. (2005). ICH Q9 Quality Risk Management. Ginebra, Suiza.
- International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. (2008). ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. Ginebra, Suiza.
- International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. (2009). ICH Q8 Pharmaceutical Development. Ginebra, Suiza.
- International Organization for Standardization (2015). Norma internacional ISO 9001:2015 Sistemas de Gestión de la calidad – Requisitos (5.a. ed, Ginebra, Suiza).
- International Organization for Standardization (2005). Norma internacional ISO 9000:2005 Sistemas de Gestión de la calidad – Fundamentos y vocabulario (3.a. ed, Ginebra, Suiza).
- Ishikawa, K. (1997). ¿Qué es el control total de calidad? La modalidad japonesa. Bogotá: Norma.
- Juran, J. (1992). Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services. New York: The Free Press.
- Koch, R. (1998). The 80/20 Principle: The Secret Of Achieving More With Less. Londres. Editor Nicholas Brealey.
- Ministerio de ciencia, tecnología e innovación productiva, República Argentina. Boletín estadístico tecnológico N° 5, enero/abril 2012
- Novillo, M. (2017). Herramientas de calidad: estudio de caso Universidad Técnica de Machala. Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores.



- Organización mundial de la salud (2001). 54a Asamblea mundial de la salud. A54/17 del 10 de Abril de 2001. Estrategia revisada en materia de medicamentos.
- Salazar, R. (2015). Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos. Editor Ramón Salazar Macian.
- Salde, V. (2002). Información active sobre medicamentos. Los medicamentos genéricos: ¿Qué necesitamos saber? Universidad nacional de Córdoba.
- Selva-Ruiz, D. (2017). Las técnicas de generación de ideas: aplicándolas a la mejora en salud y gestión de cuidados. Index. Enfermería volumen 26 número 4, Granada.

## Anexo 1

Diagrama de Ishikawa para identificación de riesgos en la manufactura de Inmunomodulin comprimidos



## Anexo 2

### AMFE elaborado para Inmunomodulin comprimidos 0,25 mg

Parámetro a evaluar	Potencial modo de fallo	Potencial causa de fallo	Impacto CQA	CPP	Estrategia de control	Valoración de riesgo			Acciones
	¿Qué puede fallar?	¿Cómo puede producirse el fallo?	¿Qué característica crítica del producto afecta?	¿Se controla durante el proceso?	¿Cómo se puede controlar el riesgo?	Impacto (1 - 3 - 5)	Incertidumbre (1 - 3 - 5)	Nivel de riesgo	¿Se debe aplicar alguna acción adicional?
<b>Principio Activo (Inmunomodulin)</b>									
<b>Caracterización del principio activo</b>									
Polimorfismo	Impacto en fluidez y solubilidad	Características del polimorfo del principio activo no adecuadas para proceso de elaboración. Cambio de polimorfo durante proceso de elaboración	Uniformidad de contenido; Disolución	Si	Control por Rayos X según especificación de principio activo.	3	1	3	No
	Impacto en la estabilidad	Cambio de polimorfo durante estabilidad por interacción con otros excipientes o por condiciones de stress puede influir en la estabilidad del mismo.	Pureza	Si	Control por FT-IR durante estudios de estabilidad.	3	1	3	No
<b>Propiedades farmacotécnicas</b>									
Tamaño de partícula del API (distribución)	Mezclado no homogéneo con el resto de los excipientes	Tamaño de partícula muy grande podría hacer que no se distribuya adecuadamente entre los excipientes durante la mezcla o se desmezcle durante las etapas posteriores del	Uniformidad de contenido	Si	Deberá estudiarse el impacto del tamaño de partícula del principio activo sobre la formulación.	5	5	25	Ensayar mediante DEE
	Baja disolución del principio activo	La disolución de las partículas en el seno de la disolución es dependiente de la superficie expuesta de los mismos, un tamaño de partícula no adecuado puede generar una	% de Disolución	Si	Control de % de disolución	5	3	15	Ensayar mediante DEE
Características físicas (densidad, fluidez, compresibilidad)	Fluidez no adecuada para los procesos de elaboración	Un principio activo con propiedades físicas (fuerzas cohesivas, cristales en forma de aguja) que no favorezcan la fluidez necesaria para la mezcla y compresión podría afectar las operaciones farmacéuticas.	Uniformidad de contenido	Si	Caracterización de propiedades físicas del activo y control lote a lote.	1	3	3	No
<b>Pureza</b>									
Impurezas elementales	Impurezas mayor al límite permitido por	Cambios en el proceso de manufactura del principio activo, variabilidad del proceso.	Pureza	Si	Control según especificación de principio activo.	5	1	5	No
Impurezas de síntesis	Impurezas mayor al límite permitido por	Cambios en el proceso de manufactura del principio activo, variabilidad del proceso.	Pureza	Si	Control según especificación de principio activo.	5	1	5	No
Solventes residuales	Solventes residuales sobre límite permitido	Cambios en el proceso de manufactura del principio activo, variabilidad del proceso.	Pureza	Si	Control según especificación de principio activo.	5	1	5	No
Microbiológicos	Inadecuada carga microbiana afecta	Contaminación durante el proceso de manufactura del principio activo.	Pureza	Si	Control según especificación de principio activo.	5	1	5	No
Solubilidad	Baja solubilidad del activo que afecte el % de disolución del mismo en los comprimidos elaborados	Solubilidad del principio activo en distintos medios (pH) podría afectar el comportamiento del mismo en el organismo.	Disolución	Si	Información proveedor de API y/o preformulación.	5	1	5	No
Contenido de agua	Reacciones de degradación del principio activo	Un alto contenido de agua podría favorecer reacciones de degradación del principio activo.	Contenido de Principio activo; Pureza; Humedad	Si	Control de especificación y release del API			0	
Higroscopicidad	Reacciones de degradación del principio activo	Absorción de humedad por parte del activo durante los procesos productivos podría favorecer reacciones de degradación	Contenido de Principio activo; Pureza; Humedad	No	Información proveedor de API y ensayos de preformulación.	5	5	25	Evaluar higroscopicidad del activo.
Sensibilidad al a temperatura	Reacciones de degradación del principio activo	Degradación del principio activo durante proceso de compresión por temperatura del proceso.	Pureza	Si	Control de pureza durante lotes de desarrollo y validación.	5	3	15	Evaluación durante desarrollo y validación.

## Anexo 2 (cont.)

## AMFE elaborado para Inmunomodulin comprimidos 0,25 mg

Parámetro a evaluar	Potencial modo de fallo	Potencial causa de fallo	Impacto CQA	CPP	Estrategia de control	Valoración de riesgo			Acciones
	¿Qué puede fallar?	¿Cómo puede producirse el fallo?	¿Qué característica crítica del producto afecta?	¿Se controla durante el proceso?	¿Cómo se puede controlar el riesgo?	Impacto (1 - 3 - 5)	Incertidumbre (1 - 3 - 5)	Nivel de riesgo	¿Se debe aplicar alguna acción adicional?
<b>Excipientes</b>									
Compatibilidad excipiente y principio activo	Incompatibilidad con principio activo	Interacción excipiente-API, ej: aminas 1°, 2° o 3° con grupos aldehídos de azúcares reductores o de excipientes, rx de degradación	Pureza	Si	Ensayo de pureza cromatográfica para liberación del producto y estudios de estabilidad	5	5	25	Realizar estudios de estabilidad
Grado de pureza de los excipientes	Incompatibilidad con principio activo	Posibilidad de interacción de impurezas de excipientes con el principio activo (ejemplo trazas metálicas)	Pureza	Si	Control durante estudios de estabilidad. Una vez confirmado el grado requerido controlar mediante certificados de análisis y ensayos locales.	5	5	25	Realizar estudios de estabilidad
Grado de humedad de los excipientes	Aumento de degradación del principio activo y riesgo microbiológico; estabilidad de excipientes	Inadecuado mezclado enter excipientes y API	Uniformidad de contenido	Si	Control en especificación de excipientes críticos	3	5	15	Estudiar durante validación.
Higroscopicidad de los excipientes	Degradación del principio activo	Higroscopicidad de los excipientes puede hacer que aumente la humedad del medio que rodea al activo durante los procesos de manufactura y almacenamiento del producto.	Pureza	Si	Control durante estudios de estabilidad	5	3	15	Estudiar durante estabilidad del producto
Tamaño de partículas de los excipiente	Incapacidad de mezcla con el principio activo o desmezcla	Si los tamaños de partículas de los excipientes son muy distintos a los del principio activo puede favorecer procesos de mezcla inadecuados o la desmezcla posterior.	Pureza	No	Estudio de preformulación				
Características físicas de los excipientes (fluidez, densidad)	Proceso de mezcla y de compresión	Si los excipientes no poseen característica que favorezcan la fluidez y compresibilidad podrían dar problemas durante la mezcla y compresión.	Uniformidad de contenido	Si	Estudio de uniformidad de contenido como ensayo de liberación	5	3	15	Estudiar durante desarrollo
<b>Método de elaboración - Compresión</b>									
Velocidad de compresión	Llenado inadecuado de matriz de punzón	Velocidad muy elevada de la comprimidora y una mezcla con poca fluidez	Uniformidad de contenido	Si	Control durante los ensayos de liberación	3	3	9	Estudiar durante desarrollo y validación del proceso
	Degradación del activo por aumento de temperatura	Velocidad muy elevada podría generar una temperatura que perjudique la estabilidad del principio activo	Pureza	Si	Control durante los ensayos de liberación	3	3	9	Estudiar durante desarrollo y validación del proceso
Fuerza de compresión	Dureza mayor a la deseada - Comprimidos muy duros	Una fuerza de compresión excesiva produciría comprimidos muy duros, los cuales no se desintegrarían correctamente y no liberarían al principio activo	Disolución	Si	Control de disolución	5	5	25	Estudiar por DEE
	Dureza menor a la deseada - Comprimidos rotos	Una fuerza de compresión muy baja produciría comprimidos muy blandos, los cuales se romperían durante las etapas posteriores del proceso y durante su almacenamiento.	Aspecto	Si	Control de aspecto como parte de los controles de proceso y liberación del producto.	3	5	15	Estudiar por DEE
Condiciones ambientales durante compresión	Degradación del principio activo	Temperatura y humedad no adecuadas durante manufactura pueden afectar al principio activo y a la fórmula	Pureza	Si	Control de pureza	3	3	9	Estudiar y especificar condiciones ambientales requeridas
por punzones	Riesgo de contaminación por partículas	Desgaste de punzonería y roce de piezas metálicas puede llevar trazas de contaminantes	Pureza	Si	Detector de metales a la salida de la comprimidora	5	1	5	No

## Anexo 2 (cont.)

### AMFE elaborado para Inmunomodulin comprimidos 0,25 mg

Párametro a evaluar	Potencial modo de fallo <i>¿Qué puede fallar?</i>	Potencial causa de fallo <i>¿Cómo puede producirse el fallo?</i>	Impacto CQA <i>¿Qué característica crítica del producto afecta?</i>	CPP <i>¿Se controla durante el proceso?</i>	Estrategia de control <i>¿Cómo se puede controlar el riesgo?</i>	Valoración de riesgo			Acciones <i>¿Se debe aplicar alguna acción adicional?</i>
						Impacto (1 - 3 - 5)	Incertidumbre (1 - 3 - 5)	Nivel de riesgo	
<b>Método de elaboración - Mezcla</b>									
Tiempo de mezclado	Mala distribución del principio activo en la mezcla	Tiempo de mezclado inadecuado para una completa homogeneidad de la mezcla	Uniformidad de Contenido	Si	Control del atriburo crítico durante liberación del producto	5	5	25	Estudiar por DEE
Velocidad de mezclado	Mala distribución del principio activo en la mezcla	Velocidad de mezclado inadecado para la fluidez resultante de la mezcla de excipientes.	Uniformidad de Contenido	Si	Control del atriburo crítico durante liberación del producto	5	5	25	Estudiar por DEE
Volúmen ocupancia del mezclador	Mala distribución del principio activo en la mezcla	Volúmen de mezcla respecto al volúmen del mezclador inadecuado generando una mezcla poco eficiente	Uniformidad de Contenido	Si	Control del atriburo crítico durante liberación del producto	5	3	15	Estudiar durante desarrollo y validar proceso
Desmezcla	Mala distribución del principio activo en la mezcla	Almacenamiento inadecuado luego de la mezcla y procesos de vibración podrían generar una desmezcla posterior durante el almacenamietno de la mezcla	Uniformidad de Contenido	Si	Control del atriburo crítico durante liberación del producto	5	3	15	Estudiar durante desarrollo y validar proceso
Sobremezclado con lubricantes	Baja disolución y liberación del activo	Un mezclado excesivo con lubricantes hidrófobos como el estearato de magnesio podrían generar una mala disolución del principio activo	Disolución	Si	Control del atriburo crítico durante liberación del producto	5	3	15	Estudiar durante desarrollo y validar proceso
Tamizado previo	Bajo contenido del principio activo	Adherencia del principio activo en los tamices	Contenido	Si	Control del atriburo crítico durante liberación del producto	5	3	15	Estudiar durante desarrollo y validar proceso
Adherencia de principio activo a los equipos	Bajo contenido del principio activo	Adherencia del principio activo en los equipos de mezclado	Contenido	Si	Control del atriburo crítico durante liberación del producto	5	3	15	Estudiar durante desarrollo y validar proceso
Condiciones ambientales durante la mezcla	Degradación del principio activo	Temperatura y humedad no adecuadas durante manufactura pueden afectar al principio activo y a la fórmula	Pureza	Si	Control de pureza	3	3	9	Estudiar y especificar condiciones ambientales requeridas

## Anexo 2 (cont.)

## AMFE elaborado para Inmunomodulin comprimidos 0,25 mg

Parámetro a evaluar	Potencial modo de fallo	Potencial causa de fallo	Impacto CQA	CPP	Estrategia de control	Valoración de riesgo			Acciones
	¿Qué puede fallar?	¿Cómo puede producirse el fallo?	¿Qué característica crítica del producto afecta?	¿Se controla durante el proceso?	¿Cómo se puede controlar el riesgo?	Impacto (1 - 3 - 5)	Incertidumbre (1 - 3 - 5)	Nivel de riesgo	¿Se debe aplicar alguna acción adicional?
<b>Método de elaboración - empaque primario</b>									
Temperatura de sellado del blister	Blisters no herméticos	Temperatura de sellado muy baja generando un sellado deficiente del blister	Hermeticidad	Si	Control de hermeticidad como control de proceso	5	3	15	Validar rangos operativos óptimos y permitidos
	Degradación del principio activo por aumento de temperatura	Temperatura de sellado muy alta generando transferencia de calor al comprimido que favorezca degradación del principio activo	Pureza; Contenido de activo	Si	Control de pureza y Contenido de activo	5	3	15	Validar rangos operativos óptimos y permitidos
Velocidad de blisteado	Degradación del principio activo por aumento de temperatura	Velocidad de sellado muy baja generando un tiempo de contacto elevado entre las placas de calentamiento y el empaque con los comprimidos	Pureza; Contenido de Activo	Si	Control de pureza y Contenido de activo	5	3	15	Validar rangos operativos óptimos y permitidos
	Blisters no herméticos	Velocidad de sellado muy alta puede generar un sellado deficiente de los blistes	Hermeticidad	Si	Control de hermeticidad como control de proceso	5	3	15	Validar rangos operativos óptimos y permitidos
Condiciones ambientales durante empaque primario	Degradación del principio activo	Temperatura y humedad no adecuadas durante manufactura pueden afectar al principio activo y a la fórmula	Pureza	Si	Control de pureza	3	3	9	Estudiar y especificar condiciones ambientales requeridas
Contaminación microbiológica	Contaminación microbiológica de los comprimidos	Contaminación microbiológica de los comprimidos durante manufactura	Ensayos microbiológicos del	Si	Control en liberación	3	3	9	Validación de proceso
<b>Potenciales problemas - Producto baja dosis</b>									
Pérdida de activo durante operaciones	Contenido de principio activo	Poca cantidad de principio activo por lote, lo que pequeñas pérdidas durante el proceso podrían generar un producto que no contenga la cantidad de principio activo requerido para poder generar su acción terapéutica	Contenido	Si	Control en liberación	5	3	15	Estudiar durante lotes de desarrollo
Falta de homogeneidad de la mezcla	Uniformidad de contenido	Al tener una baja cantidad de activo es posible que la mezcla no sea adecuada requiriendo un cambio en los procesos por diferente tecnología o cambio en los excipientes para buscar funciones de carrier de alguno de ellos	Uniformidad de contenido	Si	Control durante etapas de desarrollo	5	3	15	Estudiar durante lotes de desarrollo
Pobre disolución del principio activo	Porcentaje de disolución	Al estar en baja proporción al resto de los excipientes, el principio activo podría no liberarse de ellos o estar impedido para la disolución del mismo en el medio, por lo que podría requerir ensayos de desarrollo adicionales para favorecer estos procesos o	Disolución	Si	Control durante etapas de desarrollo	5	3	15	Estudiar durante lotes de desarrollo

### Anexo 3 - Cálculos intermedios – Diseño de experimentos

**Tabla 1**

*Resultado de suma de cuadrados y efecto por factor e interacción de factores*

Ítem	Factor	Efecto	Suma de Cuadrados
1	A	-19,875	1580,0625
2	B	10,125	410,0625
3	C	-1,125	5,0625
4	D	-4,625	85,5625
5	AB	0,125	0,0625
6	AC	0,375	0,5625
7	AD	-1,125	5,0625
8	BC	0,375	0,5625
9	BD	-2,125	18,0625
10	CD	-1,875	14,0625
11	ABC	-1,125	5,0625
12	ABD	1,375	7,5625
13	ACD	0,125	0,0625
14	BCD	-0,875	3,0625
15	ABCD	-0,875	3,0625

**Tabla 2**

*Tabla de “pooling up” para determinar factores significativos*

Item	Factor o interacción	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Suma de cuadrados medios	Valor F calculado	Valor F de tabla
1	A	1580	1			4,74722535
2	B	410	1			
9	D	85	1	85	16,6707526	
6	BD	18	1			

7	CD	14	1	
13	ABD	7	1	
4	C	5	1	
8	AD	5	1	
12	ABC	5	1	
11	BCD	3	1	
5	ABCD	3	1	
3	AC	0,5625	1	
14	BC	0,5	1	
10	AB	0,0625	1	
15	ACD	0,06	1	
--	<b>Error</b>	<b>61,185</b>	<b>12</b>	<b>5,09875</b>

*Nota.* Previamente se realizaron los cálculos para los factores e interacciones comenzando desde el ítem 15, encontrando que éstos no eran significativos, por tener un valor de F calculado menor al F de tabla. Se prosiguió con los cálculos sumando los factores en orden ascendente, sumando el error y grados de libertad de ellos hasta alcanzar la tabla mostrada, en donde el valor F obtenido es menor al F de tabla con 12 grados de libertad, de manera que los factores A, B y D son significativos.

**Tabla 3**

*Tabla de efectos para los factores significativos A, B y D.*

Factor/ Nivel	Total	Media	Efecto
A <sub>1</sub>	820	102,5	-19,875
A <sub>2</sub>	661	82,625	
D <sub>1</sub>	759	94,875	-4,625
D <sub>2</sub>	722	90,25	
B <sub>1</sub>	700	87,5	10,125
B <sub>2</sub>	781	97,625	