

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



***APLICACIÓN DEL ENFOQUE DE CALIDAD POR DISEÑO (QbD)
EN EL DESARROLLO GALÉNICO DE COMPRIMIDOS
MASTICABLES DE SUBSALICILATO DE BISMUTO***

Tesis presentada a la Universidad de Chile para optar al grado de
Magíster en Ciencias Farmacéuticas área de Especialización
Industria y Memoria para optar al Título de
Químico Farmacéutico por:

***MOISÉS ALEJANDRO
MONTENEGRO CISTERNAS***

Directora de Tesis: Edda Costa Castro

Santiago - Chile

Junio 2020

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Dirección de la Escuela de Graduados de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Magíster y Memoria de Título presentada por el candidato:

MOISÉS ALEJANDRO MONTENEGRO CISTERNAS

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Tesis como requisito para optar al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas, Área de Especialización Industria y Título de Químico Farmacéutico, en el examen público rendido el día 02 de Junio del 2020.

Directora de Tesis:

Edda Costa C.

Co-director de Tesis:

Gianfranco Zunino G.

Comisión Evaluadora de Tesis:

María Teresa Andonaegui A.

Javier Morales M.

Alejandro Bustamante M.

DEDICATORIA

A Dios en primer lugar, por haberme permitido estudiar y desarrollarme en esta hermosa profesión. Por darme guía y orientación divina en cada paso y en cada desafío. Reconozco que sin su ayuda nada de esto sería posible.

A mi madre Sara, quien me dio la vida, me enseñó el evangelio y los valores esenciales. Y a pesar de que ya no se encuentra físicamente conmigo, me entrega su amor, guía y consuelo desde el cielo.

A mi padre Rigoberto, por su preocupación y apoyo incondicional en cada decisión que he tomado, en especial por recordarme constantemente la importancia del estudio y de la formación profesional.

A mis tíos Elizabeth y René, y a mis primos Missury e Israel, quienes han sido mi familia desde temprana edad. Por su cuidado, cariño, preocupación, consejos y en especial por criarme de la mejor manera y por ayudarme a ser quien soy.

A mis suegros, Marcela y Samuel por aconsejarme sabiamente en esta etapa universitaria y por instarme a continuar mi desarrollo profesional.

Finalmente, a mi amada esposa Macarena, quien ha sido mi pilar fundamental durante todos estos años, mi motivación, mi recordatorio constante, mi consuelo en momentos difíciles y mi compañera de logros y alegrías.

Gracias infinitas a todos, Moisés.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a Cristian Herrera, quien fue la persona que guio y orientó la realización de mi proyecto de tesis. Por su amplio conocimiento y experiencia en el área galénica y por su presta disposición a enseñarme y responder todas mis dudas.

A Carolina Méndez, por apoyarme en toda la parte analítica del proyecto, además de aconsejarme desde su experiencia en detalles básicos y buenas prácticas de laboratorio.

A mi directora de tesis, la profesora Edda Costa, por sus consejos, amonestaciones y en especial por ayudarme a darle forma a esta tesis, desde su amplia perspectiva farmacéutica. A mi codirector de tesis Gianfranco Zunino, por dirigir la realización del proyecto, y por aportarme mayor conocimiento e inducción hacia el mundo laboral y a la aplicación práctica de la profesión.

Al Laboratorio Maver S.A., por darme la oportunidad de realizar el proyecto, además de los recursos e infraestructura necesarios. También a todos los compañeros y personal del laboratorio, por sus enseñanzas y trabajo en equipo.

A la Universidad de Chile y a todos mis profesores, por entregarme el conocimiento y herramientas necesarias. Y finalmente, a todos mis compañeros y amigos, por su compañía y apoyo en las extensas horas de estudio.

ÍNDICE

RESUMEN	12
INTRODUCCIÓN	13
MARCO TEÓRICO.....	17
OBJETIVOS	43
METODOLOGÍA.....	44
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	50
CONCLUSIONES.....	106
REFERENCIAS.....	108
ANEXOS	111

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1: Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP).	51
TABLA 2: Atributos críticos de calidad (CQA) para el producto.	54
TABLA 3: Escala de severidad para determinar los atributos críticos de calidad.....	55
TABLA 4: Descripción de la fórmula cualitativa del producto referente.....	59
TABLA 5: Determinación de componentes relevantes de formulación (RFC), mediante una matriz de ponderación de criticidad (MPC).....	61
TABLA 6: Escala de relevancia individual para determinar los RFC.	61
TABLA 7: Escala de relevancia total para determinar los RFC.	62
TABLA 8: Composición cuali-cuantitativa de la formulación preliminar.	63
TABLA 9: Descripción y evaluación de riesgos para la determinación de los CMA.	67
TABLA 10: Escala de probabilidad para determinar los CMA	68
TABLA 11: Escala de severidad para determinar los CMA.	68
TABLA 12: Escala de detectabilidad para determinar los CMA.....	68
TABLA 13: Escala de aceptación de riesgos posterior a la determinación de los CMA.	69
TABLA 14: Factores y niveles del diseño de experimentos.	70
TABLA 15: Orden estándar de los experimentos.	71
TABLA 16: Orden aleatorizado de los experimentos.....	71
TABLA 17: Resumen resultados DoE.	72
TABLA 18: Resumen resultados caracterización reológica mezcla con Mannogem.	86
TABLA 19: Resumen resultados caracterización reológica mezcla con Parteck.....	86

TABLA 20: Evaluación de costos de la formula cuali-cuantitativa óptima por comprimido.....	88
TABLA 21: Evaluación de costos por presentación venta.....	88
TABLA 22: Determinación de las etapas relevantes del proceso de fabricación (RPS), mediante una MPC.....	89
TABLA 23: Escala de relevancia individual para determinar los RPS.....	89
TABLA 24: Escala de relevancia total para determinar los RPS.....	90
TABLA 25: Descripción y evaluación de riesgos para la determinación de los CPP.....	92
TABLA 26: Escala de probabilidad para determinar los CPP.....	93
TABLA 27: Escala de severidad para determinar los CPP.....	93
TABLA 28: Escala de detectabilidad para determinar los CPP.....	93
TABLA 29: Escala de aceptación de riesgos posterior a la determinación de los CPP.	94
TABLA 30: Resumen resultados determinación TOM.....	97
TABLA 31: Resumen resultados fuerza de compresión V/S CQA.....	99
TABLA 32: Fórmula cuali-cuantitativa optimizada para los comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto.....	103
TABLA 33: Espacio de diseño del producto para un lote de tamaño piloto.....	104
TABLA 34: Especificaciones de producto terminado y resultados del lote de parametrización.....	105

FIGURA 1: Estructura química subsalicilato de bismuto.....	30
FIGURA 2: Diagrama de flujo para el procedimiento de fabricación de PF00.	64
FIGURA 3: Diagrama de Pareto para la dureza considerando todos los factores. ...	73
FIGURA 4: ANOVA para la dureza considerando todos los factores.....	74
FIGURA 5: Diagrama de Pareto para la dureza considerando 2 factores.	75
FIGURA 6: ANOVA para la dureza considerando 2 factores.....	75
FIGURA 7: Gráfica de efectos principales para la dureza considerando 2 factores.	76
FIGURA 8: Gráfica de interacciones principales para la dureza considerando 2 factores.	77
FIGURA 9: Ecuación del modelo para el CQA de dureza.....	78
FIGURA 10: Gráfica de efectos principales para la desintegración considerando todos los factores.....	78
FIGURA 11: Diagrama de Pareto para la desintegración considerando todos los factores.	79
FIGURA 12: Diagrama de Pareto para la friabilidad considerando todos los factores.	80
FIGURA 13: Diagrama de Pareto para la friabilidad considerando 2 factores.	81
FIGURA 14: ANOVA para la friabilidad considerando 2 factores.....	81
FIGURA 15: Gráfica de efectos principales para friabilidad considerando 2 factores.	82
FIGURA 16: Gráfica de interacciones para la friabilidad considerando 2 factores....	83
FIGURA 17: Ecuación del modelo para el CQA de friabilidad.	83
FIGURA 18: Histograma de PSD para mezcla con Mannogem.....	84
FIGURA 19: Histograma de PSD para mezcla con Parateck.....	85

FIGURA 20: Diagrama de flujo para el procedimiento de fabricación del lote de parametrización.....	95
FIGURA 21: Curva de mezclado del lote de parametrización.....	97
FIGURA 22: Curva de fuerza de compresión versus dureza.	100
FIGURA 23: Curva de fuerza de compresión versus friabilidad.....	100
FIGURA 24: Curva de fuerza de compresión versus desintegración.....	101

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **QbD:** Calidad por Diseño / Calidad desde el Diseño.
- **DoE:** Diseño de Experimentos.
- **ISO:** Organización Internacional de Normalización.
- **QbT:** Calidad por Ensayos.
- **FDA:** Administración federal de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU.
- **ANAMED:** Agencia Nacional de Medicamentos.
- **ISP:** Instituto de Salud Pública.
- **OTC:** Medicamentos de venta directa.
- **PQbD:** Calidad Farmacéutica por Diseño.
- **ICH:** Consejo Internacional de Armonización.
- **ISPE:** Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica.
- **QTPP:** Perfil de Calidad del Producto Objetivo.
- **CQA:** Atributos Críticos de Calidad.
- **CMA:** Atributos Críticos de Materiales.
- **CPP:** Parámetros Críticos del Proceso.
- **DS:** Espacio de Diseño.
- **API:** Ingrediente Farmacéutico Activo.
- **FMECA:** Análisis de Modo de Fallas, Efectos y Criticidad.
- **DCI:** Denominación Común Internacional.
- **IUPAC:** Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.
- **USP:** Farmacopea de los EE. UU.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.

- **MPC:** Matriz de Ponderación de Criticidad.
- **RFC:** Componentes Relevantes de la Formulación.
- **PF:** Prueba de Formulación.
- **NPR:** Número de Prioridad de Riesgos.
- **RPS:** Etapas Relevantes del Proceso.
- **TOM:** Tiempo Óptimo de Mezclado.
- **SL:** Sublote.
- **UDC:** Uniformidad de contenido.
- **HOPE:** Manual de Excipientes Farmacéuticos.
- **ADI:** Ingesta Diaria Aceptable.
- **VAL:** Valoración.
- **ESP:** Espesor.
- **FRIAB:** Friabilidad.
- **DES:** Desintegración.
- **HUM:** Humedad.
- **c.s.p:** Cantidad suficiente para / componente de ajuste.
- **P:** Probabilidad.
- **S:** Severidad.
- **D:** Detectabilidad.
- **COA:** Certificado de Análisis.
- **MP:** Materia Prima.
- **PSD:** Distribución del Tamaño de Partículas.
- **RSD:** Desviación Estándar Relativa / Coeficiente de variación.
- **HPLC:** Cromatografía Líquida de Alta Eficacia.

RESUMEN

Muchos medicamentos desarrollados en laboratorios farmacéuticos chilenos presentan complicaciones durante su comercialización. Una comprensión deficiente del producto o del proceso de fabricación obliga a los laboratorios a actualizar permanentemente la información presentada para obtener autorización sanitaria, lo que se traduce en costosas inversiones de recursos, tiempo y esfuerzos, tanto para la empresa como para la entidad regulatoria.

De acuerdo con estos antecedentes, es que se optó por desarrollar uno de los proyectos del Laboratorio Maver mediante la aplicación de calidad por diseño (QbD), con la finalidad de comprender y justificar científicamente la calidad del producto.

Para llevar a cabo este objetivo, primeramente, se determinó el perfil esperado del producto y sus atributos críticos de calidad. Luego, se estableció una formulación preliminar, utilizando como modelo un producto de referencia, y como fundamento el conocimiento previo. Finalmente, se utilizaron herramientas de gestión, tales como los análisis de riesgos y el diseño de experimentos (DoE), las cuales permiten comprender, optimizar y controlar tanto la formulación, las materias primas y el proceso de fabricación del producto desde su etapa de desarrollo, relacionando además la influencia de estas características sobre los atributos críticos de calidad.

Los comprimidos masticables obtenidos cumplieron con el perfil objetivo propuesto, destacando una sensación en la boca agradable, una baja friabilidad y un costo de formulación apropiado. Además, se generó toda la información histórica necesaria para evaluar, controlar y resolver inconvenientes técnicos u oportunidades de mejora que pudiesen presentarse durante el ciclo de vida del producto.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la industria farmacéutica enfrenta desafíos tanto en la fabricación de productos químicos, biológicos, dispositivos médicos, así como también de productos cosméticos. Con el crecimiento de la industria, las legislaciones de cada región se han vuelto cada vez más complejas y han recalcado la necesidad de que los profesionales reguladores comprendan y resuelvan problemas críticos de calidad en los laboratorios farmacéuticos de todo el mundo.¹

En sus inicios, la calidad se limitaba a la inspección del producto; sin embargo, fue complementada con el concepto de control de calidad sistemático y estadístico, consolidado como “Control Total de Calidad” (TQC). Esto permitió una novedosa definición del aseguramiento de la calidad, en donde la documentación constituye un aspecto estructural. Igualmente, surgieron estándares internacionales como las normas ISO (Organización Internacional de Normalización) 9000 (ISO, 2000, 2005, 2008), 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 los sistemas. Sobre esta base y los aportes de Edward Deming, surgió el concepto de “Gestión Total de Calidad” (TQM) buscando satisfacer al consumidor por medio de la mejora continua.²

En el año 1992, el Dr. Joseph M. Juran, reconocido consultor y experto en gestión de calidad, postuló que la calidad en un producto debería diseñarse, y que la mayoría de las crisis y problemas de calidad se relacionan con la forma en que se diseñó el producto en primer lugar.³

En base a este postulado y a las necesidades que surgieron tras la aplicación de TQM, surge el concepto de Calidad por Diseño o Calidad desde el diseño (QbD), cuyo fundamento es la gestión del conocimiento y la gestión del riesgo.

Para comprender de mejor manera el concepto de QbD, se compara el diseñador de un medicamento y de su proceso de fabricación a un golfista, cuyo objetivo al que debe direccionar los golpes se encuentra a una distancia considerable. En adición, los hoyos a los que apunta son bastante pequeños y difíciles de ubicar en el campo. El golfista no entiende el efecto del viento, del ángulo, de la fuerza del golpe sobre las bolas, ni ha seleccionado su palo según las características óptimas para dar fuerza y precisión al disparo. Lo único que hace es, tras una ronda de golpes, acercarse al área de impacto y observar cuántas veces se aproximó al pequeño objetivo en una forma casi aleatoria. Intenta perfeccionar su procedimiento al repetir constantemente los golpes. Es así es como el golfista trabaja bajo un enfoque de Calidad por Ensayos (QbT). Dado lo anterior, cansado de fallar, se empeña en incrementar su tasa de éxito a través de QbD, ubicando en un mapa del campo la localización de los blancos (las necesidades del cliente) y las dimensiones del pasto, es decir hasta dónde es aceptable que fluctúe la llegada de las bolas sin que se malgaste el golpe. Igualmente, adquiere algunos libros sobre golf, estudia los reglamentos y empieza a analizarlo que ha estado haciendo hasta el momento.

A diferencia del desarrollo tradicional de productos basado en QbT, QbD busca disminuir la rigidez y la dependencia en las especificaciones que evalúan el desempeño de un producto a través de sus datos históricos. Esto facilita la identificación de los parámetros críticos del proceso y sus límites de control en la etapa de desarrollo y contribuye a diseñar un producto que cumpla consistentemente con los atributos críticos de calidad previamente determinados. Además, al predecir eficientemente el impacto de las variables del proceso en las especificaciones del producto, es posible realizar un mejor aseguramiento de la calidad del medicamento.²

Desafortunadamente, existe mucha confusión por parte de la industria farmacéutica en cuanto a la interpretación y utilización de QbD. Cuando esta herramienta es planificada e implementada de manera adecuada, se convierte en una de las estrategias de gestión de calidad más poderosas disponibles. En un taller de Washington D.C, se discutieron los resultados de dos clientes que adoptaron QbD en el desarrollo de nuevas moléculas. La primera compañía acortó más de 3 años su tiempo para lograr la comercialización, redujo sus costos en un 8%, e incrementó su tasa de éxito en un 85%. La segunda empresa ahorro 1 año de tiempo, redujo costos en un 3% y alcanzó un 32% más en su tasa de éxito.⁴

Es por esto, que la Administración Federal de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) alienta los enfoques basados en el riesgo y la adopción de principios de QbD en el desarrollo, fabricación y regulación de productos farmacéuticos.

El énfasis de la FDA en QbD comenzó con el reconocimiento de que el aumento de las pruebas no necesariamente mejora la calidad del producto. La calidad debe integrarse en el producto.³

En Chile, el Departamento de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del Instituto de Salud Pública (ISP) emitió en el año 2013 una resolución exenta (N°1133), donde se indica que, con la finalidad de adquirir la condición de bioequivalencia de un producto, se acepta que el titular presente una validación prospectiva del proceso productivo con al menos un lote de fabricación de tamaño industrial, siempre y cuando se cumpla con la condición de un “desarrollo de formulación controlado”. Este último punto no fue descrito claramente dentro de los requisitos del formulario de presentación de resultados: F-VPP 01. Sin embargo, con la reciente actualización a su versión N°5, se aclara la necesidad de incluir aspectos relevantes de gestión de riesgo y conocimiento asociados al producto y proceso de fabricación, lo cual corresponde al fundamento de QbD y es denominado localmente como “desarrollo controlado”. Por lo tanto, la calidad desde el diseño ha llegado a nuestro país como un requisito para el registro de productos bioequivalentes y claramente irá tomando mayor protagonismo y exigencia dentro de los próximos años, haciéndose necesaria su correcta comprensión e implementación en los laboratorios farmacéuticos.

MARCO TEÓRICO

1. Formulación general del proyecto

En la actualidad, el Laboratorio Maver tiene una participación relevante en el mercado farmacéutico nacional, destacando tanto en productos de cuidado personal, tanto como en medicamentos de venta directa (OTC).⁵

Uno de los medicamentos OTC que comercializa el laboratorio es una suspensión oral, cuyo principio activo es el subsalicilato de bismuto. Este medicamento es fabricado y comercializado solo por dos laboratorios en Chile, presentando una baja competencia en el mercado nacional. En Estados Unidos es utilizado masivamente desde hace más de 100 años, por lo que su eficacia y seguridad son ya conocidas. Además, es usado frecuentemente tanto por niños, así como por adultos y adultos mayores, ya que cuenta con propiedades farmacológicas que contrarrestan condiciones médicas que afectan diariamente a la población general, tales como diarrea, acidez, y malestar estomacal.⁶

Debido a lo anterior, es que se busca continuar con la misma línea de productos, mediante el desarrollo otras formas farmacéuticas para el principio activo (en este caso, comprimidos masticables), con la finalidad de abarcar una mayor variedad de condiciones y necesidades de los clientes, además de destacar y promocionar la marca en nuestro país.

Para ello, se decide utilizar este proyecto como prototipo para aplicar el enfoque de Calidad por Diseño, ya que otros comprimidos masticables producidos en el laboratorio han presentado dificultades durante el proceso de fabricación, así como en el cumplimiento de las especificaciones de producto terminado (EPT). Además, la mayoría de los productos de referencia son antiguos, siendo posible, mediante nuevos avances y tecnologías la optimización tanto de las formulaciones como de los métodos de manufactura ya existentes.

2. Calidad por Diseño (*Quality by Design, QbD*)^{3, 7}

2.1. Generalidades

QbD es un enfoque sistemático para el desarrollo, que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza la comprensión del producto y del proceso, basado en la ciencia sólida y la gestión de riesgos de calidad.⁸

A lo largo de los años, la calidad farmacéutica por diseño (PQbD) ha evolucionado con la emisión de guías de calidad, tales como ICH (Consejo Internacional de Armonización) Q8 (R2) (Desarrollo Farmacéutico), ICH Q9 (Calidad de Gestión de Riesgos), ICH Q10 (Sistema de Calidad Farmacéutica), ICH Q8, Q9 y Q10 Preguntas y respuestas, ICH Q8 / Q9 / Q10 Puntos a considerar, ICH Q11 (Desarrollo y fabricación de sustancias farmacéuticas) e ICH Q12 (Gestión del ciclo de vida de productos farmacéuticos). Estos documentos proporcionan instrucciones de alto nivel con respecto al alcance y la definición de QbD tal como se aplica a la industria farmacéutica. Sin embargo, muchos detalles de

implementación no se discuten en estas guías, existiendo una confusión entre los científicos de la industria, académicos y reguladores a pesar de las recientes publicaciones. Debido a lo anterior, es que se han creado diferentes documentos de ayuda, tales como la guía “*Product Realization Using Quality by Design (QbD)*” de la Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE), la cual describe los objetivos de PQbD, detallando sus conceptos y elementos, y explicando las herramientas y estudios de implementación.

Algunas herramientas de diseño que podrían utilizarse en un enfoque de QbD son el conocimiento previo, la evaluación de riesgos, modelos mecanicistas, diseño de experimentos (DoE) y análisis de datos, y tecnología analítica de procesos (PAT)³. Los principios de QbD, cuando son implementados en la industria farmacéutica de manera adecuada, conducen a un desarrollo exitoso del producto, a una pronta aprobación regulatoria, a reducir la carga de validación exhaustiva y reducen significativamente los cambios post aprobatorios.⁹

2.2. Objetivos de Calidad Farmacéutica por Diseño

- Lograr especificaciones de calidad del producto significativas y basadas en el rendimiento clínico.
- Aumentar la capacidad del proceso y reducir la variabilidad y los defectos del producto al mejorar el diseño, la comprensión y el control del producto y del proceso.
- Aumentar el desarrollo de productos y la eficiencia de fabricación.
- Mejorar el análisis de causa raíz y la gestión de cambios posterior a la aprobación.

2.3. Elementos de Calidad Farmacéutica por Diseño

Los principales componentes que conforman el sistema de Calidad por Diseño son:

- Un perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTPP) que identifica los atributos críticos de calidad (CQA) del medicamento.
- Diseño y comprensión del producto, incluida la identificación de atributos críticos de materiales (CMA).
- Diseño y comprensión del proceso, incluida la identificación de parámetros críticos del proceso (CPP) y una comprensión exhaustiva de los principios de escalamiento, vinculando los CMA y los CPP con los CQA para determinar el Espacio de Diseño (DS).
- Una estrategia de control que incluye especificaciones para el (los) API (s) (Ingrediente Farmacéutico Activo), excipiente (s) y producto farmacéutico, así como controles para cada paso del proceso de fabricación.
- Capacidad de proceso y mejora continua.

A continuación, se detallan los elementos que se utilizarán durante la realización del proyecto, basado en las necesidades y características de la empresa.

- Perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTPP) y atributos críticos de calidad (CQA)

QTPP es un resumen prospectivo de las características de calidad que se pretenden alcanzar para garantizar el desempeño del perfil del producto, teniendo en cuenta la seguridad y la eficacia del medicamento. QTPP forma la base del diseño para el desarrollo del producto. Algunas características que podrían incluirse dentro del QTPP son: uso previsto en un entorno clínico, vía de administración, forma de dosificación y sistema (s) de entrega, potencia de dosis, sistema de cierre y criterios de calidad del API (por ejemplo, esterilidad, pureza, estabilidad y liberación del fármaco) apropiados para el producto destinado a ser comercializado.

Un CQA es una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica de un material de salida, incluido un producto farmacéutico terminado que debe estar dentro de un límite, rango o distribución apropiados para garantizar la calidad deseada del producto. Los atributos de calidad de un medicamento pueden incluir identidad, ensayo, uniformidad de contenido, productos de degradación, solventes residuales, liberación o disolución del medicamento, contenido de humedad, límites microbianos y atributos físicos como color, forma, tamaño, olor, y friabilidad. Estos atributos pueden ser críticos o no críticos. La criticidad de un atributo se basa principalmente en la severidad de daño al paciente si el producto cae fuera de los rangos aceptables para ese atributo. La probabilidad de ocurrencia, detección o control no impactan la criticidad del atributo.

Parece obvio que un nuevo producto debe definirse adecuadamente antes de comenzar cualquier trabajo de desarrollo. Sin embargo, a lo largo de los años, a menudo se subestima el valor de predefinir las características objetivo del medicamento. En consecuencia, la falta de un QTPP bien definido ha resultado en pérdida de tiempo y recursos valiosos.

- Diseño y comprensión del producto

El diseño del producto determina si este es capaz de satisfacer las necesidades de los pacientes, lo que se confirma con estudios clínicos. El diseño del producto también determina si este es capaz de mantener su rendimiento durante el periodo de vida útil, lo que se confirma con estudios de estabilidad.

El objetivo clave de este elemento es desarrollar un producto robusto que pueda ofrecer el QTPP deseado durante la vida útil del mismo. Los elementos clave del diseño y la comprensión del producto incluyen lo siguiente:

- Caracterización física, química y biológica de las sustancias farmacológicas.
- Identificación y selección del tipo y cantidad de excipientes, y conocimiento de la variabilidad intrínseca de estos.
- Interacciones de drogas y excipientes.
- Optimización de la formulación e identificación de CMA de excipientes y sustancias farmacológicas.

Un CMA es una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica de un material de entrada que debe estar dentro de un límite, rango o distribución apropiados para garantizar la calidad deseada de esa sustancia farmacológica, excipiente o material en proceso. La sustancia farmacológica, los excipientes y los materiales en proceso pueden tener muchos CMA.

Dado que hay muchos atributos de la sustancia farmacológica y excipientes que podrían afectar los CQA del producto, no es realista que un científico de formulación investigue todos los atributos materiales identificados durante los estudios de optimización de la formulación. Por lo tanto, una evaluación de riesgos sería valiosa para priorizar qué atributos materiales justifican un mayor estudio. La evaluación debe aprovechar el conocimiento científico común y la experiencia del formulador. Un atributo de material es crítico cuando un cambio realista en ese atributo puede tener un impacto significativo en la calidad del material de salida.

- Diseño y comprensión del proceso

Un proceso generalmente se considera bien entendido cuando todas las fuentes críticas de variabilidad son identificadas y explicadas, cuando la variabilidad es manejada por el proceso y cuando los atributos de calidad del producto pueden predecirse de manera precisa y confiable.

Un proceso de fabricación farmacéutica generalmente consiste en una serie de operaciones unitarias, tales como mezcla, molienda, granulación, secado, compresión y recubrimiento.

Los parámetros del proceso corresponden a parámetros operativos de entrada (por ejemplo, velocidad y caudal) o a variables de estado del proceso (por ejemplo, temperatura y presión) de una etapa del proceso u operación unitaria. Un parámetro de proceso es crítico (CPP) cuando su variabilidad tiene un impacto en un atributo crítico de calidad y, por lo tanto, debe monitorearse o controlarse para garantizar que por medio del proceso se obtenga la calidad deseada. Según esta definición, el estado de un proceso depende de sus CPP y de los CMA de los materiales de entrada.

- Pasos para establecer la comprensión del producto y del proceso

Existen algunas acciones en común que pueden ser realizadas con la finalidad de diseñar y comprender tanto el producto como el proceso de fabricación, tales como:

- Identifique todos los posibles atributos de materiales / parámetros del proceso conocidos que podrían afectar el rendimiento del proceso.
- Utilice la evaluación de riesgos y el conocimiento científico para identificar atributos/ parámetros potencialmente de alto riesgo.
- Establecer niveles o rangos de estos atributos / parámetros potencialmente de alto riesgo
- Diseñe y realice experimentos, utilizando DoE cuando sea apropiado.

- Analice los datos experimentales y, cuando sea posible, determine la escalabilidad y aplique modelos de primer principio para determinar si un parámetro del proceso es crítico. Enlace los CMA y los CPP a los CQA cuando sea posible.
 - Desarrollar una estrategia de control. Para atributos / parámetros críticos, se deben definir rangos aceptables. Para atributos / parámetros no críticos, el rango aceptable es el rango investigado. Cuando hay más de un excipiente involucrado, estos rangos aceptables definidos pueden denominarse espacio de diseño de formulación. Cuando hay más de un parámetro de proceso o atributo de material involucrado, estos rangos aceptables definidos pueden denominarse espacio de diseño de proceso.
- Espacio de Diseño (DS)

ICH Q8 (R2) define el espacio de diseño como la combinación e interacción multidimensional de variables de entrada (por ejemplo, atributos de material) y parámetros de proceso que han demostrado que aseguran la calidad del producto. Los movimientos de parámetros que ocurren dentro del espacio de diseño no están sujetos a notificación regulatoria. Sin embargo, movimientos fuera del espacio de diseño se consideran modificaciones y normalmente iniciarían un proceso de modificación regulatoria post aprobatorio. El solicitante propone un espacio de diseño y está sujeto a evaluación y aprobación reglamentaria. Por lo tanto, el espacio de diseño es el resultado directo del análisis de los datos del DoE o de modelos validados tales como los modelos de primer principio.

El espacio de diseño puede depender de la escala y del equipo. Por lo tanto, el espacio de diseño determinado a escala de laboratorio puede necesitar ser justificado para su uso a escala comercial. Los enfoques para la justificación pueden incluir consideraciones geométricas, consideraciones cinemáticas, transferencia de calor y masa, o números adimensionales, así como la verificación continua durante la fabricación comercial.

- Herramientas de diseño

En un enfoque QbD, para diseñar un producto farmacéutico de calidad, lo que es primordial no es la cantidad de estudios de optimización realizados, sino la relevancia de los estudios y la utilidad del conocimiento adquirido. Por ejemplo, QbD no es sinónimo de diseño de experimentos (DoE), pero este último podría ser un componente importante de QbD. A continuación, se describen las herramientas de diseño que serán utilizadas para el desarrollo del proyecto:

- Conocimiento previo

Aunque aún no se define oficialmente, el término "conocimiento previo" se ha utilizado ampliamente en talleres, seminarios y presentaciones.

El "conocimiento" puede definirse como una familiaridad con alguien o algo, que puede incluir información, hechos, descripciones y/o habilidades adquiridas a través de la experiencia o la educación. La palabra "previo" en el término "conocimiento previo" no solo significa "anterior", sino que también se asocia con la propiedad y la confidencialidad, que no están disponibles para el público. Por lo tanto,

en el marco de QbD, el conocimiento previo solo puede obtenerse a través de la experiencia, no de la educación.

El conocimiento previo puede ser la información de propiedad, la comprensión o la habilidad que los solicitantes adquieren a través de estudios previos.

- Evaluación de riesgos

La guía de gestión de riesgos de calidad de la ICH (ICH Q9) indica que "la fabricación y el uso de un producto farmacéutico, incluidos sus componentes, necesariamente conllevan cierto grado de riesgo.

El propósito de la evaluación de riesgos antes de realizar los estudios de desarrollo es identificar los potenciales riesgos de formulación y de variables de proceso que podrían afectar la calidad del medicamento. Ayuda a priorizar qué estudios deben realizarse y, a menudo, se debe a la falta de conocimiento o incertidumbre. Los resultados del estudio determinan qué variables son críticas y cuáles no, lo que facilita el establecimiento de una estrategia de control. El objetivo final de la evaluación de riesgos es identificar las variables que se investigarán experimentalmente. ICH Q9 proporciona una lista no exhaustiva de herramientas comunes de evaluación de riesgos:

- Métodos básicos de facilitación de la gestión de riesgos (diagramas de flujo, hojas de verificación, etc.).
- Análisis del árbol de fallas.
- Clasificación o matriz de riesgos y filtrado.
- Análisis preliminar de peligros (PHA).
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP).
- Análisis de Modo de Fallas y Efectos (FMEA).
- Análisis de Modo de Fallas, Efectos y Criticidad (FMECA).
- Análisis de operabilidad y peligros (HAZOP).
- Herramientas estadísticas de apoyo.

Puede ser apropiado adaptar estas herramientas para su uso en áreas específicas relacionadas con la sustancia farmacológica y la calidad del producto farmacéutico.

- Diseño de experimentos (DoE) y análisis de datos ¹⁰

DoE es una excelente herramienta que permite a los científicos farmacéuticos manipular sistemáticamente los factores involucrados, de acuerdo con un diseño previamente especificado. Se diseñan una serie de pruebas estructuradas en las que se realizan cambios planificados en las variables de entrada de un proceso o sistema. Luego se evalúan los efectos de estos cambios en una salida predefinida. La fortaleza de un DoE sobre el enfoque tradicional univariante de los estudios de desarrollo

es la capacidad de descubrir adecuadamente cómo los factores afectan en conjunto las respuestas de salida. DoE también nos permite cuantificar los términos de interacción de las variables y es importante como una manera formal de maximizar la información obtenida y minimizar los recursos necesarios.

Cuando se aplica un DoE al desarrollo de la formulación o del proceso, las variables de entrada incluirán los atributos de materiales, materias primas o excipientes (por ejemplo, el tamaño de partícula) y los parámetros de proceso (por ejemplo, fuerza de compresión), mientras que las variables de salida corresponderán a los atributos críticos de calidad de materiales, de proceso, o producto farmacológico final (por ejemplo, uniformidad de mezcla, distribución del tamaño de partícula del granulado, valoración, uniformidad de contenido). Además, un DoE puede ayudar a identificar condiciones óptimas, los CMA, CPP y, en última instancia, el espacio de diseño. Los científicos de la FDA han demostrado el uso de DoE en el diseño de productos y procesos en publicaciones recientes.

3. Características del principio activo ^{11, 12, 13}

3.1. Propiedades generales

- *Nombre DCI:* Subsalicilato de bismuto.
- *Nombre IUPAC:* 2-hidroxi-2H,4H-benzo[d]1,3-dioxa-2-bismaciclohexano-4-ona.
- *Estructura química:*

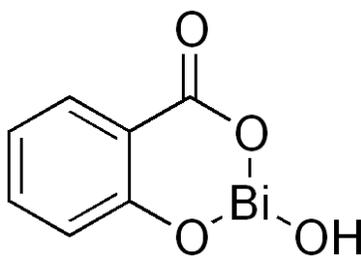


FIGURA 1: Estructura química subsalicilato de bismuto.

- *Indicaciones:*
Náuseas, acidez estomacal, indigestión, malestar estomacal, diarrea y otras molestias temporales del estómago y el tracto gastrointestinal.
- *Formas farmacéuticas y dosificación:*
 - Comprimidos: 262 mg.
 - Comprimidos masticables: 262 (concentración regular) o 525 mg (concentración extra).
 - Suspensión oral: 262 mg / 15 mL o 525 mg / 15 mL.

- *Productos de referencia:*

- Peptobismol ® (P&G).
- Bisbacter (Laboratorios Abbott).

- *Posología:*

En general, de acuerdo a como se requiera, o Por Razón Necesaria (PRN), no superando 8 dosis diarias de concentración regular o 4 dosis de concentración extra. En niños menores de 12 años considerar uso de dosis inferiores.

- *Efectos adversos:*

Frecuentes: oscurecimiento inocuo temporal de lengua y/o heces, endurecimiento fecal en niños y en pacientes debilitados. Poco frecuentes: náuseas y vómitos.

- *Contraindicaciones:*

- Hipersensibilidad al bismuto, aspirina u otros salicilatos.
- Diarrea infecciosa, fiebre alta, enfermedad de Von Willebrand, hemorragia, úlcera o sangrado gastrointestinal con heces negras o con sangre, hemofilia.
- En pacientes pediátricos, varicela o gripe (riesgo de síndrome de Reye); Los cambios en el comportamiento con náuseas y vómitos pueden ser signos tempranos del síndrome de Reye.
- Embarazo (categoría C, y D en el tercer trimestre).
- Lactancia, los salicilatos ingresan a la leche materna (usar con precaución).

3.2. Propiedades farmacológicas

Mecanismo de acción contra la acidez y las úlceras:

El bismuto generado a partir de la reacción estomacal tiene propiedades antiácidas débiles. El subsalicilato de bismuto como tal ejerce un efecto local sobre la mucosa gástrica, recubriéndola y protegiéndola de los efectos corrosivos del ácido y la pepsina. Además, tiene propiedades antimicrobianas locales y es eficaz contra la bacteria *Helicobacter Pylori*, considerándose que tiene un papel importante en la úlcera gástrica recurrente.

Mecanismo de acción contra la indigestión y malestar estomacal:

El salicilato producido inhibe la síntesis de prostaglandinas responsables de la inflamación intestinal y de la hipermotilidad.

Mecanismo de acción contra la diarrea:

El salicilato generado inhibe la prostaglandina intestinal y la secreción de ion cloruro, lo que lleva a una reducción de la frecuencia y acuosidad de las deposiciones. Además, el subsalicilato de bismuto como tal se une a las toxinas producidas por la bacteria *Escherichia coli*. Tanto el subsalicilato de bismuto como los productos derivados de la reacción intestinal, (oxicloruro de bismuto e hidróxido de bismuto), tienen acción bactericida.

4. Características de los comprimidos masticables

4.1. Generalidades ¹⁴

Los comprimidos masticables son una forma farmacéutica que debe romperse y masticarse entre los dientes antes de ser ingerida. Están destinados para ser administrados en niños o adultos que tienen dificultades para tragar. La dificultad para tragar (disfagia) es común entre todos los grupos de edad, especialmente en pacientes geriátricos, pediátricos y pacientes que tienen acceso limitado al agua potable, por lo que el comprimido debe tener la capacidad de ser masticado e ingerido con poca o sin agua. Están destinados a desintegrarse suavemente en la boca a un ritmo moderado con o sin masticación, tienen una textura suave tras la desintegración, un sabor agradable y no dejan un gusto amargo ni desagradable. Este tipo de forma farmacéutica se emplea a menudo cuando el ingrediente activo está destinado a actuar de forma localizada en lugar de sistémicamente.

Para lograr un desarrollo exitoso se deben seleccionar cuidadosamente los componentes de la formulación, con la finalidad de fabricar una forma de dosificación robusta. Se deben elegir excipientes apropiados y que cumplan una función específica en el comprimido, como por ejemplo funciones de desintegración o lubricación, las cuales pueden ser críticas para lograr un rendimiento de fabricación aceptable. Los edulcorantes tanto naturales como sintéticos son un tipo de excipiente comúnmente utilizado en formulaciones de comprimidos masticables, que cumplen la función de enmascarar los sabores desagradables y facilitar la dosificación pediátrica.

Al masticar los comprimidos, estos se descomponen en la boca y liberan sus ingredientes en ese mismo proceso, por lo que no requieren la misma capacidad desintegrante que un comprimido convencional. El manitol es un excipiente ampliamente utilizado en comprimidos masticables debido a su naturaleza no higroscópica, en especial cuando el o los principios activos contenidos son sensibles a la humedad.

4.2. Ventajas de los comprimidos masticables

- Mayor biodisponibilidad al acelerar el proceso de desintegración por medio de la masticación (liberación más rápida del activo).
- Mayor aceptación del paciente (especialmente pediátrica) a través del sabor agradable que presentan.
- Conveniencia del paciente, ya que no necesitan agua para ser tragados.
- Es posible usarlos como sustituto de las formas de dosificación líquidas donde se necesita un inicio de acción rápido.
- Distinción del producto a través del marketing prospectivo.

4.3. Desventajas de los comprimidos masticables

- Algunas formulaciones contienen sorbitol, el cual puede causar diarrea y flatulencia.
- Los agentes saborizantes presentes pueden causar ulceraciones en la cavidad oral.
- La masticación prolongada produce dolor en los músculos faciales.
- Son de naturaleza higroscópica, por lo que deben mantenerse en un lugar seco.
- Algunas formulaciones pueden presentar efervescencia.
- Dado que tienen una resistencia mecánica insuficiente, se requiere un manejo cuidadoso.
- Requieren un embalaje adecuado para conservar la seguridad y estabilidad del principio activo.

4.4. Factores de la formulación

Los principales factores involucrados en la formulación de comprimidos masticables son flujo, lubricación, desintegración, propiedades organolépticas, compresibilidad, compatibilidad y estabilidad, que son los más comunes en comprimidos de liberación convencional y masticables; sin embargo, en el caso de los comprimidos masticables la principal preocupación son las propiedades organolépticas.

Desde la perspectiva de la aceptación del consumidor, el sabor es el parámetro más importante de la evaluación de los comprimidos masticables. El gusto es una combinación de las percepciones de sensación en la boca, dulzura y sabor. La sensación en la boca se ve afectada por el calor en solución de los componentes solubles, la suavidad de la mezcla durante la masticación y la dureza del comprimido. Estos factores están directa y casi completamente relacionados con el ingrediente activo y los principales excipientes. Los principales contribuyentes de la dulzura son el fármaco y los edulcorantes naturales o artificiales que pueden incorporarse en la formulación. Los agentes saborizantes o aromatizantes están disponibles en una variedad de formas físicas, incluyendo soluciones miscibles en agua, bases oleosas, emulsiones, polvos secos, perlas secas por pulverización y adsorbatos secos.

Un formulador puede usar uno o más enfoques de formulación y proceso diferentes para llegar a una combinación que resulte en un producto con buenas propiedades organolépticas. No obstante, el formulador no debe perder de vista otras consideraciones farmacéuticas y biomédicas; el producto resultante debe ser tan puro, seguro, eficaz y estable como cualquier otro.

4.5. Fabricación

En el caso de los comprimidos masticables, el proceso de fabricación es esencial para garantizar la incorporación adecuada del agente colorante, mantener un correcto contenido de humedad y proporcionar al comprimido una dureza apropiada. Tanto el desarrollo del proceso como las consideraciones de escalamiento deben estudiarse a fondo para garantizar el establecimiento de especificaciones adecuadas. En el caso de que se utilicen excipientes de compresión directa, y de que el agente colorante utilizado en la formulación sea de tipo laca, entonces este último deberá adicionarse sobre los gránulos durante la etapa de mezcla con la finalidad de cubrirlos uniformemente. Sin embargo, durante la etapa de compresión los gránulos blancos liberan parte del material fresco a la superficie, obteniendo un comprimido coloreado con manchas blancas (moteado). La fabricación de comprimidos masticables generalmente se realiza mediante los procesos de granulación húmeda o de compresión directa. De acuerdo al histórico de productos similares del laboratorio, es que en este caso se optará por plantear el desarrollo de los comprimidos masticables mediante el proceso de compresión directa.

La compresión directa es la opción más común, ya que proporciona la manera más corta, más efectiva y menos compleja de producir comprimidos. El proceso incluye básicamente la mezcla del principio activo con los excipientes y el lubricante, seguido de la etapa de compresión, lo que hace que el producto sea fácil de procesar y no se requieran pasos de procesamiento adicionales.

Los ingredientes sensibles a la humedad o al calor, que están contraindicados en la granulación húmeda, se pueden usar en el proceso de compresión directa. Sin embargo, se requiere una selección crítica de excipientes en comparación con los procesos de granulación, ya que las materias primas deben demostrar que poseen buena fluidez y compresibilidad.¹⁵

La mayoría de los principios activos poseen baja compresibilidad, lo que afecta la calidad de los comprimidos cuando la formulación requiere una elevada proporción de API. También puede haber problemas cuando es necesario incorporar bajas cantidades de activo, ya que es difícil mezclar con precisión una pequeña cantidad de este en una gran cantidad de excipientes para lograr la uniformidad y homogeneidad deseadas.

Además, puede ocurrir segregación de los componentes de la formulación en la mezcla, lo que implicaría que los excipientes y en especial el API no tendrán una distribución uniforme en todos los comprimidos del lote. Uno de los principales factores de riesgo para la segregación es la amplia distribución de tamaño de partícula en las formulaciones de compresión directa, en la que los ingredientes activos tienden a encontrarse en el extremo inferior del rango.

4.6. Atributos críticos de calidad ¹⁶

Los atributos de calidad críticos para los comprimidos masticables deben incluir la dureza, la desintegración y la disolución, así como todos los factores que pueden influir en la biodisponibilidad y bioequivalencia del fármaco. Además, se debe prestar especial atención a parámetros como el tamaño, el grosor, la friabilidad, y el sabor, ya que estos podrían influir en la capacidad o voluntad del paciente para masticar el comprimido (es decir, el paciente podría tragarlo entero en lugar de masticar un comprimido de mal sabor). El objetivo debe ser desarrollar la combinación adecuada de estos atributos para garantizar el rendimiento previsto. A continuación, se describen algunos de estos atributos:

- Dureza

La dureza de los comprimidos masticables debe ser tal que resistan los rigores de fabricación, empaque, envío y distribución, así como ser fácilmente masticables por la población de pacientes prevista. La dureza generalmente se mide como la fuerza necesaria para romper el comprimido en un plano específico.

Según la revisión de las aplicaciones y las fuentes de literatura, la FDA recomienda que la dureza de los comprimidos masticables se mantenga baja (por ejemplo, <12 kp). No obstante, la agencia reconoce que el tamaño y la forma del comprimido también son importantes para determinar si la dureza es aceptable. Por ejemplo, para un comprimido muy pequeño, un valor de dureza de 12 kp puede ser bastante alto.

- Dimensiones

Para los comprimidos que se pueden tragar enteros o masticar, la guía para la industria “*Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules*” recomienda que la dimensión más grande de un comprimido que se trague entero no debe exceder los 22 mm.

- Desintegración

El tiempo de desintegración es el tiempo requerido para que un comprimido se rompa en pequeñas partículas. Para los comprimidos masticables, el tiempo de desintegración debe ser lo suficientemente corto como para evitar la obstrucción gastrointestinal en caso de que el paciente no mastique completamente el comprimido y para facilitar la disolución. Por lo general, la presencia del tipo y la cantidad correctos de un desintegrante facilita la rápida desintegración del comprimido. Las pruebas de desintegración in vitro deben realizarse utilizando comprimidos intactos en un medio adecuado utilizando equipos (como el aparato de desintegración USP) y métodos de desintegración establecidos.

- Disolución ¹⁷

En principio, el procedimiento de prueba de disolución empleado para comprimidos masticables debe ser el mismo que el utilizado para los comprimidos convencionales. Este concepto se basa en la posibilidad de que un paciente pueda tragar el comprimido sin aplicar una masticación adecuada,

en cuyo caso el fármaco aún necesitaría ser liberado para asegurar la acción farmacológica deseada.

Cuando corresponda, las condiciones de prueba serían preferiblemente las mismas que se usan para comprimidos convencionales del mismo principio activo, pero debido a la naturaleza no desintegrante de la forma farmacéutica, puede ser necesario alterar las condiciones de la prueba (por ejemplo, aumentando la velocidad de agitación) y las especificaciones (por ejemplo, aumentando la duración de la prueba). El cilindro reciprocante (aparato 3 de la USP) con la adición de perlas de vidrio, puede proporcionar una agitación más "intensiva" para la prueba de disolución in vitro de comprimidos masticables. Como otra opción, podría considerarse la ruptura mecánica de los comprimidos masticables antes de exponer la muestra a las pruebas de disolución. Si bien esta opción reflejaría más estrechamente la administración del producto, la formulación y las características de fabricación, no se ha informado en la literatura de ningún enfoque para validar dicho método.

4.7. Etiquetado

La USP reconoce y diferencia dos tipos de comprimidos masticables: (1) los que pueden masticarse para facilitar su administración, y (2) los que deben ser masticados y/o triturados antes de tragarlos para evitar asfixias y garantizar la liberación del ingrediente activo. Estos dos tipos de comprimidos masticables se diferencian por la forma en que se denominan y etiquetan.

El texto “[Nombre producto] comprimidos” se utilizará en comprimidos que PUEDEN ser masticados o tragados en su totalidad. El etiquetado de estos productos también debe incluir una declaración que indique que PUEDEN ser masticados.

El texto “[Nombre producto] comprimidos masticables” se utilizará en comprimidos que DEBEN masticarse y para el cual no hay una vía de administración alternativa. El etiquetado de estos productos también debe incluir una declaración que indique que los comprimidos DEBEN masticarse.

Además, se recomienda encarecidamente que el panel de visualización principal de la etiqueta del envase indique lo siguiente: mastique o triture los comprimidos completamente antes de tragarlos. Si el espacio lo permite y con la finalidad de reforzar esta declaración, se recomienda que se muestre la siguiente declaración: no trague los comprimidos enteros.

Para llevar a cabo este proyecto, se determinará el perfil esperado del producto farmacéutico (comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto) y sus atributos críticos de calidad, incluyendo niveles o rangos aceptables (especificaciones de producto terminado).

Finalmente, se utilizarán herramientas de calidad tales como los Análisis de Riesgos y el Diseño de Experimentos (DoE), las cuales permitirán desde la etapa de desarrollo del producto comprender, controlar y optimizar tanto la fórmula, las materias primas utilizadas, el proceso de fabricación, así como la influencia de estas características sobre los atributos de calidad finales del producto.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Aplicar el enfoque de Calidad por Diseño (QbD) al desarrollo de comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto, con la finalidad de comprender y justificar científicamente la calidad del producto.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el perfil del producto objetivo y sus atributos críticos de calidad.
- Establecer una formulación preliminar.
- Determinar los atributos críticos de los materiales.
- Establecer la fórmula cuali-cuantitativa óptima del producto.
- Establecer el espacio de diseño del proceso, mediante la fabricación y evaluación de un lote de tamaño piloto.

METODOLOGÍA ^{3, 7, 18}

1. Determinación del perfil del producto objetivo y sus atributos críticos de calidad

La determinación del Perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTPP) se realizó mediante la elaboración de una tabla Excel, donde se describieron todos los atributos seleccionados como parte del perfil de producto esperado (objetivo final), incluyendo propiedades de uso, atributos de calidad, así como las características de almacenamiento y material de envase-empaque. La selección y descripción de estos atributos se basaron en las necesidades y perfil del paciente objetivo y se realizó mediante una investigación bibliográfica de los atributos de calidad recomendados para comprimidos masticables y/o convencionales, siguiendo las guías de la FDA y de la OMS. La tabla además incluye el perfil cuantitativo asociado a algunos de los atributos seleccionados, así como la justificación de la elección correspondiente.

Para determinar los Atributos Críticos de Calidad (CQA), se elaboró otra tabla donde se incluyeron principalmente los atributos seleccionados que tienen asociado un perfil de calidad cuantitativo, con los cuales se realizó una evaluación de criticidad de acuerdo al grado de impacto que podrían tener sobre el paciente. Para lo anterior, se realizó una escala de severidad numérica a la cual se le asignaron colores relacionados con el grado de severidad (verde, amarillo y rojo) y se incluyó la justificación correspondiente.

2. Establecimiento de una formulación preliminar

En primera instancia, se realizó una descripción física – química del principio activo, para lo cual se utilizó bibliografía científica y farmacéutica pertinente.

Luego, con la finalidad de establecer una fórmula cuali-cuantitativa preliminar, se caracterizó el producto de referencia y se utilizó como modelo para el desarrollo del producto. De acuerdo a los resultados obtenidos, se evaluó la posibilidad de efectuar cambios y mejoras a la fórmula, tomando como referencia productos similares fabricados en el laboratorio, información bibliográfica y experiencia o conocimiento previo de los formuladores del laboratorio. Adicionalmente, se utilizó esta misma metodología para describir el proceso de fabricación preliminar, el cual fue utilizado para fabricar las pruebas de formulación.

Como herramienta para confirmar o descartar el uso de los diferentes excipientes propuestos para la fórmula, se utilizó una Matriz de Ponderación de Criticidad (MPC), mediante la cual se determinaron los Componentes Relevantes de Formulación (RFC), y cuya escala de severidad es similar a la utilizada para determinar los CQA. Se multiplica el valor asignado al excipiente o principio activo por el valor asignado al atributo de calidad correspondiente y se suman los productos, obteniendo una ponderación de criticidad final con su respectivo significado y justificación.

A partir de la MPC ejecutada, se escogieron los excipientes adecuados y se propuso una fórmula preliminar. Además, se decidió mediante justificaciones apropiadas la no realización de estudios de compatibilidad entre excipientes y excipientes con el principio activo.

Finalmente, se fabricó una prueba de formulación de tamaño reducido (PF00), utilizando la fórmula y el proceso de fabricación preliminar planteados anteriormente, realizando los análisis de interés correspondientes al producto obtenido.

3. Determinación de los atributos críticos de materiales

Luego de establecer cuáles son las materias primas de mayor severidad para la formulación (RFC), se procedió con la determinación de sus Atributos Críticos de Material (CMA). Para ello, se efectuó un análisis de riesgo de tipo FMECA, donde se evaluó el impacto de cada excipiente sobre los CQA, mediante la determinación de los riesgos asociados y las posibles causas (CMA). Además, se estimó la Ocurrencia (O), Severidad (S) y Detectabilidad (D) de cada riesgo con su respectivo Numero de Prioridad de Riesgo (NPR). Con ello fue posible establecer medidas de prevención, dentro de las que se incluyeron el Diseño de Experimentos (DoE) y otros tipos de ensayos realizados comúnmente para caracterizar científicamente las formulaciones.

4. Establecimiento de la fórmula cuali-cuantitativa óptima del producto

Con la finalidad de establecer la fórmula cuali-cuantitativa óptima del producto, se llevaron a cabo las acciones preventivas determinadas en el FMECA realizado previamente.

El tipo de DoE utilizado fue el factorial completo de 2 niveles y se llevó a cabo mediante la utilización del programa “*Minitab: Data Analysis, Statistical & Process Improvement Tools*”, el cual procesa los datos ingresados (variables o factores de entrada), los aleatoriza, y una vez obtenidos e ingresados los resultados del experimento (variables o factores de salida), entrega un análisis en forma de diagramas de Pareto, donde es posible observar el nivel de significancia estadística de la variable de entrada sobre la variable de salida, además de la interacción entre las diferentes variables de entrada y el efecto sobre una determinada variable de salida.

Teniendo esta información, se procedió con la fabricación de las diferentes pruebas de formulación (PF01, PF02, PF03, PF0X....), las cuales se elaboraron utilizando el mismo procedimiento de fabricación, pero realizando variaciones en cuanto a la composición de cada mezcla (de acuerdo al DoE presentado). Una vez fabricadas las PF, se realizó una evaluación y un análisis estadístico de los CQA de interés, con lo cual fue posible determinar y justificar la fórmula cuali-cuantitativa óptima para el producto. Además, se realizó una evaluación de costos de la formulación propuesta, con lo cual fue posible confirmar su utilización.

5. Establecimiento del espacio de diseño del proceso, mediante la fabricación y evaluación de un lote de tamaño piloto

Con la finalidad de respaldar la estabilidad del producto sobre lotes que hayan sido fabricados mediante un proceso comprendido, parametrizado y representativo del proceso que se llevará a cabo a escala industrial, es que se estableció el espacio de diseño asociado a los parámetros de proceso mediante la fabricación y evaluación de un lote de tamaño piloto (lote de parametrización).

En primera instancia, se determinaron las Etapas Relevantes del Proceso (RPS), mediante la realización de una MPC similar a la utilizada para determinar los RFC. Luego, para proponer los Parámetros Críticos del Proceso (CPP), se realizó un análisis de riesgos de tipo FMECA similar al utilizado en la determinación de los CMA, evaluando el impacto de cada etapa sobre los CQA, mediante la determinación de los riesgos asociados y las posibles causas (CPP). Además, se estimó la Ocurrencia (O), Severidad (S) y Detectabilidad (D) de cada riesgo con su respectivo Numero de Prioridad de Riesgo (NPR). Con ello fue posible establecer medidas de prevención, dentro de las que se incluyó la determinación del Tiempo Óptimo de Mezclado (TOM) y la estimación de una curva de dureza.

Luego, se procedió con la fabricación del lote de tamaño piloto, donde la composición de la mezcla fue la misma para cada una de las pruebas realizadas (empleando la fórmula cuali-cuantitativa óptima determinada previamente), pero se efectuaron variaciones en los parámetros de proceso, obteniendo diferentes resultados de análisis dentro de un mismo lote de fabricación, los que fueron denominados “sublotes” (SL01, SL02, SL03, SL0X...). Una vez fabricados los SL de parametrización, se realizó una evaluación y análisis estadístico de los CQA de interés, con lo cual fue posible determinar los rangos óptimos para cada parámetro crítico de proceso (espacio de diseño del proceso de fabricación). Finalmente, se escogió el SL cuyos parámetros de proceso otorgaron los mejores resultados, y se le realizó un análisis físico-químico completo, estableciendo con ellos especificaciones de producto terminado provisionarias.

Cabe destacar que, en paralelo al desarrollo galénico del producto, el área analítica del departamento de investigación y desarrollo efectuó el desarrollo y la validación de la metodología analítica, con la finalidad de evaluar tanto el lote de parametrización, los lotes de estabilidad, así como los lotes de fabricación concurrentes, mediante una metodología de análisis que entregue resultados confiables y reproducibles.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Determinación del perfil del producto objetivo y de sus atributos críticos de calidad

En primer lugar, se determinó el QTPP, el cual se basó principalmente en las necesidades del paciente objetivo. Este producto va dirigido a cualquier persona mayor de 3 años (antes de los 3 años la seguridad y eficacia no están establecidas)¹³, pero especialmente a pacientes con dificultades para deglutir un comprimido convencional, por lo que debe cumplir ciertas características asociadas a los comprimidos masticables. En la Tabla 1 se detalla el QTPP:

Atributo	Perfil Objetivo del Producto	Perfil de Calidad Asociado	Justificación
Forma de dosificación	Comprimidos masticables	-	Para pacientes que no pueden deglutir adecuadamente como ancianos y niños.
Forma(s) de administración	Masticar o desintegrar en la boca.	Instrucciones de administración claras y llamativas.	Garantizar seguridad y eficacia en la administración debido al tipo de forma farmacéutica.
Potencia	262 mg de principio activo por comprimido.	Valoración: 90 - 110% UDC: Cumple farmacopea.	Necesario para garantizar la eficacia del producto.
Uso (s) previsto (s)	Diarrea, náuseas, acidez, indigestión y malestar estomacal.	Identificación: Positiva.	Necesario para garantizar la eficacia del producto.
Dimensiones	Tamaño que permita un manejo cómodo en la boca, e ingestión en caso de deglución accidental.	Diámetro < 22 mm.	Seguridad en la administración. Adherencia al tratamiento.
Sabor y olor	Palatable. Sin retrogusto. Buena sensación en la boca.	Sabor y olor: Cherry / Menta.	Aceptación o rechazo del producto por parte del paciente.
Color	Uniforme y relacionado con el sabor y olor del comprimido.	Color: Rosado oscuro.	

Dureza	Adecuada resistencia mecánica al envasado y almacenamiento. Se tritura al masticar sin aplicar mayor esfuerzo.	< 12 kp.	Seguridad en la administración. Adherencia al tratamiento.
Desintegración	-	< 10 min.	Eficacia y seguridad en caso de ingerir el comprimido entero o sin masticar completamente.
Otros Atributos de Calidad	Descripción	Similar al producto de referencia, o de acuerdo a lo que indica la farmacopea según el tipo de forma farmacéutica.	
	Peso		
	Espesor		
	Friabilidad		
	Contenido de humedad		
	Impurezas		
	Solventes residuales		
Estabilidad física y química	Propiedades fisicoquímicas, sustancias relacionadas y potencia del API dentro de los límites especificados por el ISP o por farmacopea vigente, durante al menos 24 meses en condiciones de humedad y temperatura correspondientes a las zonas climáticas II y IVA.	Eficacia y seguridad.	
Estabilidad microbiológica	Cuantificación de microorganismos por forma farmacéutica dentro de los límites especificados por el ISP o farmacopea vigente, durante al menos 24 meses.	Seguridad.	
Envasado y almacenamiento	Conservar la estabilidad del producto durante todo el periodo de vida útil.	Envases impermeables. Evitar exposición al calor excesivo (sobre 40°C).	Necesario para alcanzar la vida útil deseada y para garantizar la integridad del comprimido durante el transporte.

TABLA 1: Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP).

En esta tabla se puede observar que la mayoría de los atributos seleccionados como parte del perfil objetivo del producto, son necesarios para garantizar la seguridad y eficacia para el paciente, lo cual se relaciona íntimamente con la calidad esperada.

Realizar un QTPP parece simple y generalmente se subestima, sin embargo, se puede ver que entrega información relevante para el proceso completo de desarrollo del producto. Por ejemplo, el diámetro del comprimido debe ser menor a 22 mm de acuerdo a recomendaciones de la FDA, lo cual difiere de las recomendaciones para un comprimido convencional, y resalta la necesidad de seleccionar un punzón adecuado para la etapa de compresión.

Cabe destacar que el atributo de disolución no fue incluido dentro del perfil de calidad esperado, ya que no se especifica en la monografía de comprimidos convencionales de subsalicilato de bismuto de la USP 42. Además, se realizó la consulta pertinente a la entidad regulatoria nacional, la cual refirió que, para productos cuya acción prevista será principalmente local, no requieren demostrar disolución ni absorción sistémica. En su lugar, se incluye el atributo de desintegración, el que asegura la eficacia y seguridad para el paciente en caso de ingerir el comprimido entero o parcialmente triturado, y con el cual es posible demostrar reproducibilidad lote a lote.

Luego, se determinaron los CQA tomando como base el perfil de calidad asociado al objetivo del producto y realizando una evaluación de criticidad. En la Tabla 2 se detallan los CQA del producto:

Atributo de calidad del producto objetivo		Especificación	Escala	¿Es Crítico?	Justificación de criticidad
Valoración		262,0 mg 235,8 mg – 288,2 mg / comprimido. 90 - 110 %	7	SI	Sobredosis - efectos adversos; dosis baja - falta de eficacia.
Uniformidad de contenido		Cumple requerimientos USP <905> Valor de aceptación ≤15,0 L1 = 15,0 y L2 = 25,0	7	SI	Reproducibilidad en cada dosis del tratamiento. Variabilidad en los niveles plasmáticos podría causar efectos adversos o una pobre respuesta terapéutica.
Identificación		Positiva	1	NO*	Impacto sobre la eficacia y seguridad del producto. * No se considera crítico, ya que se monitorea previo a la liberación del producto. Además, el resultado solo puede ser negativo o positivo, por lo que la probabilidad de ocurrencia es prácticamente nula.
Dimensiones		Diámetro: 16 mm	1	NO*	Tamaño muy pequeño podría incomodar la masticación (aceptación del producto) y muy grande podría causar obstrucción y rechazo en pacientes pediátricos. * No se considera crítico, ya que depende principalmente del diámetro del punzón seleccionado en la etapa de desarrollo (baja variabilidad).
		Espesor: 4 mm	3	NO	Podría afectar la aceptación del producto. El atributo puede verse afectado por otros CQA y por parámetros de proceso, por lo que tiene una variabilidad considerable.
Propiedades organolépticas	Sabor	Cherry / Menta	7	SI	Impacto indirecto sobre la eficacia, ya que la mayoría de los clientes a los que está dirigido el producto rechazan rotundamente ingerir medicamentos sin un sabor agradable. Solo algunos componentes de la formulación impactan el atributo.
	Olor	Cherry / Menta	1	NO	Impacto mínimo sobre la aceptación del producto. Baja variabilidad del atributo, ya que solo se relaciona con un excipiente en específico, el cual se distribuye uniformemente en toda la mezcla.
	Color	Rosado	1	NO	
Dureza		< 12 kp	7	SI	Impacto sobre la seguridad, ya que si el producto no es de fácil masticación podría causar daños en la dentadura. Impacto indirecto sobre la eficacia, ya que si no es fácilmente masticable, el cliente podría rechazar la ingestión del medicamento. El atributo es afectado tanto por la fórmula, como por los parámetros del proceso.

Friabilidad	< 1 %	3	NO	Impacto sobre la presentación y aceptación del producto. En general las formulaciones de comprimidos masticables poseen una elevada friabilidad, lo que dificulta el proceso de blistado y podría causar ruptura del comprimido.
Peso del comprimido	1000 mg \pm 5 % (950 - 1050 mg)	3	NO	Podría impactar sobre la UDC, ya que el comprimido posee un porcentaje considerable de activo (26%). Impacto sobre el espesor, y con ello sobre la aceptación del producto.
Desintegración	< 10 minutos	7	SI	Impacto sobre la seguridad, ya que en el caso de que el comprimido se desintegre de forma lenta y sea tragado entero o sin ser masticado completamente, podría causar obstrucción en el tracto gastrointestinal. Impacto sobre la eficacia, debido a que, en caso de ser ingerido, el inicio de acción dependerá principalmente de la velocidad de desintegración a través del tracto gastrointestinal.
Contenido de humedad	Máx. 3,0 %	1	NO	El cumplimiento de la especificación depende principalmente de las condiciones de almacenamiento del producto en específico y del control de calidad de las materias primas. El principio activo no es sensible a la humedad. Fórmulas tipo no contienen excipientes excesivamente higroscópicos.
Impurezas y solventes residuales	-	1	NO*	Impacto no conocido, el cual podría afectar tanto la efectividad como la seguridad del tratamiento. * No se considera crítico ya que la fórmula cuali-cuantitativa no impacta en el atributo y el proceso de fabricación posee una baja probabilidad de originación de sustancias relacionadas, ya que no incluye generación de calor ni utilización de solventes. Además, la monografía de la USP 42 no especifica impurezas individuales ni totales.
Control microbiológico	Rec. Total Aerobios Mesófilos: < 1000 ufc / g Rec. Total Hongos y Levaduras: < 100 ufc/ g E. Coli: Ausencia / 1 g	1	NO*	Impacto sobre la seguridad, en caso de que exista contaminación microbiológica del producto y no se realicen los controles finales adecuadamente. * No se considera crítico, ya que se monitorea previo a la liberación del producto. Además, la fórmula cuali-cuantitativa y los parámetros de proceso no impactan en el atributo.

* Justificación para no considerar crítico el atributo.

TABLA 2: Atributos críticos de calidad (CQA) para el producto.

En la Tabla 3 se presenta la escala de severidad utilizada para determinar la criticidad de los atributos de calidad.

Grado de severidad	Escala	Descripción del impacto en el paciente en el caso de no cumplir especificación del CQA
Alto	7	Efecto adverso, falta de eficacia, o impacto no conocido, lo cual podría afectar tanto la seguridad como la eficacia del producto en el paciente. (CQAs)
Medio	3	Quejas de los clientes (incluyendo fallas en la administración del medicamento) o impacto en otro atributo de calidad.
Bajo	1	Sin efecto medible en el paciente o probabilidad de ocurrencia muy baja.

TABLA 3: Escala de severidad para determinar los atributos críticos de calidad.

En las Tablas 2 y 3, se puede observar el grado de severidad o impacto de los atributos de calidad del producto específico sobre el paciente.

En este caso, solamente los atributos cuya escala de severidad resultó ser alta, fueron considerados críticos, lo que implica que deberán ser controlados y monitorizados con mayor énfasis durante toda la vida útil del producto.

Además, esta evaluación es la base para el desarrollo del producto, ya que cada atributo de calidad (independiente de su grado de severidad), se relaciona de una u otra forma con los componentes de la formulación y con las etapas del proceso de fabricación, por lo que es posible utilizar herramientas de gestión del riesgo y focalizar los estudios más significativos para la investigación propuesta.

2. Establecimiento de una formulación preliminar

Primeramente, se describen algunas características físico-químicas generales del principio activo¹¹, así como específicas de la materia prima (**Anexo 1**), las cuales podrían ser relevantes para el desarrollo del producto:

- **Nombre:** Subsalicilato de bismuto
- **N° CAS:** 14882-18-9
- **Fórmula molecular:** $C_7H_5BiO_4$
- **Peso molecular:** 362,09 g/mol
- **Descripción:** Polvo fino, blanco a blanquecino, microcristalino, inodoro e insípido.
- **Solubilidad:** Prácticamente insoluble en agua, alcohol y éter, reacciona con álcalis y ácidos minerales.
- **pH:** entre 2,7 – 5,0
- **Contenido de humedad:** $\leq 1,0 \%$
- **Higroscopicidad:** No higroscópico
- **Tamaño de partícula:** $\leq 5 \mu m$
- **Log P:** 1,11
- **pKa (en condiciones ácidas):** 14,3
- **pKa (en condiciones básicas):** - 3,1
- **Punto de fusión:** $> 350^\circ C$

- **Estabilidad:** Estable en el aire, pero sensible a la luz. Inestable en soluciones alcalinas. Se descompone en agua hirviendo y álcalis en una sal más básica.
- **Almacenamiento:** Mantener los recipientes bien cerrados en un lugar seco, fresco y bien ventilado.
- **Manejo / Precauciones:** Usar elementos de protección personal y facial. Asegurar una ventilación adecuada. Evitar contacto con la piel, ojos o ropa. Evitar la ingestión y la inhalación. Evitar la formación de polvo.

De acuerdo con los antecedentes recopilados, fue posible deducir que el producto podría tener inconvenientes durante la formulación, debido a que el API posee un tamaño de partícula micronizado. Esta materia prima es utilizada en la fabricación de la suspensión oral de subsalicilato de bismuto del laboratorio, con la finalidad de optimizar sus propiedades reológicas.

Adicionalmente, es posible observar que es un API inodoro e insípido, por lo que no fue necesario utilizar técnicas de enmascaramiento del sabor. No es higroscópico y en general es estable, por lo que no se consideraron críticos los atributos de calidad de contenido de humedad y sustancias relacionadas.

Luego, se realizó una caracterización física del producto de referencia:

- **Producto:** Peptobismol® Chewable Tablets Cherry (P&G)
- **Color:** Rosado oscuro
- **Forma:** Circular con hendidura central e inscripción: “Pepto Bismol” por una cara del comprimido.
- **Sabor / olor:** Cherry / Menta
- **Sensación en la boca:** Comprimido amargo y con retrogusto. Se desintegra muy lentamente en la boca y se debe aplicar bastante fuerza para masticar.
- **Diámetro:** 16 mm
- **Espesor:** 3,8 mm
- **Peso:** 1017 mg
- **Dureza:** Muy elevada, superior al límite de medición del durómetro utilizado.
- **Desintegración:** > 30 minutos
- **Friabilidad:** < 1,0 % (cumple)
- **Envase primario:** Cello Pack tipo 0
- **Envase secundario:** Cartón (NDC 37000-402-01)

De acuerdo a la caracterización realizada, se pudo observar que la desintegración, la dureza y la sensación en la boca de Pepto Bismol® no cumplen con el QTPP del producto en desarrollo, por lo que se buscó optimizar la formulación.

A continuación, en la Tabla 4 se describe la fórmula cualitativa del producto de referencia, incluyendo información acerca de la concentración recomendada y las propiedades de cada componente, de acuerdo a lo estipulado en el Manual de Excipientes Farmacéuticos (HOPE).

Excipiente	Concentración recomendada	Aplicación en formulaciones farmacéuticas	Información adicional
Ácido adípico	S/I	Agente saborizante	Incompatible con agentes oxidantes, reductores o bases fuertes.
Carbonato de calcio	S/I	Diluyente	Incompatible con sales de ácido y amonio.
Colorante FD&C rojo N°40 laca alumínica	S/I	Agente colorante	Uso farmacéutico aprobado por el ISP y la FDA. No usar en la zona ocular ni inyectable. No refiere concentración máxima permitida ni dosis diaria recomendada. ¹⁹
Colorante FD&C rojo N°27 laca alumínica	S/I	Agente colorante	Uso farmacéutico aprobado por el ISP y la FDA. No usar en la zona ocular ni inyectable. No refiere concentración máxima permitida ni dosis diaria recomendada. ¹⁹
Saborizante	S/I	Agente saborizante	S/I
Estearato de magnesio	0,25 - 5,0 %	Lubricante	Incompatible con ácidos fuertes, álcalis, sales de hierro, aspirina, algunas vitaminas y la mayoría de los alcaloides.
Manitol	10 - 90 %	Diluyente	No refiere incompatibilidades.
Copovidona	2,0 - 5,0 %	Aglutinante	Puede formar aductos moleculares con algunos materiales cuando se expone a altos niveles de agua. Higroscópico.
Sacarina sódica	S/I	Edulcorante	Retrogusto metálico o amargo. No sufre la reacción de Maillard. Ingesta diaria aceptable (ADI) según la comisión europea: 5,0 mg / Kg de peso. ²⁰
Talco	1,0 - 10,0 %	Antiadherente	Incompatible con compuestos de amonio cuaternario.

S/I: Sin información.

TABLA 4: Descripción de la fórmula cualitativa del producto referente.

De esta tabla fue posible rescatar que, aparentemente no existen riesgos de seguridad en la fórmula, ni de incompatibilidad entre excipientes ni entre excipientes con el principio activo. Además, el producto cuenta con más de 100 años en el mercado, lo que demuestra y justifica la compatibilidad, estabilidad y seguridad de la formulación, siempre y cuando no añada o reemplace algún excipiente, y que los proveedores de las materias primas utilizadas hayan sido calificados.

La sacarina sódica posee un retrogusto metálico o amargo, el cual fue evidenciado durante la caracterización física del producto referente, por lo que se decidió reemplazar por sucralosa, edulcorante ya empleado en otros comprimidos masticables del laboratorio, el cual ha dado buenos resultados (Ingesta diaria aceptable (ADI) según la comisión europea: 15 mg / Kg de peso).²⁰

Debido a que no fue posible hallar información acerca de la concentración recomendada de carbonato de calcio ni de ácido adípico en el HOPE, fue necesario recurrir a bibliografía adicional. En la patente EP0525388B1, se especifica que comprimidos particulares que contienen como ingrediente activo, carbonato de calcio o sales de magnesio, tienen un regusto tiza o desagradable, por lo que se aconseja utilizar un ácido orgánico comestible en proporciones similares, con la finalidad de enmascarar ese sabor. En este caso el carbonato de calcio no se utiliza como principio activo, sin embargo, es utilizado como diluyente, por lo que de igual manera su proporción dentro de la fórmula es considerable. Es por esto que, se propuso la utilización de celulosa microcristalina como alternativa, el cual es utilizado masivamente en la actualidad y aporta buenas propiedades de compactación y desintegración a los comprimidos. De acuerdo al HOPE, esta podría ser utilizada entre un 5 – 15 como desintegrante de comprimidos, y entre un 20 – 90 % como diluyente.

A continuación, en la Tabla 5 se detalla la MPC mediante la cual se determinaron los RFC, con la finalidad de dar objetividad al conocimiento previo y a toda la información previamente recopilada, además de priorizar los excipientes que requieren una evaluación respecto de los riesgos asociados a sus atributos de materia prima.

Incidencia (I) de los QA	7	7	3	7	1	7	3	3	7	1	TOTAL
Componentes de la formulación	VAL	UDC	ESP	Sabor / Olor	Color	Dureza	FRIAB	Peso	DES	HUM	
Principio activo	7	7	3	1	1	1	1	3	1	1	142
Manitol	1	3	3	7	1	3	3	7	1	3	148
Carbonato de calcio	1	3	3	7	1	1	1	7	1	3	128
Ácido adípico	1	3	1	7	1	1	1	3	1	1	108
Celulosa microcristalina	1	3	3	3	1	3	3	1	7	7	148
Copovidona	1	1	1	1	1	7	7	1	3	3	122
Sucralosa	1	1	1	7	1	1	1	1	1	1	88
Colorantes	1	1	1	1	7	1	1	1	1	1	52
Talco	1	1	1	1	1	3	3	1	3	1	80
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	3	3	1	7	3	110
Saborizantes/ esencias	1	1	1	7	1	1	1	1	1	1	88

TABLA 5: Determinación de componentes relevantes de formulación (RFC), mediante una matriz de ponderación de criticidad (MPC).

En la Tabla 6 se detalla el criterio utilizado para definir la relevancia de cada materia prima individualmente sobre cada atributo de calidad.

Grado de relevancia individual	Escala	Descripción y Justificación
Alto	7	Elevada relación científica/técnica entre la cantidad o tipo de materia prima con el atributo de calidad. Variaciones menores en estas características podrían generar diferencias significativas en los resultados esperados.
Medio	3	Moderada relación científica/técnica entre la cantidad o tipo de materia prima con el atributo de calidad. Variaciones menores en estas características podrían generar diferencias leves a moderadas en los resultados esperados.
Bajo	1	No existe relación científica/técnica entre la cantidad o tipo de materia prima con el atributo de calidad. Variaciones menores en estas características podrían generar diferencias nulas o insignificantes en los resultados esperados.

TABLA 6: Escala de relevancia individual para determinar los RFC.

En la Tabla 7 se detallan las acciones que se deben realizar para reducir los riesgos de acuerdo con la ponderación total obtenida.

Grado de relevancia total	Ponderación	Acción
Alto	≥ 120	No utilizar en la formulación. En caso de utilizar, evaluar los CMA y realizar acciones preventivas.
Medio	90 - 119	Realizar acciones preventivas.
Bajo	50 - 89	Sin acción.

TABLA 7: Escala de relevancia total para determinar los RFC.

Debido al elevado impacto que tiene el carbonato de calcio sobre el sabor del comprimido, es que se decide reemplazarlo por celulosa microcristalina. Como el ácido adípico se utiliza para enmascarar el sabor desagradable del carbonato de calcio, tampoco fue necesario incluirlo dentro de la formulación.

Tanto el API, como el manitol, la celulosa micristalina y la copovidona poseen una elevada relación con los CQA, por lo que se deberán determinar los CMA y realizar acciones preventivas. En cuanto a la influencia que tiene el estearato de magnesio sobre la desintegración del comprimido al formar una película hidrofóbica, es que se utilizó la proporción recomendada en el HOPE y se evaluó la etapa de lubricación durante la optimización del proceso de fabricación.

A partir de la información recopilada, del conocimiento previo, y de los recursos e infraestructura disponibles, es que se optó por establecer como procedimiento de fabricación la vía de compresión directa y se definió la fórmula preliminar (PF00) descrita en la Tabla 8.

Componente (nombre genérico)	Componente (nombre marca)	Porcentaje	mg / comp.	PF00
Subsalicilato de bismuto	Subsalicilato de bismuto micro	26,2%	262,0 mg	131,0 g
Manitol granular c.s.p*	Mannogem granular	46,6%	466,0 mg	233,0 g
Celulosa microcristalina	Avicel PH 200	20,0%	200,0 mg	100,0 g
Copovidona	Kollidon VA64	3,0%	30,0 mg	15,0 g
Sucralosa	Sucralosa en polvo	0,2%	2,0 mg	1,0 g
Colorante FD&C Rojo N°40 laca aluminica	Colorante laca rojo FD&C N°40	0,5%	5,0 mg	2,5 g
Colorante FD&C Rojo N°27 laca aluminica	Colorante laca rojo FD&C N°27	0,5%	5,0 mg	2,5 g
Talco	Talco USP	1,0%	10,0 mg	5,0 g
Estearato de magnesio	Magnesio estearato	1,0%	10,0 mg	5,0 g
Aroma guinda	Driseal guinda	0,5%	5,0 mg	2,5 g
Aroma menta	Menta crespá	0,5%	5,0 mg	2,5 g
TOTAL		100,0%	1000,0 mg	500,0 g

*Componente de ajuste

TABLA 8: Composición cuali-cuantitativa de la formulación preliminar.

Los porcentajes de manitol, celulosa microcristalina, copovidona, talco y estearato de magnesio fueron tomados del rango recomendado en el HOPE. Los porcentajes de sucralosa, colorantes y saborizantes (aromas) fueron estipulados de acuerdo al conocimiento previo, y la experiencia con productos similares fabricados en el laboratorio. Respecto de la fórmula del producto referente, fueron incluidos dos excipientes nuevos (celulosa microcristalina y sucralosa). De acuerdo al HOPE, la celulosa microcristalina es incompatible con agentes oxidantes fuertes, y la sucralosa no refiere interacciones, por lo que en este caso se podría asumir que no existen incompatibilidades entre los excipientes, ni entre los excipientes con el API. Adicionalmente, el producto *Stomach Relief Chewable Tablets de Publix Super Markets* posee en su formulación ambos excipientes, justificándose la compatibilidad entre estos y el principio activo.²¹

En la Figura 2 se presenta el diagrama de flujo del proceso de fabricación utilizado para fabricar PF00.

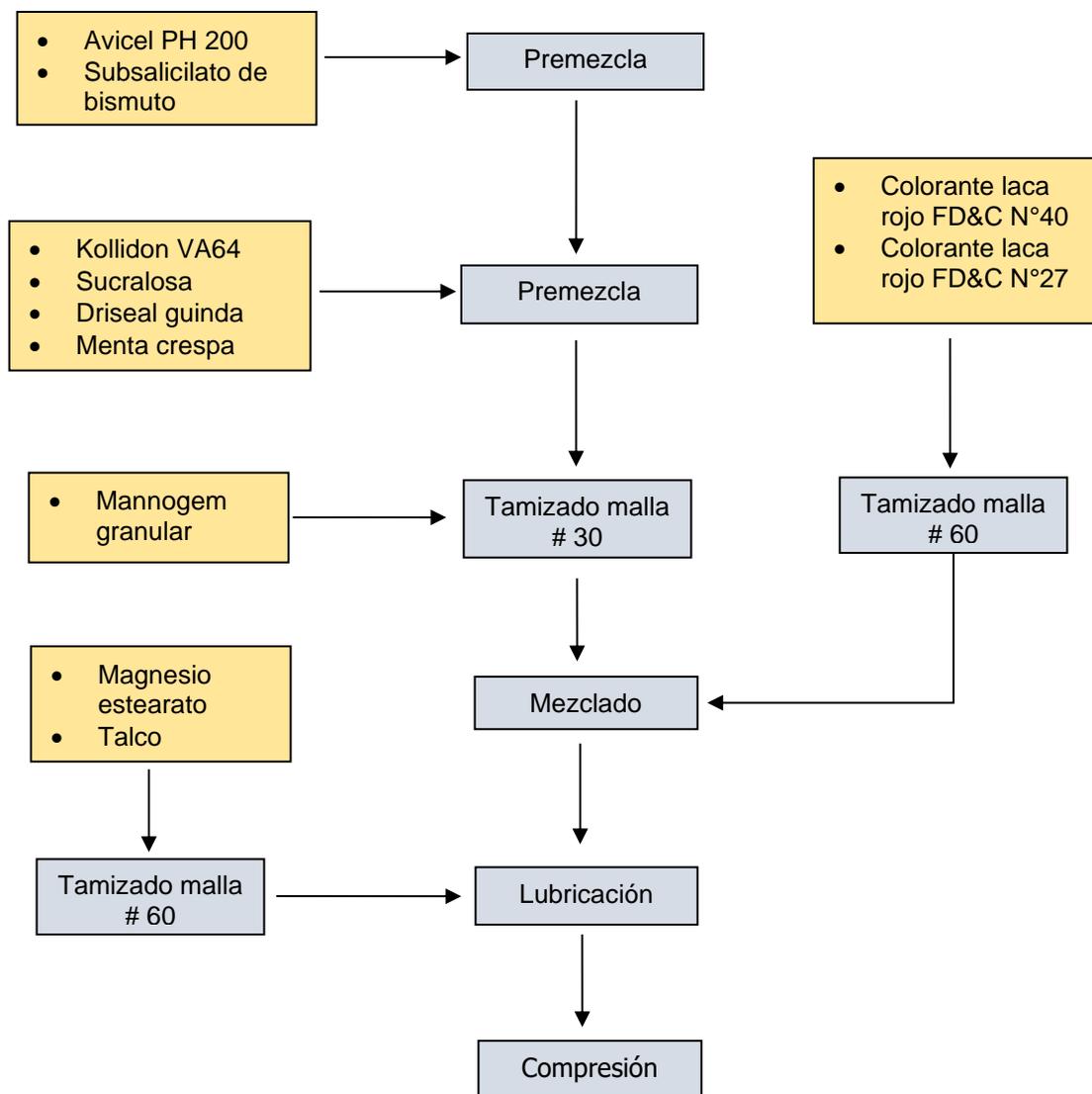


FIGURA 2: Diagrama de flujo para el procedimiento de fabricación de PF00.

Para la fabricación de PF00, se decidió realizar premezclas de 1 minuto cada una, entre el API y uno de los diluyentes (Avicel PH 200), y luego con el aglutinante, edulcorante y saborizantes, debido a su bajo porcentaje en la formulación y con ellos, a la elevada posibilidad de perder materia prima durante el proceso.

Finalmente, se realizó una caracterización física a los comprimidos fabricados, obteniendo los siguientes resultados:

- **Color:** Rosado claro
- **Forma:** Circular con hendidura central
- **Sabor / olor:** Cherry leve / Menta fuerte.
- **Sensación en la boca:** Comprimido bastante dulce que se desintegra rápidamente en la boca y se puede masticar con facilidad.
- **Diámetro:** 16,6 mm
- **Espesor:** 4 mm
- **Peso:** 1,0 g Aproximadamente.
- **Dureza:** 7 Kp aproximadamente, medida con durómetro manual.
- **Desintegración:** < 10 minutos.
- **Friabilidad:** > 1,0 % (No cumple)

Cabe destacar que, se obtuvo una dureza adecuada, sin embargo, fue necesario utilizar la mayor fuerza de compresión o nivel disponible en la Comprimidora Ronchi Piccola 8ST, forzando demasiado el equipo y su herramental. Además, se obtuvo una friabilidad inadecuada para todos los comprimidos obtenidos.

Además, el comprimido obtenido resultó tener un color demasiado pálido respecto al objetivo del producto y un sabor a menta bastante fuerte (sobreponiéndose sobre el sabor cherry), por lo que se optó por realizar pequeñas pruebas adicionales en las cuales se ajustó el color y el sabor del comprimido, efectuando pequeñas variaciones, únicamente en los colorantes y saborizantes respectivamente.

3. Determinación de los atributos críticos de los materiales

En la Tabla 9 se presenta una evaluación de los riesgos intrínsecos de los RFC, mediante lo cual fue posible determinar los CMA (causas asociadas a los atributos de los materiales que generan un nivel de riesgo medio - alto) y proponer acciones de prevención. Además, se incluyen las escalas de asignación de puntuación y la reevaluación correspondiente.

Descripción					Evaluación					
Material	CQA impactado	Descripción del riesgo/ falla	Causas asociadas a los atributos de los materiales (CMA)	Efectos	P	S	D	NPR	Justificación	Acciones para reducir el riesgo
API	VAL y UDC	Pérdida de API durante el tamizado y mezclado	Pequeño tamaño de partícula (API micronizado)	Producto no cumple especificación de VAL y UDC	3	3	1	9	P = 3, ya que un API micronizado genera mucha estática, adhiriéndose más a los equipos que a los excipientes. S = 3, Dosis desuniforme puede alterar la eficacia del tratamiento. D = 1, Boletín de análisis entrega tamaño de partícula	Usar Dióxido de silicio coloidal como deslizante en la fórmula
Manitol	UDC	Segregación de la mezcla durante el proceso de fabricación	Elevada variación de tamaño (PSD) o forma de las partículas de la materia prima (tipo de manitol)	Comprimidos con valoración desuniforme	3	3	1	9	P = 3, relación desconocida entra CMA y CQA / elevado porcentaje de MP en la mezcla S = 3, Dosis desuniforme puede alterar la eficacia del tratamiento. D = 1, Boletín de análisis entrega PSD	Buscar una alternativa al tipo de manitol utilizado.
	Peso	Propiedades de flujo deficientes	Densidad bulk y de consolidación no apropiadas para el producto	Proceso de compresión deficiente o dificultoso	3	2	2	12	P = 3, relación desconocida entra CMA y CQA / elevado porcentaje de MP en la mezcla S = 2, podría generar incumplimiento de la UDC, ya que se calcula en base a la variación de peso de los comprimidos. D = 2, Boletín de análisis no entrega densidad bulk ni consolidada.	Caracterizar las propiedades de flujo y realizar un DoE con ambas opciones dentro de la mezcla.

Celulosa microcristalina	Dureza	Comprimido con baja o alta dureza	Cantidad inadecuada de materia prima en la fórmula	Alteración de la friabilidad y desintegración del comprimido	3	3	3	27	P = 3, relación desconocida entra CMA y CQA / elevado porcentaje de MP en la mezcla S = 3, dureza y desintegración son críticas para la seguridad. Friabilidad es crítica para la calidad (en este caso). D = 3, rango utilizado solo se puede determinar en el desarrollo del producto (registro sanitario).	Realizar un DoE utilizando dos niveles del excipiente.
	Humedad	Absorción de humedad durante el almacenamiento o fabricación	Higroscopicidad intrínseca de la materia prima	Alteración de otros atributos críticos de calidad	3	1	1	3	P = 3, relación desconocida entra CMA y CQA / elevado porcentaje de MP en la mezcla. S = 1, API no es sensible a la humedad, no hay efecto medible en el paciente. D = 1, boletín de análisis entrega contenido de humedad de la MP.	Almacenar MP en lugar fresco y seco.
Povidona VA 64	Dureza	Comprimido con baja o alta dureza	Cantidad inadecuada de materia prima en la fórmula	Alteración de la friabilidad y desintegración del comprimido	2	3	3	18	P = 2, relación desconocida entra CMA y CQA / Bajo porcentaje de MP en la mezcla S = 3, dureza y desintegración son críticas para la seguridad. Friabilidad es crítica para la calidad (en este caso). D = 3, rango utilizado solo se puede determinar en el desarrollo del producto (registro sanitario).	Realizar un DoE utilizando dos niveles del excipiente
	Humedad	Absorción de humedad durante el almacenamiento o fabricación	Higroscopicidad intrínseca de la materia prima	Alteración de otros atributos críticos de calidad	2	1	1	2	P = 2, bajo porcentaje de excipiente en la mezcla. S = 1, API no es sensible a la humedad, no hay efecto medible en el paciente. D = 1, boletín de análisis entrega contenido de humedad de la MP	Sin acción

TABLA 9: Descripción y evaluación de riesgos para la determinación de los CMA.

En las Tablas 10, 11 y 12 se describen las escalas de probabilidad, severidad y detectabilidad respectivamente, utilizadas para efectuar la evaluación de riesgos descrita en la Tabla 9.

Escala	Probabilidad	Comentarios
1	Baja	Probabilidad baja de ocurrencia, pero podría ocurrir.
2	Media	Se espera que ocurra.
3	Alta	Elevada incidencia de fallas.

TABLA 10: Escala de probabilidad para determinar los CMA

Escala	Severidad	Descripción del impacto que tiene el atributo sobre el paciente
1	Menor	Efecto adverso, falta de eficacia, o impacto no conocido, lo cual podría afectar tanto la seguridad como la eficacia del producto en el paciente. (CQAs)
2	Mayor	Quejas de los clientes (incluyendo fallas en la administración del medicamento) o impacto en otro atributo de calidad.
3	Crítica	Sin efecto medible en el paciente o probabilidad de ocurrencia muy baja.

TABLA 11: Escala de severidad para determinar los CMA.

Escala	Detectabilidad	Comentarios
1	Alta	La causa del riesgo podría ser detectada durante el análisis de la MP, el cual es realizado en el laboratorio y se detalla en el respectivo boletín de análisis.
2	Media	La causa del riesgo podría ser detectada durante el análisis de la materia prima (MP), sin embargo, este no se realiza por parte del laboratorio y no se detalla en el respectivo boletín de análisis.
3	Baja	La causa del riesgo no se especifica en el boletín de análisis, en el Certificado de Análisis (COA), ni en la monografía correspondiente.

TABLA 12: Escala de detectabilidad para determinar los CMA.

En la Tabla 13 se describen las acciones que se deben tomar para mitigar los riesgos identificados en la Tabla 9, de acuerdo al NPR obtenido como ponderación final.

Escala	Nivel de riesgo	Acciones para mitigar el riesgo
NPR \leq 9 y (P) o (D) es $<$ 3	Bajo	Se acepta el riesgo.
NPR \leq 9, pero (P) o (D) es = 3	Medio	Se acepta el riesgo, pero de igual manera se debe tomar alguna acción de mitigación, o justificar apropiadamente en caso de no realizarla.
NPR $>$ 9	Alto	Tomar acciones de prevención. Se acepta el riesgo solo si luego de la acción tomada el NPR disminuye a 9 o menos.

TABLA 13: Escala de aceptación de riesgos posterior a la determinación de los CMA.

De acuerdo con la evaluación realizada en la Tabla 9, se optó por realizar una serie de acciones para mitigar los riesgos y optimizar la formulación, tales como la ejecución de un DoE, mediante el cual fue posible determinar los rangos óptimos de Avicel PH 200 y de Kollidon VA 64, así como también evaluar el impacto de la utilización de dos grados diferentes de manitol sobre los CQA. En este caso, se propuso como alternativa al uso de manitol granular Mannogem (CoA proveedor disponible en **Anexo 2**) la compra de una muestra de manitol Parteck ODT (Merck), del cual ya se tenía buenas referencias (CoA proveedor disponible en **Anexo 3**). Además, se decidió comparar las propiedades de flujo de la mezcla al utilizar ambos grados de manitol, lo que podría afectar la etapa de compresión durante el ciclo de vida del producto. Por último, se planteó el uso de Aerosil 200 (dióxido de silicio coloidal) como agente deslizante para disminuir la estática del API. Teniendo estos antecedentes, se procedió a reevaluar los riesgos identificados (detalle en **Anexo 4**), determinando que son aceptables si se toman las acciones preventivas descritas anteriormente.

4. Establecimiento de la fórmula cuali-cuantitativa óptima del producto

Primeramente se describe el DoE, el cual fue diseñado y analizado con la ayuda de la aplicación estadística Minitab. El diseño contemplado fue un factorial completo de dos niveles y tres factores. Como se explicó anteriormente, los tres factores incluyeron la cantidad de Kollidon VA 64, la cantidad de Avicel PH 200, y el tipo de manitol utilizado. Cabe destacar que, hasta ahora ninguna entidad regulatoria permite el uso de rangos para las cantidades de excipientes, por lo que los primeros dos factores mencionados no podrían incluirse dentro de un espacio de diseño de formulación. Además, el tercer factor mencionado es de tipo discontinuo (no numérico), ya que no solamente el tamaño de partícula del manitol (CMA) impacta los CQA en estudio, sino que también la distribución del tamaño de partícula (PSD), la forma de las partículas, así como el co-procesamiento del granulado (Parteck ODT esta co-procesado con croscarmelosa sódica). Por lo tanto, con la realización de este DoE se buscó principalmente la optimización de la formulación y no la determinación de un espacio de diseño.

En la Tabla 14 se muestra cómo se ingresaron los factores y niveles en el programa estadístico Minitab. El diseño contempla 3 factores (2 numéricos y 1 no numérico), los cuales fueron evaluados en 2 niveles, uno bajo y uno alto.

Factor	Nombre	Tipo	Bajo	Alto
A	Kollidon VA 64	Numérico	0%	3%
B	Avicel PH 200	Numérico	10%	30%
C	Tipo Manitol	Texto	Mannogem	Parteck

TABLA 14: Factores y niveles del diseño de experimentos.

Como el diseño contempla un factorial completo de dos niveles y tres factores (2^3), la cantidad de experimentos necesarios es de 8. En la Tabla 15 se presenta el orden estándar (del 1 al 8) de los experimentos propuestos, el cual sigue el patrón predefinido para todos los DoE.

OrdenEst	Kollidon VA 64	Avicel PH 200	Tipo Manitol
1	0	10	Mannogem
2	3	10	Mannogem
3	0	30	Mannogem
4	3	30	Mannogem
5	0	10	Parteck
6	3	10	Parteck
7	0	30	Parteck
8	3	30	Parteck

TABLA 15: Orden estándar de los experimentos.

En la Tabla 16, se presenta el orden aleatorizado de los experimentos, lo cual permite equilibrar las condiciones externas o no controlables que podrían influir y sesgar los resultados obtenidos.

OrdenEst	OrdenCorrida	Kollidon VA 64	Avicel PH 200	Tipo Manitol
1	1	0	10	Mannogem
5	2	0	10	Parteck
6	3	3	10	Parteck
8	4	3	30	Parteck
7	5	0	30	Parteck
3	6	0	30	Mannogem
4	7	3	30	Mannogem
2	8	3	10	Mannogem

TABLA 16: Orden aleatorizado de los experimentos.

Luego, se procedió con la fabricación de las pruebas establecidas en el DoE anterior, las cuales se fabricaron de acuerdo con las formulaciones y cantidades descritas en el **Anexo 5**, y de acuerdo con el mismo procedimiento de fabricación utilizado para la prueba de formulación preliminar.

Una vez fabricadas las pruebas, se realizaron los análisis de interés. En la Tabla 17, se presenta un resumen de los resultados obtenidos e ingresados a Minitab, los cuales corresponden al promedio obtenido en las mediciones realizadas para cada experimento (detalle de los resultados se encuentra en el **Anexo 6**).

OrdenEst	OrdenCorrida	Kollidon VA 64	Avicel PH 200	Tipo Manitol	Y=Peso	Y=Dureza	Y=Friabilidad	Y=Desintegración	Y=Humedad
1	1	0	10	Mannogem	1,04185	3,130	39,9500	102	0,757
5	2	0	10	Parteck	1,01535	13,560	0,1526	88	0,916
6	3	3	10	Parteck	1,01215	12,710	0,1858	103	1,077
8	4	3	30	Parteck	1,03405	14,140	0,0832	205	1,828
7	5	0	30	Parteck	1,00739	14,445	0,1500	176	1,748
3	6	0	30	Mannogem	1,05034	7,030	0,1926	220	1,482
4	7	3	30	Mannogem	1,01720	7,300	0,1370	397	1,697
2	8	3	10	Mannogem	1,04726	4,415	31,6000	210	0,779

TABLA 17: Resumen resultados DoE.

Como se observa, los resultados de peso prácticamente no variaron entre una fórmula y otra, por lo que no fue evaluado con mayor detalle. Los resultados de humedad tuvieron variación, no obstante, estos se encuentran dentro del límite establecido en el QTPP. Además, el contenido de humedad no corresponde a un CQA, por lo que no será evaluado con mayor detalle. Los resultados de dureza, desintegración y friabilidad si corresponden a un CQA, por lo que fueron evaluados con ayuda del programa Minitab.

En primer lugar se evaluó el atributo de dureza. Como se observa en la Figura 3, uno de los resultados que entrega el programa es un diagrama de Pareto, con el cual es posible observar la relevancia de cada factor involucrado sobre el atributo de calidad.

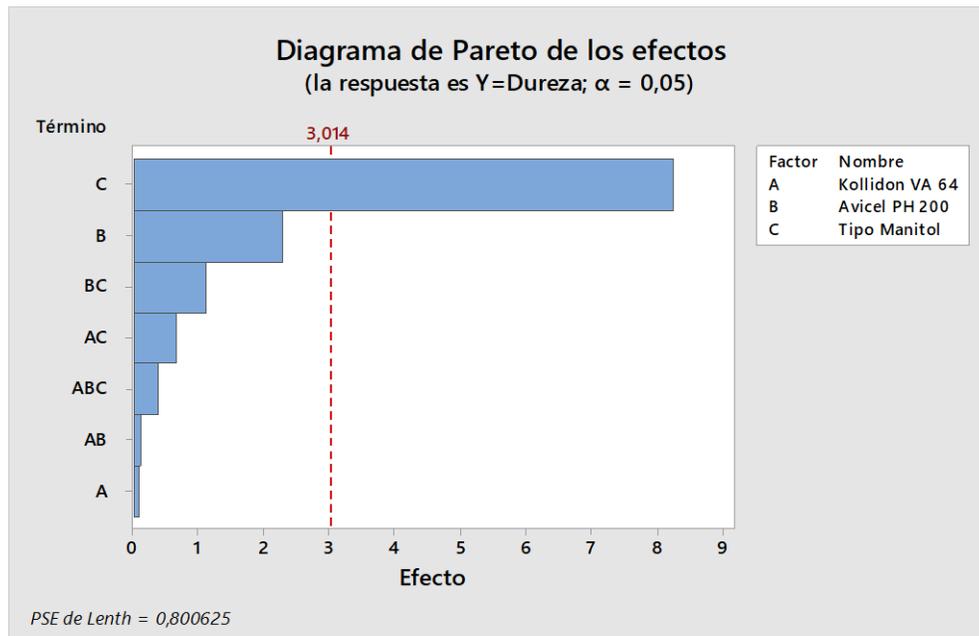


FIGURA 3: Diagrama de Pareto para la dureza considerando todos los factores.

En este caso, se observa que el único factor que sobrepasa el umbral de significancia estadística es el tipo de manitol, a diferencia de la cantidad de Kollidon VA 64, la cual tendría una influencia prácticamente nula. Además, las interacciones entre los factores (AB, BC, AC y ABC) tampoco tienen influencia sobre el atributo de calidad.

En la Figura 4, se presentan un análisis de varianza (ANOVA) efectuado a los resultados de dureza, considerando la interacción entre todos los factores estudiados.

Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Modelo	7	150,079	21,440	*	*
Lineal	3	146,331	48,777	*	*
Kollidon VA 64	1	0,020	0,020	*	*
Avicel PH 200	1	10,351	10,351	*	*
Tipo Manitol	1	135,960	135,960	*	*
Interacciones de 2 términos	3	3,443	1,148	*	*
Kollidon VA 64*Avicel PH 200	1	0,028	0,028	*	*
Kollidon VA 64*Tipo Manitol	1	0,918	0,918	*	*
Avicel PH 200*Tipo Manitol	1	2,498	2,498	*	*
Interacciones de 3 términos	1	0,304	0,304	*	*
Kollidon VA 64*Avicel PH 200*Tipo Manitol	1	0,304	0,304	*	*
Error	0	*	*		
Total	7	150,079			

FIGURA 4: ANOVA para la dureza considerando todos los factores.

En esta figura se puede observar que no es posible obtener un *valor p* para ANOVA, debido a que no se realizaron duplicados o réplicas de los datos. Sin embargo, es posible realizar un ajuste al diseño (de acuerdo a las reglas de priorización de un DoE) con la finalidad de dar robustez al estudio. Este ajuste consiste en eliminar uno de los factores (el que tenga menor significancia estadística), con la finalidad de modificar el diseño factorial de 2^3 a 2^2 experimentos, utilizando la misma cantidad de resultados (8). Por lo que de esta manera, el diseño considera la realización de réplicas.

En este caso se eliminó el factor de la cantidad de Kollidon VA 64 (el cual no representa significancia sobre el atributo crítico de dureza), obteniendo los siguientes resultados:

En la Figura 5, se presenta el mismo diagrama de Pareto de la Figura 3, pero sin considerar el factor A en el diseño.

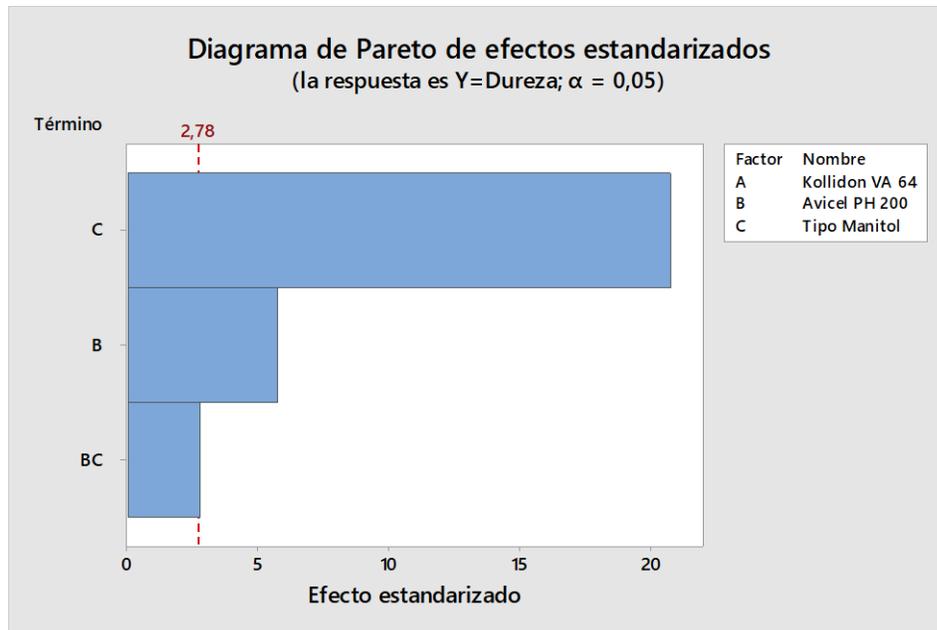


FIGURA 5: Diagrama de Pareto para la dureza considerando 2 factores.

En este diagrama es posible observar nuevamente que el tipo de manitol tiene la mayor significancia estadística, sin embargo, a diferencia del diagrama anterior, se observa que la cantidad de Avicel PH 200 supera el umbral de significancia estadística. Además, la interacción entre ambos factores se encuentra al límite de la significancia.

En la Figura 6 se presenta un ANOVA para los resultados de dureza, pero sin considerar el factor A como parte del diseño.

Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Modelo	3	148,809	49,603	156,25	0,000
Lineal	2	146,311	73,156	230,44	0,000
Avicel PH 200	1	10,351	10,351	32,61	0,005
Tipo Manitol	1	135,960	135,960	428,28	0,000
Interacciones de 2 términos	1	2,498	2,498	7,87	0,049
Avicel PH 200*Tipo Manitol	1	2,498	2,498	7,87	0,049
Error	4	1,270	0,317		
Total	7	150,079			

FIGURA 6: ANOVA para la dureza considerando 2 factores.

Mediante este ANOVA es posible corroborar la relevancia de ambos factores de acuerdo al *p value* (valor p) al seguir la siguiente lógica:

H0 = Hipótesis nula = variar el nivel del excipiente no tiene efecto sobre la dureza.

H1 = Hipótesis alternativa = variar el nivel del excipiente si tiene efecto sobre la dureza.

Si *p value* < 0,05, se acepta la hipótesis alternativa, ya que no existe evidencia estadísticamente significativa que demuestre la hipótesis nula.

En este caso, el *valor p* es menor a 0,05, por lo que se acepta que al variar el nivel de ambos factores en la proporción planteada si tiene efecto sobre la dureza.

En la Figura 7 se presenta la gráfica de efectos principales para la dureza, sin considerar el factor A. Lo anterior da cuenta del grado de influencia de cada factor individualmente sobre el atributo.

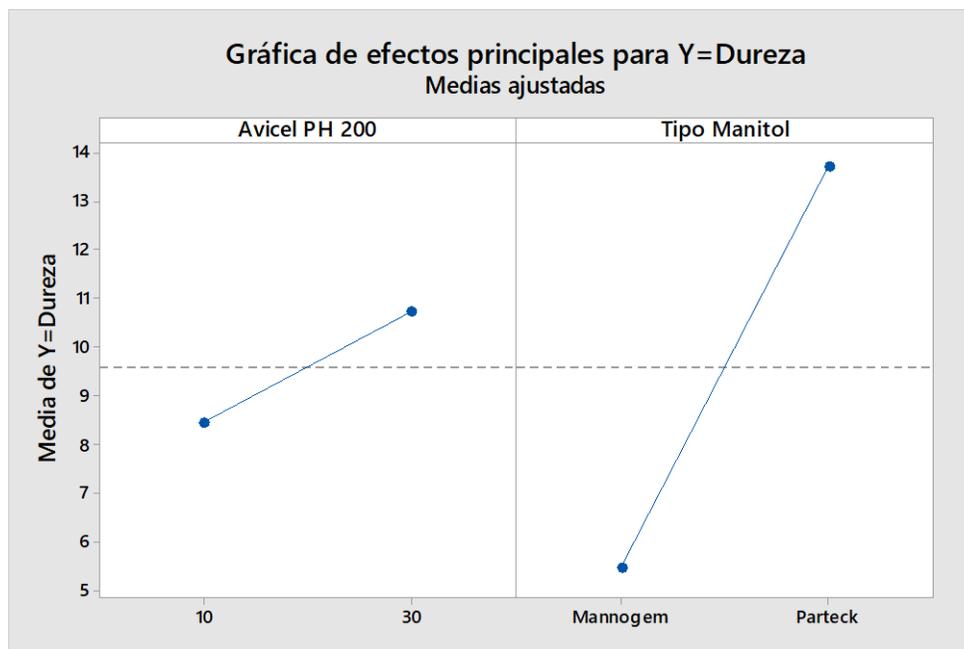


FIGURA 7: Gráfica de efectos principales para la dureza considerando 2 factores.

En esta figura, es posible observar que al pasar de utilizar manitol Mannogem a manitol Parteck, tiene mayor efecto sobre la dureza que pasar de utilizar una menor cantidad de Avicel PH 200 a una mayor cantidad.

En la Figura 8 se presenta la gráfica de interacciones principales para dureza, sin considerar el factor A. Esta gráfica da cuenta de las interacciones (ya sea negativas o positivas) que podrían ocurrir entre los factores, generando un efecto mucho mayor sobre el atributo al ejercer su acción en conjunto que al actuar cada uno por sí solo.

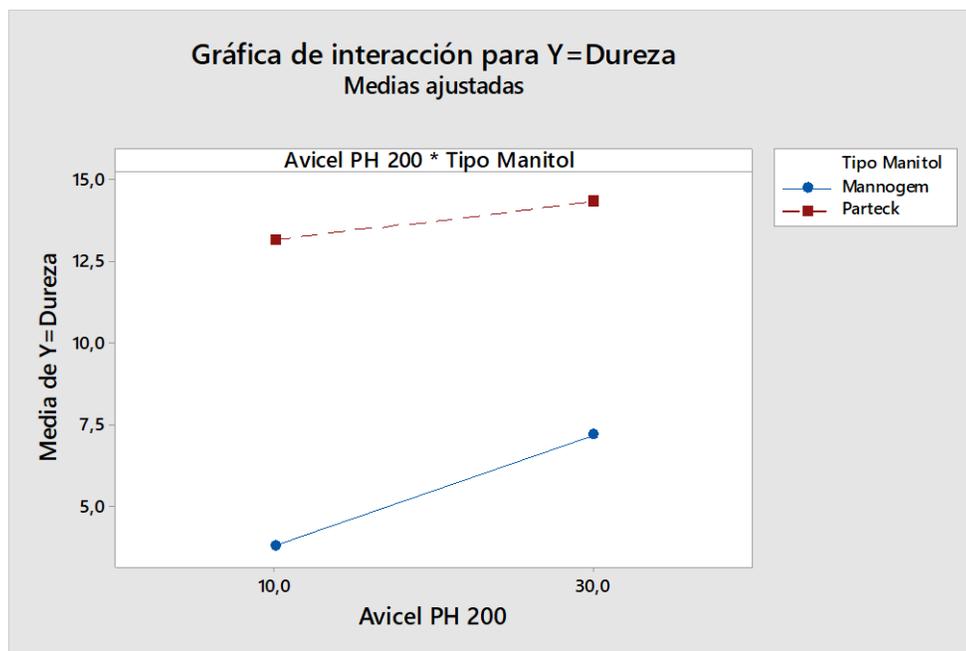


FIGURA 8: Gráfica de interacciones principales para la dureza considerando 2 factores.

En esta figura, se puede ver que dentro del rango de estudio no existe interacción significativa al combinar ambos factores (ya que las rectas no se entrecruzan).

En la Figura 9 se presenta la ecuación que rige el modelo para el atributo de dureza en este caso.

Ecuación de regresión en unidades no codificadas

$$Y = \text{Dureza} = 7,316 + 0,1138 \text{ Avicel PH 200} + 5,240 \text{ Tipo Manitol} - 0,0559 \text{ Avicel PH 200} * \text{Tipo Manitol}$$

FIGURA 9: Ecuación del modelo para el CQA de dureza.

Con esta ecuación se podría realizar predicciones, donde se determine el rango óptimo necesario de cada factor para obtener una dureza apropiada. Sin embargo, como ya se explicó anteriormente, en este caso el objetivo es maximizar la respuesta obtenida, por lo que simplemente se utilizará la cantidad o tipo de excipiente que otorgue la mayor dureza.

Luego, se evaluó el atributo crítico de desintegración. En la Figura 10 se presenta la gráfica de efectos principales para la desintegración, considerando todos los factores estudiados.

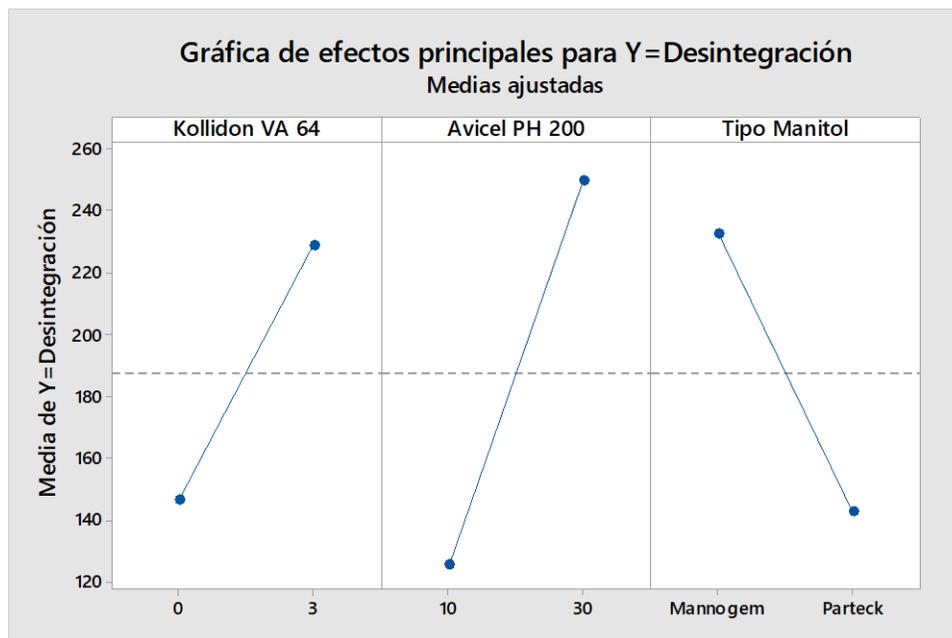


FIGURA 10: Gráfica de efectos principales para la desintegración considerando todos los factores.

En la gráfica anterior, se puede observar que el único factor que permite la disminución del tiempo de desintegración es el tipo de manitol, ya que los otros factores tienen el efecto negativo al pasar de nivel bajo a alto.

En la Figura 11 se presenta el diagrama de Pareto para la desintegración, considerando todos los factores estudiados.

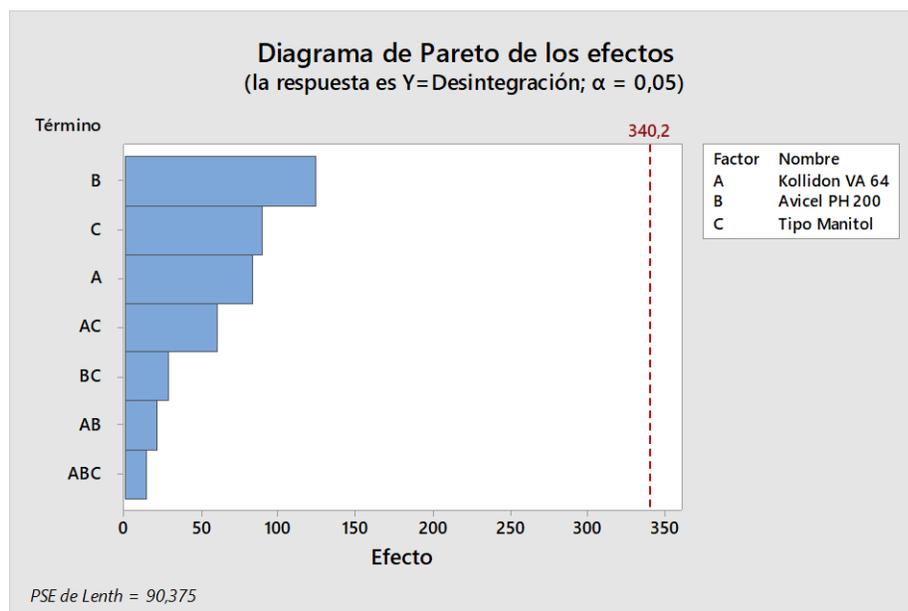


FIGURA 11: Diagrama de Pareto para la desintegración considerando todos los factores.

En este diagrama es posible observar que ninguno de los factores involucrados tiene una real significancia estadística sobre la desintegración. Además, al observar el resumen de los resultados obtenidos (Tabla 17), se corrobora que no hay mayor diferencia entre los tiempos de desintegración para cada prueba, y además, todos los tiempos obtenidos cumplen con el QTPP planteado (no más de 10 minutos). Por lo tanto, el atributo de desintegración no fue considerado para la determinación de la cantidad óptima para cada excipiente.

Por último, se evaluó el atributo crítico de friabilidad. En la Figura 12, se presenta el diagrama de Pareto para la friabilidad, considerando todos los factores estudiados.

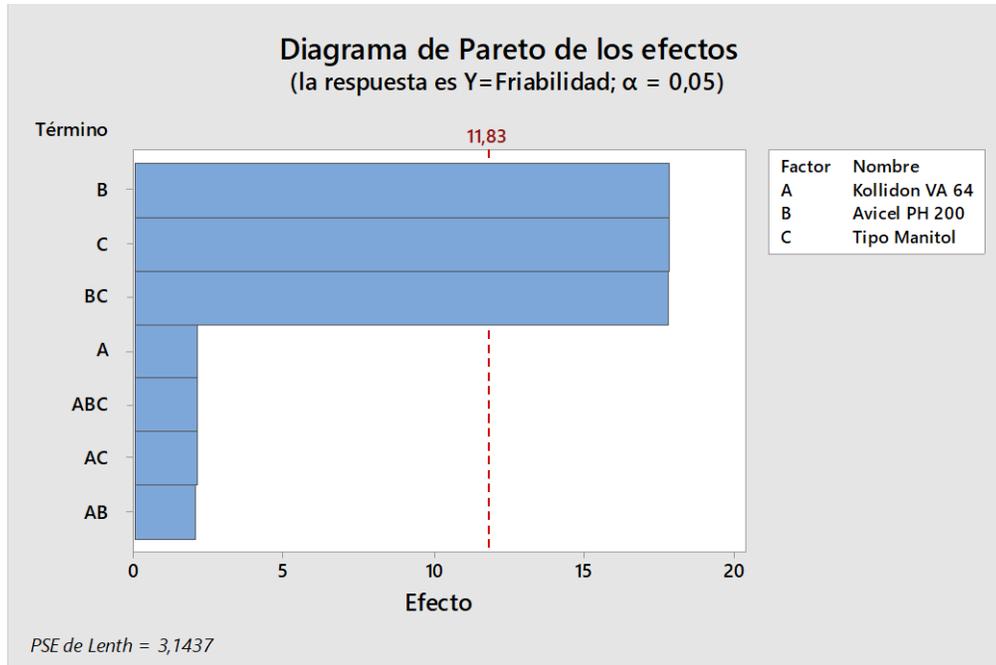


FIGURA 12: Diagrama de Pareto para la friabilidad considerando todos los factores.

Al igual que para el atributo de dureza, se observa que la variación de la cantidad de Kollidon VA 64 no tiene significancia estadística, por lo que se realizó el ajuste correspondiente para corroborar la relevancia de los factores B y C de manera robusta.

En la Figura 13, se presenta el diagrama de Pareto para la friabilidad, sin considerar el factor A como parte del diseño.

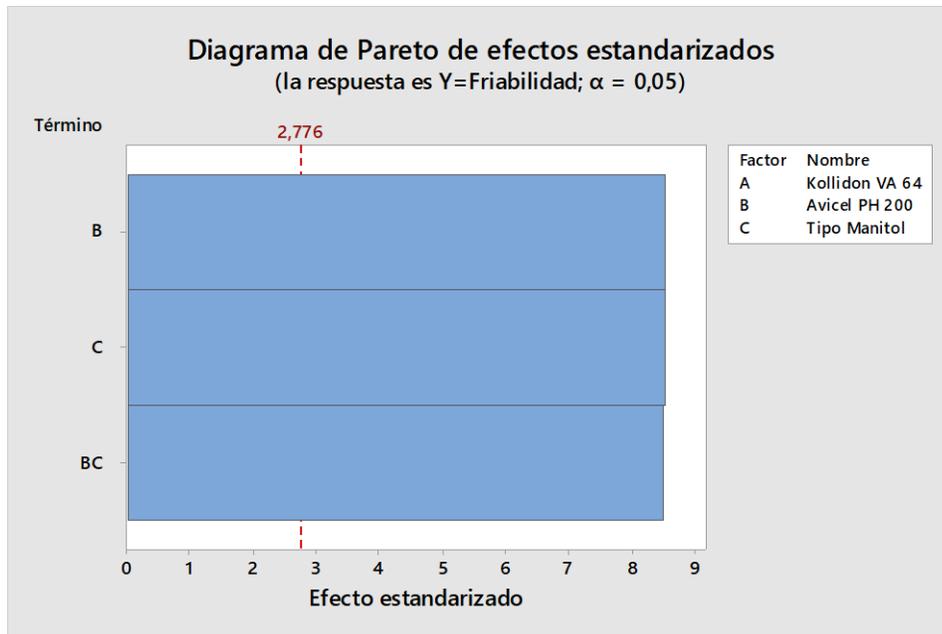


FIGURA 13: Diagrama de Pareto para la friabilidad considerando 2 factores.

En este caso, al considerar réplicas para el estudio es posible observar que tanto la cantidad de Avicel PH 200, el tipo de manitol, así como la interacción entre estos tienen influencia estadísticamente significativa sobre la friabilidad del producto.

En la Figura 14, se presenta el ANOVA para la friabilidad, sin considerar el factor A como parte del diseño.

Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Modelo	3	1903,69	634,564	72,80	0,001
Lineal	2	1271,52	635,761	72,94	0,001
Avicel PH 200	1	635,92	635,918	72,96	0,001
Tipo Manitol	1	635,60	635,604	72,92	0,001
Interacciones de 2 términos	1	632,17	632,171	72,53	0,001
Avicel PH 200*Tipo Manitol	1	632,17	632,171	72,53	0,001
Error	4	34,87	8,716		
Total	7	1938,56			

FIGURA 14: ANOVA para la friabilidad considerando 2 factores.

Mediante el *valor p* obtenido en el ANOVA de la Figura 14 (menor a 0,05) es posible confirmar lo observado en el diagrama de la Figura 13, concluyendo que existe efecto estadísticamente significativo sobre la friabilidad al variar el nivel de ambos factores.

En la Figura 15 se presenta la gráfica de efectos principales para la friabilidad, sin considerar el factor A como parte del diseño.

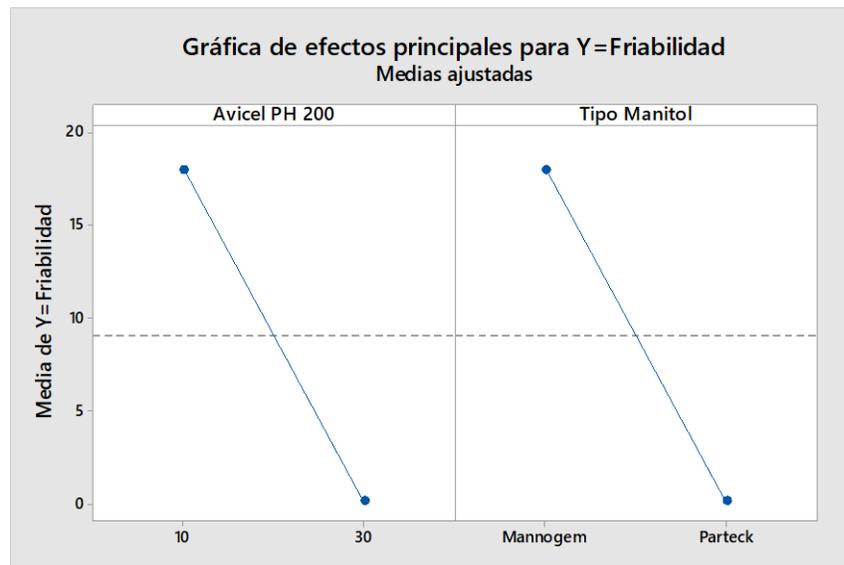


FIGURA 15: Gráfica de efectos principales para friabilidad considerando 2 factores.

En esta figura es posible observar que existe una disminución de la friabilidad al pasar del nivel bajo al nivel alto tanto para el tipo de manitol, como para la cantidad de Avicel PH 200.

En la Figura 16 se presenta el gráfico de interacciones principales para la friabilidad, sin considerar el factor A como parte del diseño.

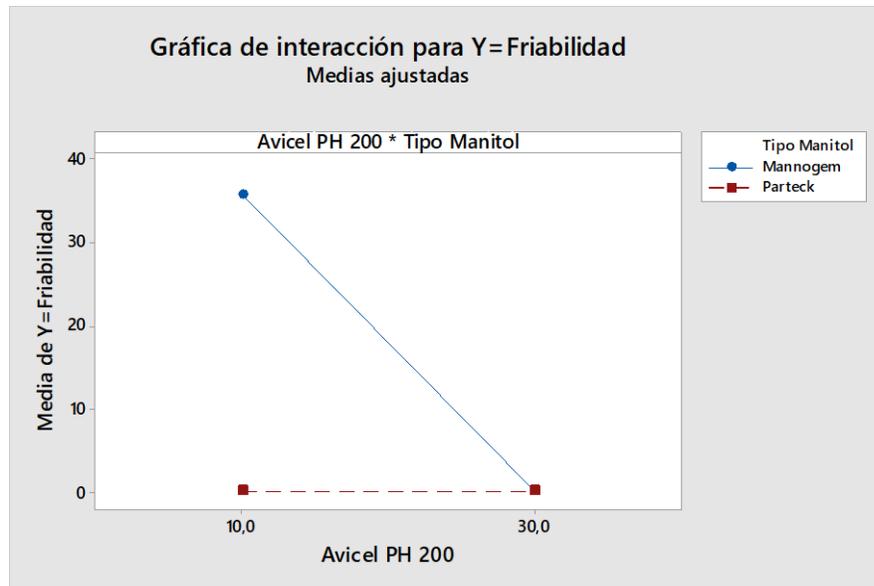


FIGURA 16: Gráfica de interacciones para la friabilidad considerando 2 factores.

En la figura anterior se puede observar que existe una interacción significativa entre ambos factores. La baja friabilidad obtenida con manitol Parteck ODT actuando por sí solo, se mantiene al utilizar cualquiera de los porcentajes de Avicel PH 200 estudiados. Sin embargo, la elevada friabilidad obtenida al utilizar manitol Mannogem actuando por sí solo, disminuye considerablemente al utilizar el nivel alto de Avicel PH 200, entrecruzándose con la recta de manitol Parteck ODT. Debido a lo anterior, se considera que existe una potenciación del efecto esperado, por lo que podría utilizarse esta combinación como una alternativa para optimizar el atributo de friabilidad.

La ecuación que representa el modelo para la friabilidad es la siguiente:

Ecuación de regresión en unidades no codificadas

$$Y = \text{Friabilidad} = 26,89 - 0,892 \text{ Avicel PH 200} - 26,69 \text{ Tipo Manitol} + 0,889 \text{ Avicel PH 200} * \text{Tipo Manitol}$$

FIGURA 17: Ecuación del modelo para el CQA de friabilidad.

Luego, se fabricaron dos mezclas de 500 g de producto utilizando los dos tipos de manitol estudiados, con las cuales fue posible comparar las propiedades de flujo y la PSD de estas.

En las Figuras 18 y 19, se muestran los histogramas de PSD obtenidos al efectuar el análisis granulométrico de las mezclas con Mannogem y con Pardeck ODT respectivamente (detalle se encuentra en **Anexo 7**).

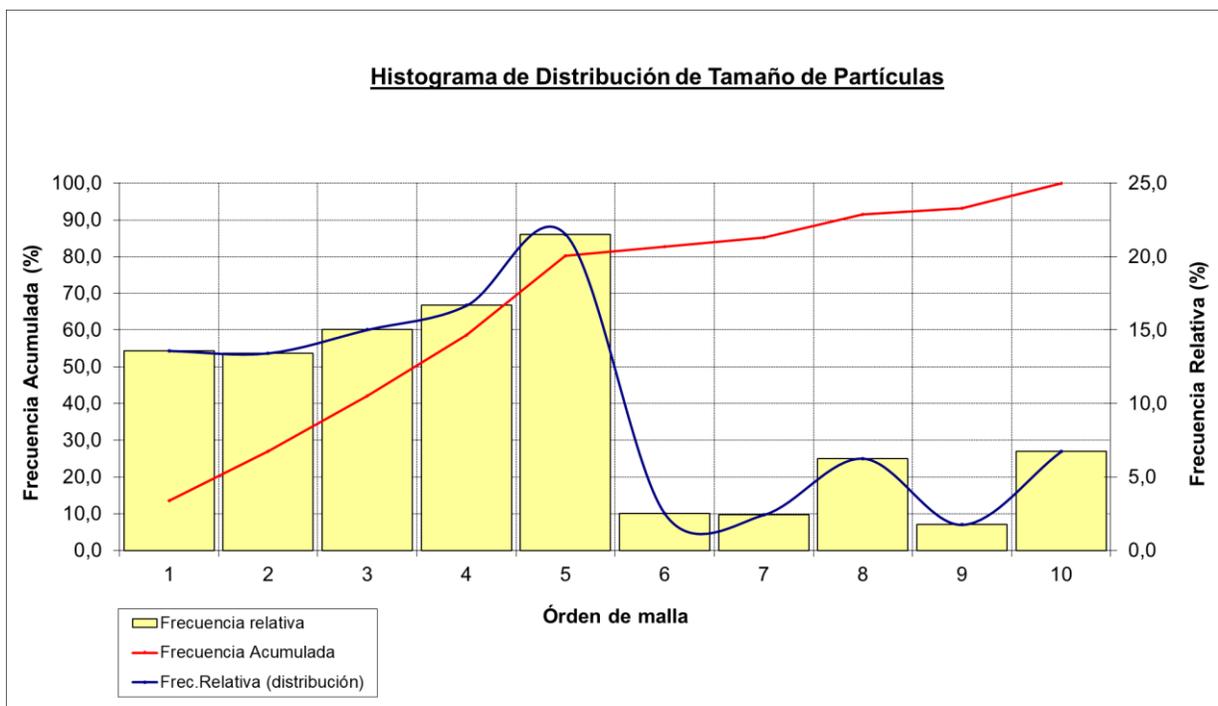


FIGURA 18: Histograma de PSD para mezcla con Mannogem.

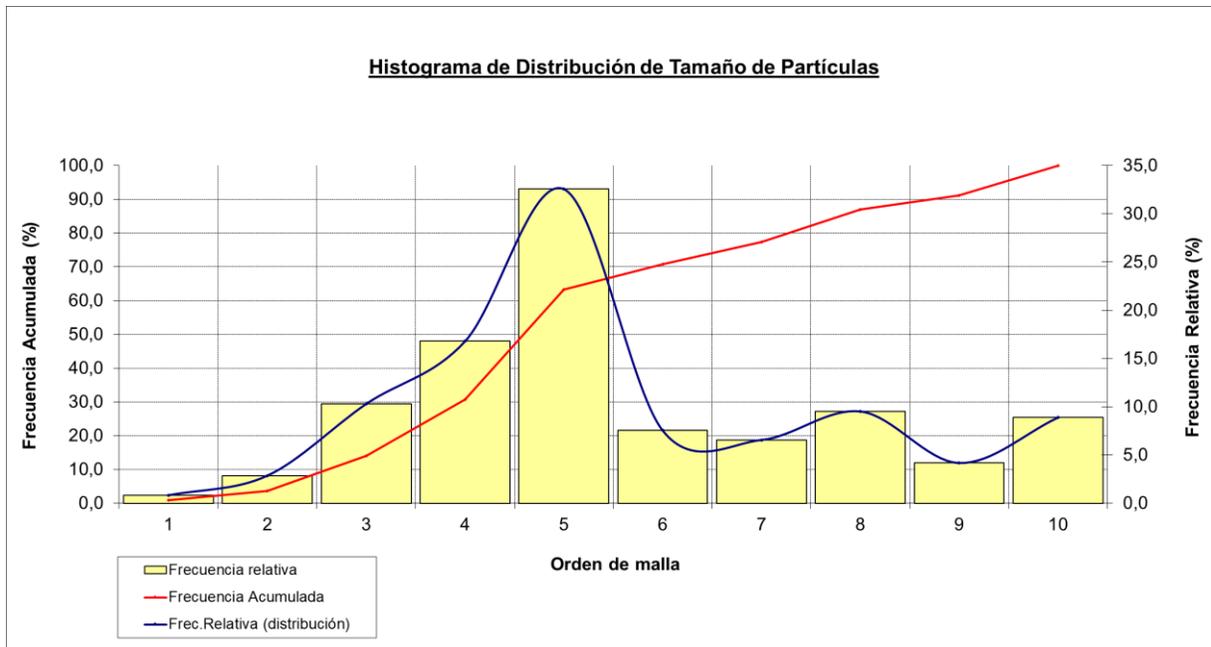


FIGURA 19: Histograma de PSD para mezcla con Parateck.

A partir de los histogramas presentados se puede observar que la mezcla que contiene manitol Parateck posee una distribución normal de tamaños de partícula (campana de gauss), ya que la mayor parte del porcentaje se encuentra alrededor del tamaño medio o nivel de malla 5 (180 μ m). A diferencia de la mezcla que contiene manitol Mannogem, cuya distribución es más amplia, encontrándose la mayor parte del porcentaje distribuido entre el nivel de malla 1 y el 5 (180 – 600 μ m). Por lo tanto, a partir de estos resultados se podría inferir que al utilizar Mannogem en vez de Parateck, la mezcla podría sufrir segregación de sus partículas o desmezclado durante la manipulación, alterando de esta forma la uniformidad del API en la mezcla y en los comprimidos.

En las Tablas 18 y 19, se presenta un resumen de los resultados obtenidos durante la caracterización reológica de las mezclas con Mannogem y Parateck ODT respectivamente (detalles y escalas utilizadas en **Anexo 8**).

Mannogem		
Atributo	Resultado	Interpretación de flujo
Densidad bulk	0,55 g/mL	N/A
Densidad de consolidación	0,69 g/mL	N/A
Índice de compresibilidad	19,80%	Relativamente bueno
Índice de Hausner	1,25	Relativamente bueno
Ángulo de reposo	29,3°	Excelente
Velocidad de flujo	17,9 g/seg	N/A

TABLA 18: Resumen resultados caracterización reológica mezcla con Mannogem.

Parteck		
Atributo	Resultado	Interpretación de flujo
Densidad bulk	0,50 g/mL	N/A
Densidad de consolidación	0,64 g/mL	N/A
Índice de compresibilidad	22,80%	Aceptable
Índice de Hausner	1,29	Aceptable
Ángulo de reposo	33,2°	Bueno
Velocidad de flujo	12,6 g/seg	N/A

TABLA 19: Resumen resultados caracterización reológica mezcla con Parteck.

Es posible observar que el flujo de la mezcla utilizando Mannogem es levemente mejor que el de la mezcla que contiene Parteck. Sin embargo, en la práctica ambos flujos son adecuados. Además, se observa que el índice de compresibilidad que otorga Parteck es mayor que el de Mannogem.

De acuerdo con el DoE realizado, fue posible concluir que se debe utilizar manitol Parteck ODT, ya que a diferencia de Mannogem, aporta un efecto mayor sobre el aumento de la dureza y la disminución de la friabilidad, además de poseer una menor PSD y propiedades reológicas adecuadas. En cuanto al Avicel PH 200 se concluye que, al utilizar la mayor cantidad propuesta, existiría un efecto importante sobre la dureza, y prácticamente el mismo efecto que aporta Parteck sobre la disminución de la friabilidad. Como se observó en la Figura 16, una alternativa podría haber sido utilizar Mannogem junto con la mayor cantidad de Avicel PH 200 propuesta, obteniendo casi el mismo resultado sobre la friabilidad que al combinar Avicel PH 200 con Parteck. Sin embargo, esta misma potenciación del efecto no ocurre para el caso de la dureza (Figura 8), por lo que no sería posible optimizar ambos CQA. En el caso del Kollidon VA 64, se observó que a pesar de que existe un efecto positivo sobre la friabilidad y la dureza al utilizar un 3% en vez de no utilizarlo (0%), su influencia no es estadísticamente significativa, por lo que se decidió eliminar de la formulación al considerarse un excipiente innecesario. Por último, en el caso del atributo de desintegración, este no se vio afectado significativamente por ninguno de los factores estudiados, por lo que no fue considerado para la elección de los niveles óptimos de excipientes. En resumen, se optó por descartar el uso de Kollidon VA 64, incluir un 30% de Avicel PH 200 y utilizar manitol de tipo Parteck ODT en la formulación.

Finalmente, se planteó la fórmula cuali-cuantitativa óptima para el producto y se realizó una evaluación del costo total de la fórmula por presentación venta. En la Tabla 20 se presenta la evaluación de costos por comprimido y en la Tabla 21 la evaluación de costos por presentación venta.

Componente (nombre de marca)	Porcentaje	mg/comp	USD/Kg	CLP/Kg	CLP/g	CLP/mg	CLP/comp
Subsalicilato de bismuto micro	26,2%	262,0 mg	56	40.320	40,32	0,04	10,56
Parateck ODT*	39,6%	395,5 mg	50	36.000	36,00	0,04	14,24
Avicel PH 200	30,0%	300,0 mg	12,5	9.000	9,00	0,01	2,70
Sucralosa en polvo	0,1%	1,0 mg	90	64.800	64,80	0,06	0,06
Colorante laca rojo FD&C N°40	0,6%	6,0 mg	53,32	38.390	38,39	0,04	0,23
Colorante laca rojo FD&C N°27	0,4%	4,0 mg	240	172.800	172,80	0,17	0,69
Driseal guinda	0,5%	5,0 mg	20	14.400	14,40	0,01	0,07
Menta crespita	0,2%	1,5 mg	-	-	-	-	-
Aerosil 200	0,5%	5,0 mg	10	7.200	7,20	0,01	0,04
Talco USP	1,0%	10,0 mg	1	720	0,72	0,00	0,01
Magnesio estearato	1,0%	10,0 mg	3,5	2.520	2,52	0,00	0,03
TOTAL	100,0%	1000,0 mg	-	-	-	-	28,63

*Componente de ajuste

TABLA 20: Evaluación de costos de la fórmula cuali-cuantitativa óptima por comprimido.

CLP/8 comp (blister)	PVC	ALU	Folleto	Estuche	Total
229,0	5,0	2,0	7,0	51,0	294,0

TABLA 21: Evaluación de costos por presentación venta.

Se observa que el costo total por presentación venta del producto sería de 294 pesos. Adicionalmente, se realizó el mismo cálculo considerando la utilización de manitol Mannogem, obteniendo un valor de 236 pesos (20% más económico). Sin embargo, como se revisó anteriormente, al utilizar ese tipo de manitol no sería factible optimizar la dureza del comprimido, la cual es crítica para el producto. Tomando estos antecedentes, el comité de innovación del laboratorio procedió a evaluar la propuesta realizada para la fórmula cuali-cuantitativa óptima, determinando que el valor calculado por presentación se encuentra dentro del estimado inicial para el proyecto, autorizando la continuidad del desarrollo.

5. Establecimiento de los parámetros de proceso óptimos, mediante la fabricación y evaluación de un lote de tamaño piloto

Primeramente, se realizó un filtrado de variables mediante la determinación de las RPS, con la finalidad de priorizar las etapas requieren una evaluación de riesgos asociados a sus parámetros de proceso. En la Tabla 22 se presenta la MPC mediante la cual fue posible evaluar cada etapa.

Incidencia (I) de los QA	7	7	3	7	1	7	3	3	7	1	TOTAL
Etapas del proceso	VAL	UDC	ESP	Sabor / Olor	Color	Dureza	FRIAB	Peso	DES	HUM	
Fraccionamiento	3	1	1	3	3	1	1	1	1	3	78
Tamizaje	7	1	1	3	3	1	1	1	1	3	106
Mezclado	3	7	1	1	3	1	1	1	3	3	120
Lubricación	1	3	1	1	1	3	3	1	3	1	94
Compresión	1	3	3	1	1	7	3	3	3	1	134

TABLA 22: Determinación de las etapas relevantes del proceso de fabricación (RPS), mediante una MPC.

En la Tabla 23 se detalla el criterio utilizado para definir la relevancia de cada etapa del proceso individualmente sobre cada atributo de calidad.

Grado de severidad	Escala	Descripción y Justificación
Alto	7	Elevada relación científica/técnica entre el proceso o parámetro de proceso con el atributo de calidad. Pequeños errores o variaciones en lo establecido podrían generar diferencias significativas en los resultados esperados.
Medio	3	Moderada relación científica/técnica entre el proceso o parámetro de proceso con el atributo de calidad. Pequeños errores o variaciones en lo establecido podrían generar diferencias leves a moderadas en los resultados esperados.
Bajo	1	No existe relación científica/técnica entre el proceso o parámetro de proceso con el atributo de calidad. Pequeños errores o variaciones en lo establecido podrían generar diferencias nulas o insignificantes en los resultados esperados.

TABLA 23: Escala de relevancia individual para determinar los RPS.

En la Tabla 24 se detallan las acciones que se deben realizar para reducir los riesgos de acuerdo con la ponderación total obtenida.

Grado de severidad	Ponderación	Acción
Alto	≥ 120	Determinar los CPP mediante un análisis de riesgo de tipo FMECA y realizar acciones de prevención.
Medio	90 – 120	Realizar acciones de detección (monitorización).
Bajo	50 – 90	Se acepta el riesgo.

TABLA 24: Escala de relevancia total para determinar los RPS.

En la Tabla 22, es posible observar que las etapas de mezclado y de compresión son las que podrían tener mayores riesgos asociados, por lo que para ambos casos se realizó una evaluación de riesgos de tipo FMECA.

En cuanto al tamizaje, se deberá monitorizar principalmente que las acciones planteadas en un comienzo para disminuir la estática del API están funcionando, con la finalidad de prevenir una baja en la valoración a causa de esta etapa. Y en cuanto a la lubricación, se deberá monitorizar que el tiempo de mezclado seleccionado para esa etapa no afecte la desintegración del comprimido.

En la Tabla 25 se presenta el análisis de riesgos utilizado para evaluar las etapas de mezclado y compresión, mediante lo cual fue posible determinar los CPP (que en este caso, corresponden a las causas asociadas al método de fabricación) y proponer acciones preventivas. Además, se incluyen las escalas de asignación de puntajes, y la reevaluación correspondiente.

Descripción					Evaluación					
Etapa	CQA impactado	Descripción del riesgo/falla	Causa asociada al método de fabricación (CPP)	Efecto	P	S	D	NPR	Justificación	Acciones para reducir el riesgo
Mezclado	UDC	Mala distribución del API en la mezcla	Tiempo de mezclado inadecuado	Comprimidos con valoración desuniforme	3	3	3	27	P = 3, ya que la curva de mezclado del API generalmente varía drásticamente entre un punto y otro. S = 3, ya que un lote desuniforme puede causar alteraciones en la eficacia del tratamiento. D = 3, ya que no es posible cuantificar el API durante el proceso.	Determinar el Tiempo óptimo de Mezclado (TOM)
			Velocidad de mezclado inadecuada		1	3	3	9	P = 1, ya que la velocidad de mezclado se mantiene constante si se realiza en un mezclador por volteo. S = 3, ya que un lote desuniforme puede causar alteraciones en la eficacia del tratamiento. D = 3, ya que no es posible cuantificar el API durante el proceso.	Sin acción, ya que la probabilidad de ocurrencia es prácticamente nula.
Mezclado	DESINT	Mala distribución de Parateck ODT (Manitol + croscarmel. sódica)	Tiempo de mezclado inadecuado	Elevado tiempo de DESINT	1	3	3	9	P = 1, ya que el desintegrante está co-procesado con manitol, el cual se distribuye con facilidad en la mezcla. S = 3, ya que en este caso, la velocidad de desintegración se relaciona con la eficacia y la seguridad. D = 3, ya que no es posible controlar la distribución de un excipiente en la mezcla.	Sin acción, ya que la probabilidad de ocurrencia es prácticamente nula.
			Velocidad de mezclado inadecuada		1	3	3	9	P = 1, ya que el desintegrante está co-procesado con manitol, el cual se distribuye con facilidad en la mezcla. S = 3, ya que en este caso, la velocidad de desintegración se relaciona con la eficacia y la seguridad. D = 3, ya que no es posible controlar la distribución de un excipiente en la mezcla.	Sin acción, ya que la probabilidad de ocurrencia es prácticamente nula.

Mezclado	Color	Mala distribución del colorante en la superficie del comprimido	Método de adición inadecuado	Comprimido con color desuniforme o incompleto (moteado)	3	1	3	9	P = 3, ya que va en baja proporción en la fórmula. En los comprimidos masticables se libera material blanco a la superficie. S = 1, no hay efecto medible en el paciente D = 2, ya que la mezcla puede verse homogénea, pero aun así obtener un comprimido moteado	Tamizar los colorantes con ayuda de una parte de la celulosa microcristalina y realizar una dilución geométrica con los otros excipientes
	Humedad	Mezcla absorbe humedad durante el proceso	Sala de mezclado sin humedad controlada	Contenido de humedad elevado	2	1	1	2	P = 2, la fórmula no posee un alto porcentaje de excipientes higroscópicos. S = 1, API no es sensible a la humedad, no hay efecto medible en el paciente. D = 1, ya que el contenido de humedad se puede medir como control de proceso por etapas.	Sin acción
Compresión	Dureza	Dureza baja o elevada	Fuerza de compresión inadecuada por desconocer los rangos óptimos	Alteración de la FRIAB y la DESINT	3	3	2	18	P = 3, ya que pequeñas variaciones en la fuerza de compresión pueden alterar la dureza, friabilidad y desintegración. S = 3, dureza y desintegración son críticas para la seguridad. Friabilidad es crítica para la calidad (en este caso). D = 2, ya que es posible medir la dureza durante el proceso, sin embargo es necesario contar con un rango bien definido.	Determinar el rango óptimo de fuerza de compresión, evaluando dureza, friabilidad y desintegración
	Peso	Elevada variación de peso	Elevada velocidad de compresión sin uso de cargador forzado	Valoración desuniforme (debido a una elevada variación de peso). Espesor inadecuado	3	2	2	12	P = 3, ya que una elevada velocidad de compresión en una comprimidora sin cargador forzado puede ocasionar irregularidad en el llenado de matrices. S = 2, podría generar incumplimiento de la UDC, ya que se calcula en base a la variación de peso de los comprimidos. D = 2, ya que es posible medir el peso durante el proceso, pero no constantemente.	Utilizar una velocidad de compresión relativamente baja y constante. No utilizar cargador forzado, para verificar el peor caso del flujo de la mezcla.

TABLA 25: Descripción y evaluación de riesgos para la determinación de los CPP.

En las Tablas 26, 27 y 28 se describen las escalas de probabilidad, severidad y detectabilidad respectivamente, utilizadas para efectuar la evaluación de riesgos descrita en la Tabla 25.

Escala	Probabilidad	Comentarios
1	Baja	Probabilidad baja de ocurrencia, pero podría ocurrir.
2	Media	Se espera que ocurra.
3	Alta	Elevada incidencia de fallas.

TABLA 26: Escala de probabilidad para determinar los CPP.

Escala	Severidad	Descripción del impacto que tiene el atributo sobre el paciente
1	Menor	Efecto adverso, falta de eficacia, o impacto no conocido, lo cual podría afectar tanto la seguridad como la eficacia del producto en el paciente. (CQAs)
2	Mayor	Quejas de los clientes (incluyendo fallas en la administración del medicamento) o impacto en otro atributo de calidad.
3	Crítica	Sin efecto medible en el paciente o probabilidad de ocurrencia muy baja.

TABLA 27: Escala de severidad para determinar los CPP.

Escala	Detectabilidad	Comentarios
1	Alta	La causa del riesgo podría ser detectada previo a la operación unitaria.
2	Media	Riesgo podría ser detectado durante la operación unitaria.
3	Baja	Riesgo podría ser detectado luego de la operación unitaria (análisis de producto terminado).

TABLA 28: Escala de detectabilidad para determinar los CPP.

En la Tabla 29 se describen las acciones que se deben tomar para mitigar los riesgos identificados en la Tabla 25, de acuerdo al NPR obtenido como ponderación final.

Escala	Nivel de riesgo	Acciones para mitigar el riesgo
NPR \leq 9 y (P) o (D) es $<$ 3	Bajo	Se acepta el riesgo.
NPR \leq 9, pero (P) o (D) es = 3	Medio	Se acepta el riesgo, pero de igual manera se debe tomar alguna acción de mitigación, o justificar apropiadamente en caso de no realizarla.
NPR $>$ 9	Alto	Tomar acciones de prevención. Se acepta el riesgo solo si luego de la acción tomada el NPR disminuye a 9 o menos.

TABLA 29: Escala de aceptación de riesgos posterior a la determinación de los CPP.

De acuerdo con la evaluación realizada, se decide llevar a cabo acciones preventivas para reducir los riesgos, tales como, utilizar una velocidad de compresión relativamente baja y constante (debido a que la comprimidora posee solo 8 punzones y no se utiliza cargador forzado), dilución geométrica de los colorantes, determinación del TOM, así como la determinación del rango óptimo de fuerza de compresión. Las últimas dos acciones mencionadas poseen niveles de ajuste, por lo que podrían haberse incluido dentro de un DoE, sin embargo, no se realizó, ya que la curva de tiempo de mezclado versus uniformidad de granel en general es no-lineal, por lo que no sería posible incluirla dentro de una regresión lineal múltiple ni extrapolar datos adecuadamente. Teniendo estos antecedentes, se procedió a reevaluar los riesgos identificados (detalle en **Anexo 9**), determinando que son aceptables si se toman las acciones preventivas descritas anteriormente.

Luego, se procedió con la fabricación del lote de parametrización de tamaño piloto (4 Kg de mezcla o 4.000 comprimidos). No fue factible fabricar una cantidad mayor debido a la capacidad del mezclador de doble cono Erweka disponible en la planta piloto. La densidad de la mezcla es 0,57 g/mL y el mezclador tiene una capacidad de 12 L

aproximadamente, por lo que al utilizar 4000 g de mezcla se ocupan 7 L de capacidad, lo que corresponde a una ocupancia del 58% (ocupancia óptima entre 30% – 60% referida por el fabricante).

El lote de parametrización fue fabricado utilizando la formulación determinada previamente como óptima y siguiendo el flujo de fabricación descrito en el diagrama de la Figura 20.

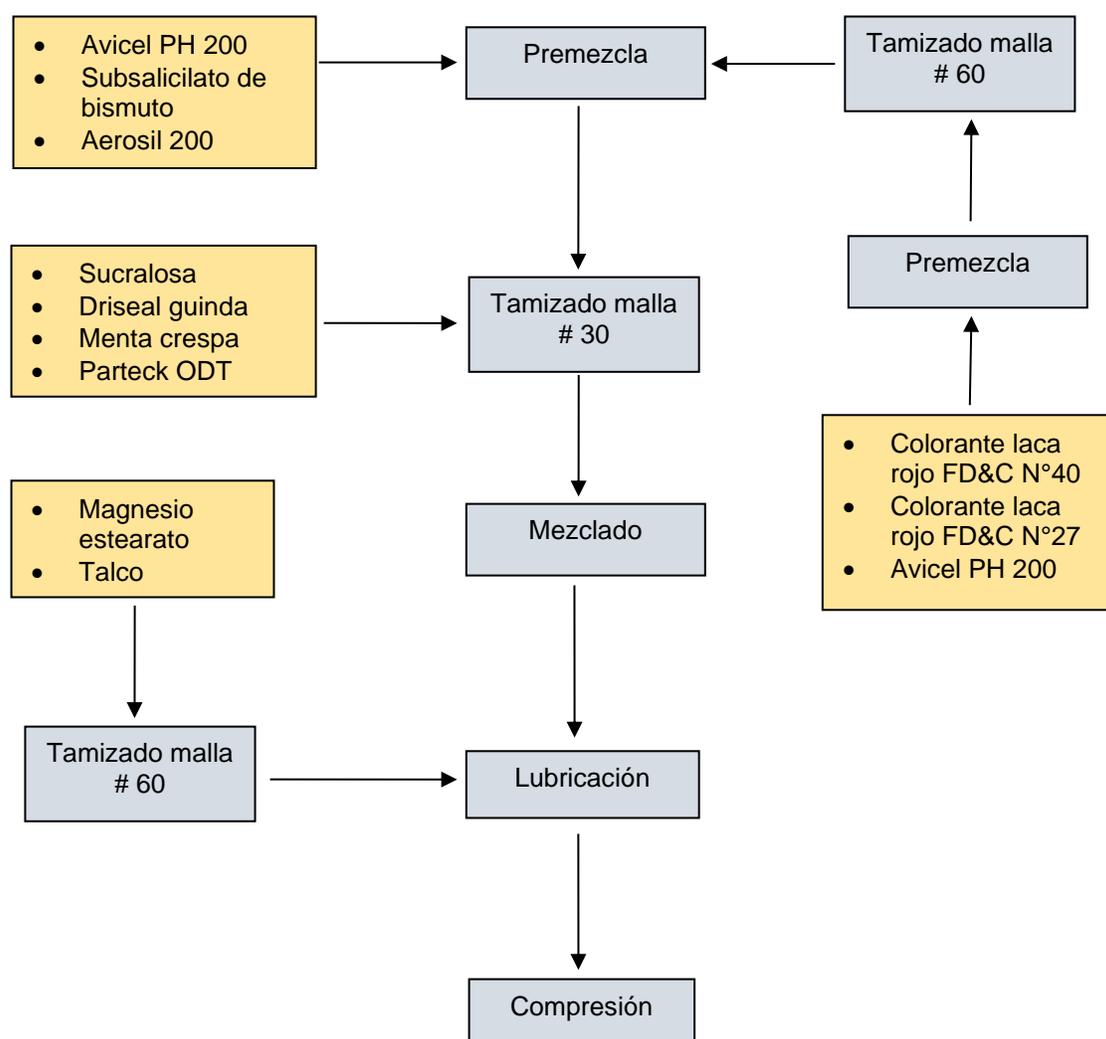


FIGURA 20: Diagrama de flujo para el procedimiento de fabricación del lote de parametrización.

Durante la etapa de mezclado se buscó establecer el TOM, para lo cual fue necesario determinar la distribución del API en la mezcla a los 5, 10, 15, 20 y 25 minutos del proceso. Para llevar a cabo lo anterior, se utilizó una lanza de muestreo, con la cual se retiró aproximadamente 3 g de mezcla desde tres puntos diferentes de la superficie, tres del medio, tres de la base y uno del fondo del mezclador. Una vez obtenidas las muestras, se colocaron cuidadosamente en un papel aluminio bien cerrado, y se analizaron por el área analítica del departamento, obteniendo como resultado final el coeficiente de variación (RSD) de las valoraciones efectuadas para cada tiempo. En la Tabla 30 descrita a continuación se presenta un resumen de los resultados obtenidos (el detalle de los resultados obtenidos se encuentra en el **Anexo 10**).

Tiempo de mezclado	N° muestra	mg / comprimido	Valoración	Promedio valoración	RSD
5 minutos	1	305,9	116,8	109,1	3,48
	2	280,7	107,2		
	3	273,5	104,4		
	4	287,1	109,6		
	5	285,3	108,9		
	6	270,9	103,4		
	7	282,8	107,9		
	8	288,5	110,1		
	9	292,4	111,6		
	10	290,8	111,0		
10 minutos	1	284,0	108,4	106,5	2,46
	2	287,9	109,9		
	3	279,6	106,7		
	4	282,2	107,7		
	5	276,9	105,7		
	6	274,9	104,9		
	7	276,3	105,5		
	8	284,8	108,7		
	9	263,3	100,5		
	10	279,4	106,7		
15 minutos	1	274,0	104,6	108,2	4,42
	2	283,4	108,2		
	3	286,3	109,3		
	4	279,7	106,7		
	5	271,0	103,4		
	6	271,0	103,4		
	7	314,3	119,9		
	8	285,7	109,0		
	9	288,2	110,0		
	10	280,4	107,0		

20 minutos	1	281,8	107,6	109,1	3,17
	2	292,6	111,7		
	3	300,4	114,7		
	4	273,7	104,5		
	5	294,5	112,4		
	6	290,1	110,7		
	7	288,5	110,1		
	8	285,2	108,9		
	9	279,2	106,6		
	10	272,6	104,0		
25 minutos	1	281,8	107,55	110,20	2,95
	2	286,1	109,19		
	3	302,7	115,55		
	4	298,7	114,02		
	5	283,7	108,30		
	6	295,0	112,60		
	7	294,7	112,48		
	8	276,9	105,70		
	9	281,1	107,29		
	10	286,3	109,28		

TABLA 30: Resumen resultados determinación TOM.

En la Figura 21 se presenta una gráfica de tiempo de mezclado v/s RSD de valoración.

A menor valor de RSD, mayor es la uniformidad de la mezcla granel sin lubricar.



FIGURA 21: Curva de mezclado del lote de parametrización.

De acuerdo con los resultados obtenidos, es posible afirmar que el tiempo óptimo de mezclado es de 10 minutos (ya que se obtiene el menor coeficiente de variación). No obstante, se observa que a los 5, 10, 20 y 25 minutos se obtiene un RSD adecuado (menor a 4,0%) ²². En general esta etapa del proceso sigue un patrón de mezclado y desmezclado repetitivo, lo que se evidencia también en la Figura 21, donde se alcanza un RSD de 4,5% luego de tan solo 5 minutos después del TOM. Es por esto que, se recalca la importancia de establecer un espacio de diseño, ya que al agitar la mezcla unos dos o tres minutos por sobre lo establecido, se podría afectar sustancialmente la uniformidad de la mezcla y con ello, la uniformidad de contenido del producto.

Una vez lubricada la mezcla, se procedió con la etapa de compresión, para lo cual se utilizaron diferentes fuerzas de compresión, con la finalidad de evaluar el efecto del parámetro sobre la dureza, friabilidad y la desintegración (CQAs). Cabe destacar que la comprimidora utilizada indica niveles de fuerza de compresión y no unidades de fuerza propiamente tal. La comprimidora cuenta con 16 niveles, y en el manual técnico se detalla que la fuerza de compresión mínima es de 10 kN y la máxima de 40 kN, por lo que cada nivel corresponde a 2 kN. La velocidad de compresión (de acuerdo al manual) va desde 3.500 a 30.000 comprimidos / hora, pero en el panel de control del equipo se declaran porcentajes (0 – 100%). En este caso se utilizó una velocidad de 40%, lo que correspondería a 10.500 comprimidos / hora aproximadamente.

En la Tabla 31 se presenta un resumen de los resultados obtenidos para los CQA de interés (el detalle de los resultados se encuentra en el **Anexo 11**):

N° Sublote	Fuerza de compresión (Kn)	Valor	Peso (g)	Dureza (kp)	FRIAB (%)	DESINT	Espesor (mm)	Diámetro (mm)
SL01	32,0	Promedio	0,999	1,2	100	> 15 min	5,15	16,66
		RSD (%)	0,79	11,9			0,55	0,1
SL02	33,0	Promedio	1,002	3,9	31,33	4 min	4,72	16,67
		RSD (%)	0,59	10,5			0,51	0,11
SL03	34,0	Promedio	1,011	8,0	0,28	2 min	4,45	16,67
		RSD (%)	0,65	10,9			0,41	0,14
SL04	36,0	Promedio	1,005	14,4	0,27	4 min	4,04	16,66
		RSD (%)	2,68	10,0			1,42	0,14
SL05	38,0	Promedio	0,956	16,7	0,36	5,5 min	3,74	16,65
		RSD (%)	4,14	13,4			2,98	0,12

TABLA 31: Resumen resultados fuerza de compresión V/S CQA.

En esta tabla resumen se observa que el diámetro prácticamente no varía al modificarse la fuerza de compresión (depende del diámetro del punzón). El espesor del comprimido disminuye al aumentar la fuerza de compresión, obteniendo el valor objetivo establecido en el QTPP (4 mm) a los 36 kN de fuerza, no obstante, se obtiene un valor aceptable a los 34 y 38 kN. En el caso del peso, este se mantiene prácticamente constante con las diferentes fuerzas aplicadas. Es posible observar además, que el coeficiente de variación del peso y del espesor aumentan exponencialmente con el incremento de la fuerza de compresión, lo que podría atribuirse a la dificultad del equipo para equilibrar tal magnitud de fuerza. Esto además podría causar daños en el equipo y acortar su vida útil, lo que evidencia la importancia de optimizar la formulación y determinar los espacios de diseño correspondientes.

Tanto la dureza, la friabilidad, así como la desintegración, varían considerablemente al modificarse la fuerza de compresión. Es por esto que, se graficaron los resultados obtenidos, con la finalidad de comprender de mejor manera la relación del parámetro con cada atributo. En las Figuras 22, 23 y 24 se presentan los gráficos de fuerza de compresión v/s dureza, friabilidad y desintegración respectivamente.

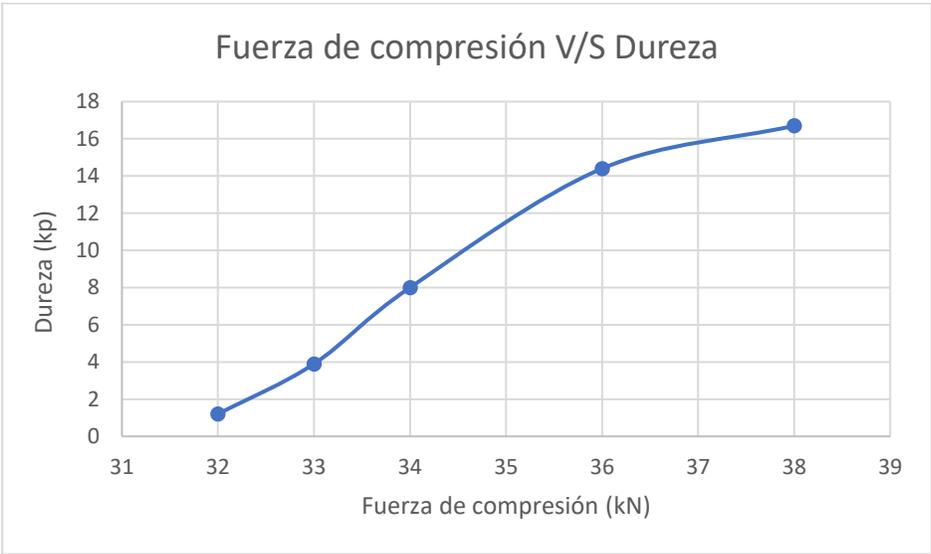


FIGURA 22: Curva de fuerza de compresión versus dureza.

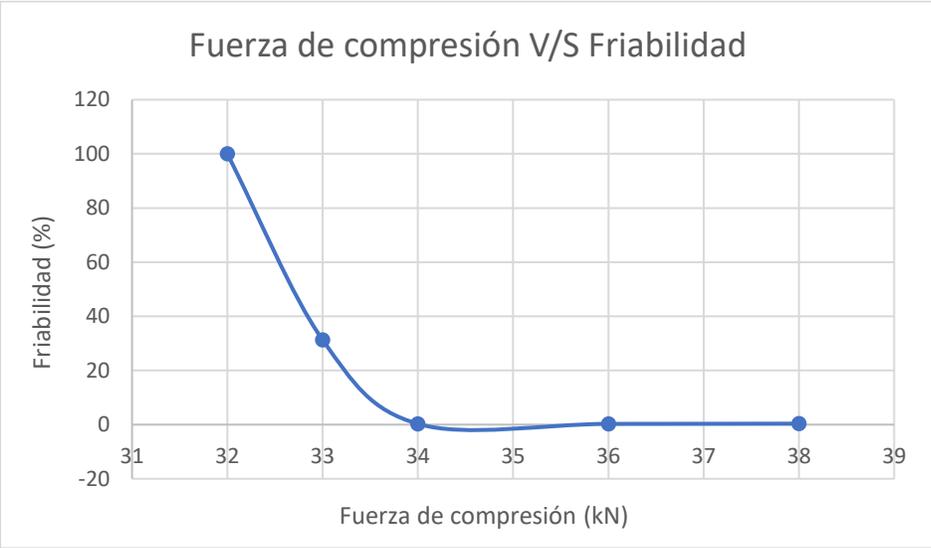


FIGURA 23: Curva de fuerza de compresión versus friabilidad.

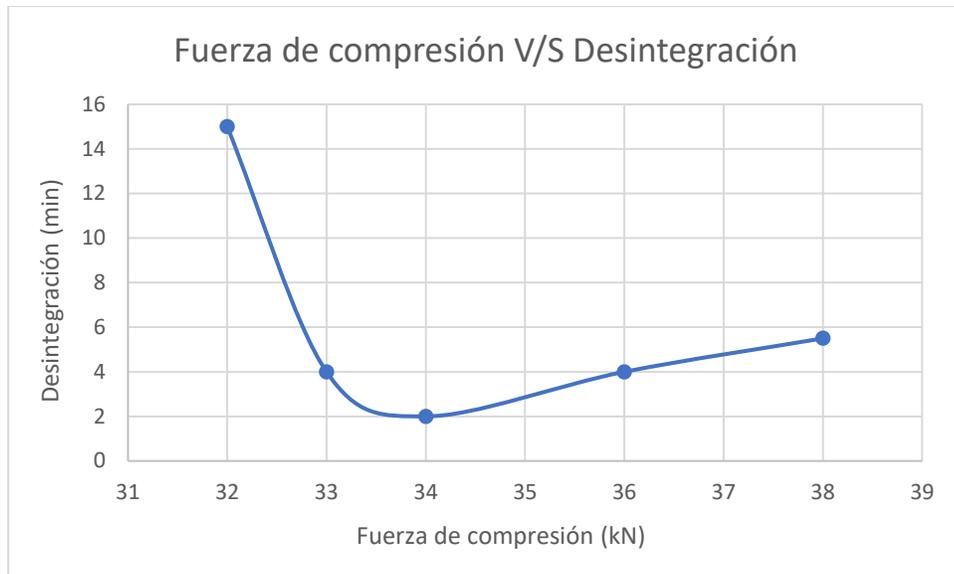


FIGURA 24: Curva de fuerza de compresión versus desintegración.

En la Figura 22, es posible observar que la dureza de los comprimidos aumenta de manera proporcional con la fuerza de compresión hasta los 36 kN aproximadamente. Luego de esto, comienza a disminuir la pendiente, lo que de acuerdo a la experiencia previa ocurre frecuentemente, llegando incluso a mantenerse constante a pesar del aumento de la fuerza de compresión. Al extrapolar en la sección lineal de la curva, se podría deducir que el límite superior de fuerza de compresión para obtener la dureza objetivo (< 12 kp) es de 35 kN, sin embargo, es necesario considerar todos CQA afectados y con ello determinar adicionalmente el límite inferior.

En la Figura 23, se observa que 34 kN es lo mínimo que se puede utilizar para obtener una friabilidad adecuada ($< 1\%$). Al disminuir un poco la fuerza compresión se podría generar un incremento sustancial en la friabilidad del comprimido.

En la Figura 24 se observa que la desintegración se debería mantener dentro del objetivo (< 10 minutos) utilizando 32,5 – 38,0 kN, por lo que el rango es más amplio en este caso. Cabe destacar que, en general el tiempo de desintegración disminuye al disminuir la dureza del comprimido, sin embargo, en este caso particular, a durezas o fuerzas de compresión bajas, el tiempo de desintegración aumenta, lo cual podría atribuirse a la formación inicial de una masa que permanece atrapada en la rejilla del desintegrador, impidiendo la realización correcta del test.

De acuerdo con los antecedentes recopilados, se puede afirmar que para este proceso de fabricación particular, el tiempo óptimo de mezclado es de 10 minutos, pudiendo realizarse de igual manera a los 5, 20 y 25 minutos. Para el caso de la fuerza de compresión, el valor óptimo es de 34 kN, sin embargo, podría moverse hasta 35 kN sin afectar el cumplimiento de los atributos críticos de calidad de dureza y friabilidad.

Cabe señalar que este mismo espacio de diseño del proceso podría utilizarse en diferentes equipos, escalas o sitios de fabricación, siempre y cuando este sea justificado apropiadamente según la guía de escalamiento y cambios post-aprobatorios (SUPAC) de la FDA o la Guía Técnica para la presentación de modificaciones a procesos productivos validados de formas farmacéuticas sólidas post demostración de Equivalencia Terapéutica. (G-Moval 01) del ISP. Adicionalmente se debe confirmar el espacio de diseño planteado mediante las respectivas validaciones de proceso.

Finalmente, se escogieron los comprimidos del sublote con el cual se obtuvieron los mejores resultados durante la parametrización (SL03) y se realizó el análisis químico correspondiente (**Anexo 12**). Teniendo estos antecedentes, se procedió a recapitular los principales resultados obtenidos durante la realización del proyecto, dentro de los cuales se incluyen la fórmula cuali-cuantitativa óptima, el espacio de diseño del producto, la caracterización físico-química del lote de parametrización y las especificaciones de producto terminado.

En la Tabla 32 se presenta la formula cuali-cuantitativa óptima establecida para el producto mediante la aplicación de QbD.

Componente	Nombre marca	Porcentaje	mg / comp
Subsalicilato de bismuto	Subsalicilato de bismuto micro	26,2%	262,0 mg
Manitol granular c.s.p	Parteck ODT	39,6%	395,5 mg
Celulosa microcristalina	Avicel PH 200	30,0%	300,0 mg
Sucralosa	Sucralosa	0,1%	1,0 mg
Colorante FD&C Rojo N°40 laca alumínica	Colorante laca rojo FD&C N°40	0,6%	6,0 mg
Colorante FD&C Rojo N°27 laca alumínica	Colorante laca rojo FD&C N°27	0,4%	4,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	Aerosil 200	0,5%	5,0 mg
Talco	Talco USP	1,0%	10,0 mg
Estearato de magnesio	Magnesio estearato	1,0%	10,0 mg
Aroma guinda	Driseal guinda	0,5%	5,0 mg
Aroma menta	Menta crespa	0,2%	1,5 mg
TOTAL		100,0%	1000,0 mg

TABLA 32: Fórmula cuali-cuantitativa optimizada para los comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto.

En la Tabla 33 se presenta el espacio de diseño definido para el producto, considerando únicamente la fabricación de un lote de tamaño piloto o de laboratorio.

Atributos de entrada		
<i>Atributo de material / Parámetro de proceso</i>	<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Comentarios</i>
Tiempo de mezclado	5, 10, 20 o 25 minutos	TOM: 10 minutos
Fuerza de compresión	34 - 35 kN	–
Relación multifactorial (algoritmo de predicción): No determinado		
Atributos de salida		
<i>Atributos críticos de calidad</i>	<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Comentarios</i>
Valoración	90,0 % - 110,0 % de lo declarado (235,8 - 288,2 mg/comprimido)	–
Uniformidad de contenido	Cumple requerimientos USP <905>	–
Sabor	Cherry con menta suave	Dulzor moderado sin retrogusto
Dureza	8 - 12 kp	–
Desintegración	No más de 10 minutos	–

TABLA 33: Espacio de diseño del producto para un lote de tamaño piloto.

Finalmente, en la Tabla 34 se presentan las especificaciones de producto terminado, las cuales deberán ser revisadas y confirmadas durante la realización del estudio de estabilidad correspondiente. Además se presentan los resultados de análisis del sub lote de parametrización, los cuales se encuentran dentro de los rangos definidos en el QTPP y en las EPT de los comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto.

Atributo	Especificación	Resultados
Descripción	Comprimidos circulares de color rosado con hendidura central por ambos lados	Comprimidos circulares de color rosado con hendidura central por ambos lados
Dimensiones Diámetro Espesor	16,60 ± 0,3 mm 4,50 ± 0,5 mm	16,67 mm 4,45 mm
Sabor	Cherry con menta suave	Cherry con menta suave
Peso promedio	1000 mg ± 5 % (950 mg - 1050 mg)	1011 mg
Dureza	8 - 12 kp	8,0 kp
Friabilidad	No más de 0,5%	0,28%
Desintegración	No más de 10 minutos	2 minutos
Humedad*	No más de 2,0 %	1,50%
Identificación Subsalicilato de bismuto (HPLC)	El tiempo de retención del peak principal de Subsalicilato de bismuto en el cromatograma de la muestra se corresponde con el del estándar obtenido en la valoración por HPLC	Cumple requerimiento
Valoración Subsalicilato de bismuto (HPLC)	90,0 % - 110,0 % de lo declarado (235,8 - 288,2 mg/comprimido)	101,64 % 266,29 mg/comprimido
Uniformidad de contenido (HPLC)	Cumple requerimientos USP <905> Valor de aceptación ≤15,0 L1 = 15,0 y L2 = 25,0	Valor de aceptación = 0,84 (cumple requerimiento)
Microbiología **	Rec. Total Aerobios Mesófilos: < 1000 ufc / g Rec. Total Hongos y Levaduras: < 100 ufc/ g E. Coli: Ausencia / 1 g	N/A

* El contenido de humedad se deberá utilizar únicamente para evaluar la capacidad protectora del material de envase - empaque durante el estudio de estabilidad, ya que no es un atributo crítico para las propiedades físico-químicas del producto.

** El control microbiológico no se llevó a cabo en fase de desarrollo ya que el laboratorio no cuenta con los recursos internos necesarios para realizarlo. Sin embargo, se deberá evaluar durante el estudio de estabilidad del producto.

TABLA 34: Especificaciones de producto terminado y resultados del lote de parametrización.

CONCLUSIONES

Los comprimidos masticables desarrollados obtuvieron una dureza adecuada sin la necesidad de aplicar una fuerza de compresión excesiva, lo que podría evitar un futuro desgaste de las piezas del equipo. Además, los comprimidos poseen una muy baja friabilidad y una sensación en la boca agradable, cumpliendo de esta forma con el perfil de calidad objetivo del producto.

Mediante la realización de un diseño de experimentos, fue posible disminuir considerablemente el tiempo necesario para alcanzar los resultados esperados, ya que se evaluaron múltiples variables y respuestas a la vez, considerando incluso las posibles interacciones, lo que permitió una toma de decisiones con mayor rapidez, respaldo y seguridad que al haber utilizado un método tradicional de prueba y error.

Las herramientas de gestión de riesgos permitieron una priorización de los ensayos propuestos, considerando la visión de un comité multidisciplinario para determinar cuáles atributos o etapas eran críticas para el producto. De esta forma, se facilita la recopilación de una gran cantidad de información esencial acerca del comportamiento general del producto, sin malgastar tiempo y recursos.

El conocimiento previo es esencial para la correcta aplicación de QbD, ya que solo mediante la experiencia adquirida durante el desarrollo de productos similares es posible proponer ensayos significativos y gestionar el riesgo de una manera adecuada.

Utilizando toda la información recopilada previamente, fue posible justificar de manera apropiada la elección de la fórmula cuali-cuantitativa y establecer un espacio de diseño para el proceso de fabricación, lo que otorga una mayor flexibilidad en el establecimiento de las especificaciones y límites del procedimiento.

Durante la realización del proyecto, fue posible observar que la mayoría de las herramientas que contempla QbD son similares a las utilizadas durante las validaciones de proceso, por lo que al aplicar el enfoque de calidad desde el diseño, se obtiene evidencia documentada necesaria para asegurar la calidad del producto más tempranamente, disminuyendo con ello la carga exhaustiva de validaciones. Además, al contar con esta información desde un comienzo, sería posible realizar mejoras continuas durante el ciclo de vida del producto, así como también evaluar, controlar y resolver inconvenientes técnicos que pudiesen presentarse, sin la necesidad de invertir demasiados recursos, tiempo y esfuerzos en reformulaciones innecesarias o en modificaciones al procedimiento de fabricación (*troubleshooting*).

Finalmente, cabe destacar que, mediante este proyecto de tesis fue posible comprender de mejor manera los requisitos y beneficios que incluye la aplicación del enfoque de calidad por diseño, el cual ya ha comenzado a implementarse por gran parte de las entidades regulatorias y laboratorios en el mundo, al considerarse actualmente como una cultura de trabajo ideal para la investigación y el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos.

REFERENCIAS

1. Praveen, G. *Quality Control Issues in the Pharmaceutical Industry*. 2020, marzo 27, De indus.org Base de datos.
2. Garcia, O., Vallejo B. & Mora, C. (2014, diciembre 09). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Gerenciales*, 33, pp. 319 - 438.
3. Yu, L., Amidon, G., Khan, M., Hoag, S., Polli, J., Raju, G. & Woodcock, J. (2014, Mayo 23). *Understanding Pharmaceutical Quality by Design*. The APPS Journal, 16. 2019, Octubre 01, De NCBI Base de datos.
4. Avellanet, J. (2008). *Why Quality by Design? An executive's guide to the FDA's Quality by Design*. Cerulean Associates LLC.
5. Laboratorio Maver S.A., *Mercado*. Diciembre 10, 2019, Sitio web: <https://www.maver.cl/sitio/mercado.php>
6. Procter & Gamble, *La historia de Pepto*. Diciembre 10, 2019, Sitio web: <https://pepto-bismol.com/es-us/historia-de-pepto>
7. ISPE. (2011). *Part 1 - Product Realization using Quality by Design (QBD): Concepts and Principles*. Pomona, CA 91768, EE. UU: PSC biotech.
8. FDA/GPhA Workshop. (2010, Mayo). Quality by Design for ANDAs: Immediate-Release Dosage Forms. *Pharmaceutical Development Report*, Module 3, p.2.

9. Pramod, K., Tahir, M., Charoo, N., Ansari, S. & Ali, J. (2016). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, p.129.
10. Fukuda, I., Fidelis, C., Moreira, C., Morais, A. & Lourenço, F. *Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD)*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2019, octubre 01, De scielo.br Base de datos.
11. PubChem. (2007). *Bismuth subsalicylate*. Junio 23, 2019, de National Center for Biotechnology Information. Sitio web: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16682734>
12. Shaw, D. (2017). *Bismuth Subsalicylate*. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry (Seventh Edition), Julio 06, 2019, De Elsevier B.V. Base de datos.
13. Medscape. *Bismuth subsalicylate (OTC)*. Diciembre 01, 2019. Sitio web: <https://reference.medscape.com/drug/kaopectate-pepto-bismol-bismuth-subsalicylate-342037>
14. Renu, Dahiya, J., Jalwal P. & Singh, P. (2015, Julio). Chewable Tablets: A Comprehensive Review. *The Pharma Journal*, 4(5), pp. 100-105.
15. Meeus, L. (2011, Julio). *Direct Compression Versus Granulation*. Pharmaceutical Technology Europe, 23, p.1. 2019, septiembre 30, De Pharmatech.com Base de datos.

- 16.FDA. 2018, Agosto. *Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets* Guidance for Industry. Pharmaceutical Quality/CMC, 8938436 FNL, pp.1-8. 2019, septiembre 30, De fda.gov Base de datos.
- 17.WHO. (2011). Quality Assurance Highlights. *WHO Drug Information*, 25, pp. 223-227.
- 18.ISPE. (2011). *Part 2 - Product Realization using Quality by Design (QBD): Illustrative Example*. Pomona, CA 91768, EE. UU: PSC biotech.
- 19.FDA. (2017). *Summary of Color Additives for Use in the United States in Foods, Drugs, Cosmetics, and Medical Devices*. 2020, marzo 27. Sitio web: <https://www.fda.gov/industry/color-additive-inventories/color-additive-status-list>.
- 20.European Commission. (2019). *S&S Table 7: Acceptable daily intake (ADI) of sweeteners in the EU*. 2020, marzo 27, Sitio web: <https://ec.europa.eu/jrc/en/page/ss-table-7-acceptable-daily-intake-adi-sweeteners-eu-182968>.
- 21.Drugs. (2019). *Chewable Stomach Relief*. 2020, marzo 27, Sitio web: <https://www.drugs.com/otc/900453/chewable-stomach-relief.html>
- 22.FDA. (2003, octubre). *Powder Blends and Finished Dosage Units — Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment*. Guidance for industry, pp. 7 - 9. 2020, marzo 27, De fda.gov Base de datos.

ANEXOS

ANEXO 1: CoA proveedor y CoA Maver de subsalicilato de bismuto.



P.I. Can Castells, Carles Buñigas 5A
P.O. Box nº 1 - 08420 Canovelles
Barcelona - Spain

Tel. : + 34 93 840 45 50
Fax : + 34 93 849 68 00

CERTIFICATE OF RELEASE

PRODUCT: BISMUTH SUBSALICYLATE MICRONIZED BATCH: 72440050
WEIGHT: 100 Kgs. Nº OF DRUMS: 4 Nº OF OPERATION: CVCM51711-0210
CUSTOMER: ANDENEX-CHEMIE ENGELHARD + PARTNER GMBH
SPECIFICATIONS: EC-244-50000109-02 (Current USP)

DETERMINATIONS	RESULTS	SPECIFICATIONS
Appearance	Conform	Fine to off-white, microcrystalline, odorless, tasteless powder
Solubility	Conform	Practically insoluble in water, in alcohol, and in ether. Reacts with alkalies and mineral acids
Identification	Pass test	A. IR
pH	3,7	B. Bismuth
Loss on drying	0,0	2,7 – 5,0
Bismuth content odb	57,6	≤ 1,0 %
Total salicylate content odb	37,7	56,0 – 59,4 %
Nitrate	≤ 0,4	36,5 – 39,3 %
Lead	< 0,1	≤ 0,4 %
Silver	< 0,02	≤ 10 ppm
Copper	0,2	≤ 10 ppm
Arsenic	≤ 10	≤ 10 ppm
Free salicylic acid	0,1	≤ 0,2 %
Soluble bismuth	< 1	≤ 40 ppm
Residual solvents	Meet requirements	No solvents used
---	---	---
Average particle size	≤ 5	≤ 5 µm

"I hereby certify that this batch has been manufactured and controlled in compliance with the GMP requirements and with the current specification"

Manufacturing date: Oct. 2017 -

Canovelles, 29/11/2017

Retest date: Oct. 2020 -


Quality Control


Quality Assurance

		BOLETÍN DE ANÁLISIS MATERIA PRIMA			Lote Materia Prima 000000356	
Departamento Control de Calidad Las Encinas 1777 - Lampa - Santiago F:4874293		Nombre SUBSALICILATO DE BISMUTO			Nº Lote Proveedor 72440050	
Código MP 201503	Nombre Marca MP SUBSALICILATO DE BISMUTO MICRO	Fecha Recepción 27/12/2017		Fecha Fabricación 10/2017		
MP Muestreada y Analizada según: SOP N° 0306001 Inspección y Muestreo de MP SOP N° 0306102 Análisis de MP y MEE EMAMP-201503 Subsalicilato de Bismuto		Bultos Muestreados/Recibidos 02/04	Cantidad Recibida 100 Kg	Fecha Reanálisis N/A		
		Proveedor Andenex-Chemie	Origen España	Fecha Vencimiento 31/10/2020		
Tipo/Nivel Inspección (NCh 44) NORMAL/II		Fabricante Orrion Chemicals Bischem		Fecha Inicio Análisis 22/01/2018		
Tiempo de Análisis Std 22 Hrs		Nº caja contramuestra 001/18M, Sólidos	Cuaderno Nº 99 MP	Folio Nº 105-109	Fecha Término Análisis 29/01/2018	
Autorización de Uso y Disposición Resolución ISP N°		N° 28812 del 14/12/2017 (Completar dato sólo para Materia Prima Importada)				

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Poivo fino , blanco a blanquecino, microcristalino, inodoro e insípido.	Poivo fino, blanco microcristalino, inodoro e insípido.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, en alcohol, y en éter. Reacciona con álcalis y ácidos minerales.	Prácticamente insoluble en agua, en alcohol y en éter. Reacciona con álcalis y ácidos minerales.
Identidad	a.- Absorción al infrarrojo. Espectro similar muestra y estándar.	Espectro similar muestra y estándar.
	b.- Bismuto: Cumple con los requisitos.	Cumple con los requisitos
Valoración	Bismuto: 56,0% - 59,4% con respecto a la sustancia seca.	56,3 % Tal cual 56,4 % Base seca
	Salicilatos totales: 36,5% - 39,3% con respecto a la sustancia seca.	38,7 % Tal cual 38,7 % Base seca
Arsénico	10 ppm	< 10 ppm
Límite de Cobre, Plomo y Plata	10 ppm; las absorbancias de las Soluciones muestra no exceden las de las Soluciones estándar para cada elemento.	Límite de Cobre 0,2 ppm (1)
		Límite de Plomo < 0,1 ppm (1)
		Límite de Plata < 0,02 ppm (1)
Límite de Bismuto Soluble	40 ppm, las absorbancias de la Solución muestra no excede las de la Solución estándar.	< 1 ppm (1)
Límite de Nitratos	0,4%; la Solución muestra no debe tener un color amarillo más intenso que la Solución estándar.	0,4%. La solución muestra no tiene un color amarillo más intenso que la solución estándar.
Límite de Ácido Salicílico libre	No más de 0,2%.	0,1 % (1)
pH	Entre 2,7 - 5,0.	3,8
Pérdida por secado	No más de 1,0%.	0,1 %
Tamaño de partículas	≤ 5 µm.	3,6 µm (2)
OBSERVACIONES: (1) Según proveedor. (2) Tamaño de partículas. Cslab. Informe de análisis N° 18991		
CALIFICACIÓN:	APROBADO <input checked="" type="checkbox"/>	Andrea Guevara B. <small>Analista Químico</small> <small>Rut: 120502145</small>
	RECHAZADO <input type="checkbox"/>	
		NESTOR ACEVEDO REDONDO <small>Supervisor de Laboratorio</small> <small>Laboratorio Maver S.A.</small> <small>Responsable Autorizado</small>

R:\Grupos\Control de calidad\MATERIAS PRIMAS\Análisis\2018\Registro histórico 2018\201503 Subsalicilato de Bismuto\000000356 Subsalicilato de Bismuto\Registro 2018

ANEXO 2: CoA proveedor Mannogem granular.

SPI Pharma Inc
1711 Tiles Court
Grand Haven, MI 49417
USA
616-935-6900



Certificate of Analysis

PRODUCT:	Mannitol USP/EP Mannogem® Granular	LOT #: 121809050
SPECIFICATION:	112-1193	MFG DATE : August 2018 RETEST DATE : August 2021

TESTS	SPECIFICATIONS	RESULTS
CHARACTERISTICS		
Description	White or almost white crystals or powder	Conforms
Foreign Matter	No significant amount	Conforms
Character: Solubility	Freely Soluble in water, practically insoluble in ethanol (96%)	Conforms
Clarity, USP/EP/JP	Clear	Clear
Color, USP/EP/JP	Colorless	Colorless
(1) Identification by IR, USP/EP/ JP	Matches Mannitol Reference Spectra	Conforms
PHYSICAL		
PSD on 16 mesh	NMT 1 %	0 %
PSD thru 80 mesh	NMT 25 %	3 %
Loss on Drying USP/EP/JP/IP	NMT 0.5 %	0.0 %
Melting Point, USP/EP/JP	165 - 170 °C	166 °C
CHEMICAL		
Conductivity, USP/EP/JP	NMT 20 uS/cm	6 uS/cm
Reducing Sugars in Mannitol (Glucose), USP/EP/JP	NMT 0.1% Expressed as Glucose (Equivalent to 3.2 mL)	<0.1 %
Mannitol % db, USP/EP/JP/IP	97.0 - 102.0 %	98.4 %
Impurity A (Sorbitol), USP/EP/JP	NMT 2.0 %	1.4 %
Impurity B+C (Isomalt + Maltitol), USP/EP/JP	NMT 2.0 %	<2.0 %
Total Impurities, USP/EP/JP	NMT 2.0 %	<2.0 %
Unspecified Impurities, USP/EP/JP	NMT 0.10 %	<0.10 %
(1) Nickel, USP/EP/JP	NMT 1 ppm	<1 ppm
MICROBIAL		
Total Aerobic Microbial Count	NMT 1000 cfu/g	<10 cfu/g
Total Yeast and Mold Count	NMT 100 cfu/g	<10 cfu/g
E.coli test method	Negative	Conforms
Salmonella Test Method	Negative	Conforms
Staphylococcus aureus test method	Negative	Conforms

This product was manufactured under cGMP conditions.
(1) These tests are on reduced testing status.

112-1193-13-11.01.2018

Approved By: Richard Rogalla
QA Specialist II 28-Aug-2018
This certificate is electronically signed.
Record No. 10141164-81

ANEXO 3: CoA proveedor Parateck ODT.



Certificate of Analysis

1.00490.1000 Parateck® ODT EMPROVE® ESSENTIAL
Batch F2049090

	Spec. Values		Batch Values	
Identity	passes test		passes test	
Appearance (description)	fine powder		fine powder	
Appearance (color)	white		almost white	
Assay (mannitol)	90.0 - 95.0	%	93.3	%
Assay (Croscarmellose-Sodium)	3.0 - 7.0	%	4.0	%
Ni (Nickel)*	≤ 0.0001	%	≤ 0.0001	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Ethanol (HS-GC)	≤ 5000	ppm	≤ 5000	ppm
Other residual solvents (ICH Q3C)	excluded by manufacturing process		excluded by manufacturing process	
Water (according to Karl Fischer)	≤ 2	%	< 1	%
Microbiological purity (Total aerobic microbial count (TAMC))	≤ 2000	CFU/g	≤ 2000	CFU/g
Microbiological purity (Total yeast and mould count (TYMC))	≤ 200	CFU/g	≤ 200	CFU/g
Bile tolerant Gram negative Bacteria (absent in 1 g)	conforms		conforms	
Escherichia coli (absent in 1 g)	conforms		conforms	
Pseudomonas aeruginosa (absent in 1 g)	conforms		conforms	
Staphylococcus aureus (absent in 1 g)	conforms		conforms	
Candida albicans (absent in 1 g)	conforms		conforms	
Salmonella ssp (absent in 10 g)	conforms		conforms	
Particle size (laser diffraction) (d10)	30 - 100	µm	60	µm
Particle size (laser diffraction) (d50)	100 - 230	µm	153	µm
Particle size (laser diffraction) (d90)	150 - 530	µm	307	µm

The Mannit and Croscarmellose-Na used for the production correspond to Ph Eur, USP/NF and JP.

Elemental impurity specifications have been set considering ICH Q3D (Guideline for Elemental Impurities). Class 1-3 elements are not likely to be present above the ICH Q3D option 1 limit, unless specified and indicated (*).

Date of examination (DD.MM.YYYY) 27.08.2019

Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 30.11.2020

Dr. Hans Henning Brewitz
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

ANEXO 4: Reevaluación de riesgos posterior a la determinación de los CMA.

Descripción				Evaluación					Reevaluación				
Material	CQA impactado	Descripción del riesgo / falla	Causas asociadas a los atributos de los materiales (CMA)	Evaluación				Acciones para reducir el riesgo	Reevaluación				Declaración de aceptación
				P	S	D	NPR		P	S	D	NPR	
API	VAL y UDC	Perdida de API durante el tamizado y mezclado	Pequeño tamaño de partícula (API micronizado)	3	3	1	9	Usar Dióxido de silicio coloidal como deslizante en la fórmula.	2	3	1	6	Se acepta el riesgo.
Manitol granular	UDC	Segregación de la mezcla durante el proceso de fabricación	Elevada variación de tamaño (PSD) o forma de las partículas de la materia prima (tipo de manitol)	3	3	1	9	Buscar una alternativa al tipo de manitol utilizado. Caracterizar las propiedades de flujo y realizar un DoE con ambas opciones dentro de la mezcla.	2	3	1	6	Se acepta el riesgo.
	Peso	Propiedades de flujo deficientes	Densidad bulk y de consolidación no apropiadas para el producto	3	2	2	12		2	2	1	4	Se acepta el riesgo.
Celulosa microcristalina	Dureza	Comprimido con baja o alta dureza	Cantidad inadecuada de materia prima en la fórmula	3	3	3	27	Realizar un DoE utilizando dos niveles del excipiente.	2	3	1	6	Se acepta el riesgo.
	Humedad	Absorción de humedad durante el almacenamiento o fabricación	Higroscopicidad intrínseca de la materia prima	3	1	1	3	Almacenar MP en lugar fresco y seco.	3	1	1	3	Se acepta el riesgo.
Povidona VA 64	Dureza	Comprimido con baja o alta dureza	Cantidad inadecuada de materia prima en la fórmula	2	3	3	18	Realizar un DoE utilizando dos niveles del excipiente.	1	3	1	3	Se acepta el riesgo.
	Humedad	Absorción de humedad durante el almacenamiento o fabricación	Higroscopicidad intrínseca de la materia prima	2	1	1	2	Sin acción.	1	1	1	1	Se acepta el riesgo.

ANEXO 5: Formulaciones utilizadas en el DoE.

MP	ORDEN ESTÁNDAR							
	Fórmula 1 (Exp. 1)	Fórmula 2 (Exp. 8)	Fórmula 3 (Exp. 6)	Fórmula 4 (Exp. 7)	Fórmula 5 (Exp. 2)	Fórmula 6 (Exp. 3)	Fórmula 7 (Exp. 5)	Fórmula 8 (Exp. 4)
Subsalicilato de bismuto micro	26,2%	26,2%	26,2%	26,2%	26,2%	26,2%	26,2%	26,2%
Mannogem *	59,6%	56,6%	39,6%	36,6%	-	-	-	-
Pardeck ODT*	-	-	-	-	59,6%	56,6%	39,6%	36,6%
Avicel PH 200	10,0%	10,0%	30,0%	30,0%	10,0%	10,0%	30,0%	30,0%
Kollidon VA64	-	3,0%	-	3,0%	-	3,0%	-	3,0%
Sucralosa	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Colorante FD y C Rojo N° 40 (LACA)	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
Colorante FD y C Rojo N° 27 (LACA)	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%
Talco	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Aerosil 200	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Estearato de Magnesio	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Driseal guinda	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Menta crespá	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
TOTAL	100,0%							

* Componente de ajuste

MP	ORDEN DE CORRIDA							
	Exp. 1 (g)	Exp. 2 (g)	Exp. 3 (g)	Exp. 4 (g)	Exp. 5 (g)	Exp. 6 (g)	Exp. 7 (g)	Exp. 8 (g)
Subsalicilato de bismuto	131,0	131,0	131,0	131,0	131,0	131,0	131,0	131,0
Mannogem *	297,8	-	-	-	-	197,8	182,8	282,8
Pardeck ODT*	-	297,8	282,8	182,8	197,8	-	-	-
Celulosa Microcristalina PH 200	50,0	50,0	50,0	150,0	150,0	150,0	150,0	50,0
Povidona VA64	-	-	15,0	15,0	-	-	15,0	15,0
Sucralosa	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Colorante FD y C Rojo N° 40 (LACA)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Colorante FD y C Rojo N° 27 (LACA)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Talco	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Aerosil 200	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Estearato de Magnesio	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Aroma guinda	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Aroma Menta	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
TOTAL	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0

* Componente de ajuste.

ANEXO 6: Resultados de los diseños de experimentos.

DoE N°1						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Grosor (mm)	Diámetro (mm)
1	1,0656	3,9	39,95%	1 minuto 42 segundos	4,07	16,7
2	1,0329	3,4			4,05	16,7
3	1,0331	3,2			4,06	16,66
4	1,0351	3,6			4,08	16,62
5	1,0377	3,5			4,07	16,67
6	1,0496	4,8			4,14	16,6
7	1,0403	2,8			4,03	16,65
8	1,0214	3,3			4,05	16,63
9	1,0188	3,6			4,06	16,62
10	1,0342	3,6			4,07	16,63
11	1,0714	2,7			4,06	16,69
12	1,031	2,6			4,03	16,67
13	1,0496	3,7			4,06	16,65
14	1,0365	2,7			4,09	16,65
15	1,0412	1,9			4,09	16,67
16	1,0658	3,2			4,07	16,59
17	1,0286	2,9			4,14	16,51
18	1,0379	1,8			4,16	16,6
19	1,0533	2,8			4,1	16,63
20	1,0234	2,6			4,15	16,65
X max	1,0714	4,8	4,16	16,7		
X min	1,0188	1,8	4,03	16,51		
X dif	0,0526	3	0,13	0,19		
X prom	1,0418476	3,13	4,0815	16,6395		
Ds	0,0147372	0,692136281	0,038289067	0,044066338		
CV	0,0141452	0,221129802	0,009381126	0,002648297		

DoE N°2						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Grosor (mm)	Diámetro (mm)
1	0,9994	14,2	0,1526%	1 minuto 28 segundos	4,15	16,64
2	1,0238	12,2			4,15	16,66
3	1,0105	13,6			4,21	16,63
4	1,0265	13			4,16	16,7
5	1,0111	14,4			4,14	16,64
6	1,0149	11,9			4,11	16,62
7	1,0106	14,4			4,19	16,65
8	1,0331	11,9			4,12	16,63
9	0,9895	12,9			4,07	16,63
10	1,0081	14,6			4,11	16,68
11	1,024	14,4			4,11	16,69
12	1,0135	13,3			4,12	16,68
13	1,0205	11,9			4,16	16,66
14	1,0269	12,6			4,13	16,64
15	1,0109	14,6			4,15	16,66
16	1,015	14,4			4,13	16,69
17	1,0162	13,4			4,17	16,68
18	1,0141	14			4,16	16,69
19	1,0025	14,6			4,16	16,66
20	1,018	14,5			4,12	16,67
X max	1,0331	14,6	4,21	16,7		
X min	0,9895	11,9	4,07	16,62		
X dif	0,0436	2,7	0,14	0,08		
X prom	1,0153429	13,54	4,141	16,66		
Ds	0,0101743	1,011200433	0,031772216	0,024279079		
CV	0,0100206	0,074682454	0,007672595	0,001457328		

DoE N°3						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Grosor (mm)	Diámetro (mm)
1	1,0155	14,1	0,1857%	1 minuto 43 segundos	4,12	16,69
2	0,9964	11,3			4,05	16,68
3	1,0084	12,9			4,07	16,66
4	1,0155	12,3			4,08	16,65
5	1,0054	14,2			4,18	16,65
6	0,9578	13			4,13	16,67
7	1,0232	12,1			4,06	16,66
8	0,9735	15,4			4,23	16,64
9	1,0186	11,7			4,14	16,64
10	0,9936	12,3			4,03	16,69
11	1,0439	12,2			4,04	16,66
12	1,0017	13,9			4,11	16,62
13	0,9898	10,9			4,03	16,67
14	1,0318	11,5			3,87	16,65
15	1,014	14			4,1	16,64
16	0,9923	13,3			4,08	16,68
17	0,9723	11,4			3,92	16,69
18	1,0573	12,1			3,91	16,66
19	1,0645	12,3			4,06	16,7
20	1,0152	13,3			4,11	16,64
X max	1,0645	15,4	4,23	16,7		
X min	0,9578	10,9	3,87	16,62		
X dif	0,1067	4,5	0,36	0,08		
X prom	1,0121524	12,71	4,066	16,662		
Ds	0,0270727	1,175584961	0,087503383	0,021423057		
CV	0,0267476	0,092492916	0,021520753	0,001285743		

DoE N°4						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Grosor (mm)	Diámetro (mm)
1	1,02888	14,6	0,0832%	3 minutos 25 segundos	4,14	16,69
2	1,0258	15,2			4,17	16,66
3	1,0224	13,4			4,16	16,65
4	1,0433	14,6			4,16	16,7
5	1,0348	16,5			4,21	16,62
6	1,0201	14,4			4,04	16,66
7	1,0239	13,8			4,15	16,7
8	1,0279	13,2			4,11	16,64
9	1,0261	14,4			4,16	16,68
10	1,0511	15,8			4,06	16,67
11	1,0228	14,5			4,1	16,62
12	1,0251	13,3			4,14	16,68
13	1,0687	14,6			4,08	16,68
14	1,0263	13,9			4,14	16,69
15	1,0457	13,1			4,1	16,68
16	1,0418	15,5			4,09	16,67
17	1,0356	11,9			4,19	16,7
18	1,0199	15,4			4,14	16,71
19	1,0213	11,2			4,18	16,7
20	1,0348	13,5			4,16	16,67
X max	1,0687	16,5	4,21	16,71		
X min	1,0199	11,2	4,04	16,62		
X dif	0,0488	5,3	0,17	0,09		
X prom	1,0340467	14,14	4,134	16,6735		
Ds	0,0125123	1,2824319	0,044414317	0,025807995		
CV	0,0121003	0,090695325	0,010743666	0,001547845		

DoE N°5						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Grosor (mm)	Diámetro (mm)
1	1,0103	15,1	0,15%	2 minutos 56 segundos	4,03	16,64
2	0,9907	14,5			3,98	16,64
3	1,0186	13			4	16,64
4	1,0167	15,7			4,02	16,63
5	1,0161	14,2			3,98	16,7
6	0,9871	14,5			4,02	16,68
7	1,0178	15,6			4,01	16,65
8	1,0149	15,4			4,03	16,64
9	0,9953	14,1			4,01	16,7
10	1,0144	14			4,05	16,65
11	0,988	15			4,04	16,64
12	1,0206	13,5			3,96	16,7
13	1,0024	13,5			4,03	16,64
14	1,0016	15,6			4,04	16,62
15	0,9919	14,8			3,93	16,67
16	1,0142	13,8			4,05	16,64
17	1,0027	13,7			3,97	16,64
18	1,0023	14,5			4,01	16,64
19	1,022	13,3			4,02	16,66
20	1,0056	15,3			4,04	16,63
X max	1,022	15,7		4,05	16,7	
X min	0,9871	13		3,93	16,62	
X dif	0,0349	2,7		0,12	0,08	
X prom	1,0073905	14,455		4,011	16,6525	
Ds	0,0114619	0,836329701		0,032265347	0,024468024	
CV	0,0113778	0,057857468		0,008044215	0,00146933	

DoE N°6						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Grosor (mm)	Diámetro (mm)
1	1,0186	6,2	0,1926%	3 minutos 40 segundos	3,9	16,66
2	1,001	7,7			3,96	16,69
3	1,0392	7			4,04	16,63
4	1,071	7,4			4,03	16,63
5	1,0847	7,3			4,07	16,63
6	1,0331	7,4			4,1	16,64
7	1,0393	7,8			4,09	16,63
8	1,0519	8,7			4,12	16,6
9	1,0402	5,7			4,04	16,62
10	1,00467	8			4,17	16,63
11	1,0376	7,3			4,04	16,63
12	1,0554	5,9			3,9	16,67
13	1,0377	7,4			3,99	16,66
14	1,0382	6,1			4,01	16,63
15	1,0727	6,3			4	16,63
16	1,0471	5,8			3,99	16,62
17	1,0785	6,2			4,01	16,63
18	1,1038	8,3			3,95	16,66
19	1,0561	6,2			3,92	16,67
20	1,0425	7,9			3,96	16,67
X max	1,1038	8,7		4,17	16,69	
X min	1,001	5,7		3,9	16,6	
X dif	0,1028	3		0,27	0,09	
X prom	1,0503367	7,03		4,0145	16,6415	
Ds	0,0255378	0,909655805		0,072654554	0,022542358	
CV	0,0243139	0,129396274		0,018098033	0,001354587	

DoE N°7						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Grosor (mm)	Diámetro (mm)
1	1,0338	7,2	0,137%	6 minutos 37 segundos	3,92	16,63
2	1,0096	6,8			3,98	16,63
3	1,0441	5			4,16	16,65
4	1,0176	7,5			3,94	16,65
5	1,0046	6,8			3,92	16,69
6	0,9938	7			4,04	16,68
7	1,0398	7,2			3,83	16,64
8	1,0043	7,9			3,85	16,68
9	1,0092	7,7			4,03	16,7
10	1,0066	8,1			4,07	16,65
11	0,9765	7,2			3,99	16,66
12	0,9875	8,5			3,9	16,69
13	1,0318	6,9			3,96	16,66
14	1,0522	7,6			3,92	16,64
15	0,9929	6,8			3,88	16,69
16	1,0473	7,3			3,91	16,64
17	1,0343	7,3			3,88	16,65
18	1,015	7,7			3,91	16,66
19	0,9919	7,3			3,91	16,69
20	1,0161	8,2			4	16,65
X max	1,0522	8,5			4,16	16,7
X min	0,9765	5			3,83	16,63
X dif	0,0757	3,5			0,33	0,07
X prom	1,0171952	7,3			3,95	16,6615
Ds	0,0217245	0,726201364			0,080262726	0,022307657
CV	0,0213573	0,099479639			0,020319678	0,001338874

DoE N°8						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Grosor (mm)	Diámetro (mm)
1	1,0311	5,2	31,16%	3 minutos 30 segundos	4,05	16,67
2	1,0354	5			4,06	16,71
3	1,0573	5,1			4,04	16,63
4	1,0008	4,1			3,91	16,67
5	1,0596	5,7			4,13	16,65
6	1,0643	5,3			4,03	16,66
7	1,0363	5,4			4,13	16,66
8	1,0304	5,2			3,98	16,69
9	1,0201	4,9			3,96	16,65
10	1,0543	3			4,08	16,65
11	1,0368	5,6			4,09	16,63
12	1,0632	5,9			4,17	16,69
13	1,0553	3,6			4,05	16,64
14	1,0536	4,6			4,15	16,66
15	1,0753	2,8			4,11	16,66
16	1,0878	1,9			4,11	16,64
17	1,0511	3,3			4,16	16,67
18	1,0364	3,7			4,21	16,65
19	1,0509	4,3			4,07	16,66
20	1,0046	3,7			4,1	16,64
X max	1,0878	5,9			4,21	16,71
X min	1,0008	1,9			3,91	16,63
X dif	0,087	4			0,3	0,08
X prom	1,0472571	4,415			4,0795	16,659
Ds	0,021857	1,107522128			0,07373316	0,020493902
CV	0,0208707	0,250854389			0,018074068	0,0012302

ANEXO 7: Resultados análisis granulométrico de mezclas con Mannogem y Parteck.

Mezcla con Mannogem

Número de Malla	Apertura de Malla (µm)	Par de Tamices	Diámetro Promedio (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso de tamiz con muestra (g)	Peso Muestra (g)	Frecuencia (%)	Frecuencia Acumulada (%)
30	600	30	600	316,47	330,05	13,6	13,6	13,6
40	425	30/40	513	307,30	320,72	13,4	13,4	27,0
50	300	40/50	363	295,81	310,82	15,0	15,0	42,1
60	250	50/60	275	288,01	304,67	16,7	16,7	58,7
80	180	60/80	215	240,36	261,86	21,5	21,5	80,3
100	150	80/100	165	280,25	282,76	2,5	2,5	82,8
120	125	100/120	138	278,56	280,99	2,4	2,4	85,2
140	106	120/140	116	235,31	241,57	6,3	6,3	91,5
170	90	140/170	98	231,75	233,51	1,8	1,8	93,3
Base	< 75	170/BASE	< 75	367,98	374,72	6,7	6,7	100,0

Total de muestra	99,9
% Recuperación	99,6
% Polvo Fino menor a 150 µm	17,2

Mezcla con Parteck

Número de Malla	Apertura de Malla (µm)	Par de Tamices	Diámetro Promedio (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso de tamiz con muestra (g)	Peso Muestra (g)	Frecuencia (%)	Frecuencia Acumulada (%)
30	600	30	600	317,06	317,88	0,8	0,8	0,8
40	425	30/40	513	307,33	310,19	2,9	2,9	3,7
50	300	40/50	363	295,89	306,18	10,3	10,3	14,0
60	250	50/60	275	287,36	304,13	16,8	16,8	30,8
80	180	60/80	215	240,38	272,91	32,5	32,6	63,3
100	150	80/100	165	279,74	287,26	7,5	7,5	70,9
120	125	100/120	138	278,51	285,07	6,6	6,6	77,4
140	106	120/140	116	235,94	245,45	9,5	9,5	86,9
170	90	140/170	98	231,62	235,79	4,2	4,2	91,1
Base	75	170/BASE	< 75	367,99	376,87	8,9	8,9	100,0

Total de muestra	99,9
% Recuperación	99,6
% Polvo Fino menor a 150 µm	29,1

ANEXO 8: Resultados caracterización reológica de mezclas con Mannogem y Parteck.

Mezcla con Mannogem

Densidad Bulk	Peso (g)	Volumen (mL)	Densidad (g/mL)
	100,03	182	0,55

Densidad de consolidación	Peso (g)	Volumen (mL)	Densidad (g/mL)
	100,03	146	0,69

Índice de Carr	Índice de Hausner
19,8%	1,25

Índice de Carr (Compresibilidad)	Interpretación Flujo	Resultado
≤ 10 %	Excelente	
11 - 15 %	Bueno	
16 - 20 %	Relativamente Bueno	X
21 - 25 %	Aceptable	
26 - 31 %	Pobre	
32 - 37 %	Muy Pobre	
Mayor a 38 %	Extremadamente Pobre	

Índice de Hausner	Interpretación Flujo	Resultado
1,00 - 1,11	Excelente	
1,12 - 1,18	Bueno	
1,19 - 1,25	Relativamente Bueno	X
1,26 - 1,34	Aceptable	
1,35 - 1,45	Pobre	
1,46 - 1,59	Muy Pobre	
Mayor a 1,60	Extremadamente Pobre	

Ángulo de reposo	Altura (cm)	Base (cm)	Peso (g)	Ángulo
	3,0	10,7	50,0	29,28142706

Ángulo de Reposo	Propiedad de Flujo	Resultado
25 - 30°	Excelente	X
31 - 35°	Bueno	
36 - 40°	Relativamente Bueno	
41 - 45°	Aceptable	
46 - 55°	Pobre	
56 - 65°	Muy Pobre	
Más de 66°	Extremadamente Pobre	

Velocidad de Flujo	Peso (g)	Tiempo (s)	s / 100 g	Velocidad (g/s)
	100	5,58	5,58	17,92 g/seg

Mezcla con Parteck

Densidad Bulk	Peso (g)	Volumen (mL)	Densidad (g/mL)
	100,03	202	0,50

Densidad de consolidación	Peso (g)	Volumen (mL)	Densidad (g/mL)
	100,03	156	0,64

Índice de Carr	Índice de Hausner
22,8%	1,29

Índice de Carr (Compresibilidad)	Interpretación Flujo	Resultado
≤ 10 %	Excelente	
11 - 15 %	Bueno	
16 - 20 %	Relativamente Bueno	
21 - 25 %	Aceptable	X
26 - 31 %	Pobre	
32 - 37 %	Muy Pobre	
Mayor a 38 %	Extremadamente Pobre	

Índice de Hausner	Interpretación Flujo	Resultado
1,00 - 1,11	Excelente	
1,12 - 1,18	Bueno	
1,19 - 1,25	Relativamente Bueno	
1,26 - 1,34	Aceptable	X
1,35 - 1,45	Pobre	
1,46 - 1,59	Muy Pobre	
Mayor a 1,60	Extremadamente Pobre	

Ángulo de reposo	Altura (cm)	Base (cm)	Peso (g)	Ángulo
	3,5	10,7	50,0	33,19293658

Ángulo de Reposo	Propiedad de Flujo	Resultado
25 - 30°	Excelente	
31 - 35°	Bueno	x
36 - 40°	Relativamente Bueno	
41 - 45°	Aceptable	
46 - 55°	Pobre	
56 - 65°	Muy Pobre	
Más de 66°	Extremadamente Pobre	

Velocidad de Flujo	Peso (g)	Tiempo (s)	s / 100 g	Velocidad (g/s)
	100,01	7,92	7,919208079	12,63 g/seg

ANEXO 9: Reevaluación de riesgos posterior a la determinación de los CPP.

Descripción				Evaluación				Reevaluación					
Etapa	CQA impactado	Descripción del riesgo/falla	Causa asociada al método de fabricación (CPP)	P	S	D	NPR	Acciones para reducir el riesgo	P	S	D	NPR	Declaración final
Mezclado	UDC	Mala distribución del API en la mezcla	Tiempo de mezclado inadecuado	3	3	3	27	Determinar el Tiempo óptimo de Mezclado (TOM)	1	3	3	9	Se acepta el riesgo
			Velocidad de mezclado inadecuada	1	3	3	9	Sin acción, ya que la probabilidad de ocurrencia es prácticamente nula.	1	3	3	9	Se acepta el riesgo
	DESINT	Mala distribución del Manitol - Croscarmelosa Na	Tiempo de mezclado inadecuado	1	3	3	9	Sin acción, ya que la probabilidad de ocurrencia es prácticamente nula.	1	3	3	9	Se acepta el riesgo
			Velocidad de mezclado inadecuada	1	3	3	9	Sin acción, ya que la probabilidad de ocurrencia es prácticamente nula.	1	3	3	9	Se acepta el riesgo
	Color	Mala distribución del colorante en la superficie del comprimido	Método de adición inadecuado	3	1	3	9	Tamizar los colorantes con ayuda de una parte de la celulosa microcristalina y realizar una dilución geométrica con los otros excipientes	2	1	3	6	Se acepta el riesgo
	Humedad	Mezcla absorbe humedad durante el proceso	Sala de mezclado sin humedad controlada	2	1	1	2	Sin acción	2	1	1	2	Se acepta el riesgo
Compresión	Dureza	Comprimidos con dureza baja o elevada	Fuerza de compresión inadecuada por desconocimiento del rango óptimo	3	3	2	18	Determinar el rango óptimo de fuerza de compresión, evaluando dureza, friabilidad y desintegración	2	3	1	6	Se acepta el riesgo
	Peso	Elevada variación de peso	Elevada velocidad de compresión sin uso de cargador forzado	3	2	2	12	Utilizar una velocidad de compresión relativamente baja y constante. No se utiliza cargador forzado para verificar el peor caso del flujo de la mezcla.	2	2	2	8	Se acepta el riesgo

ANEXO 10: Resultados determinación uniformidad de mezcla a diferentes tiempos.

Datos Para Cálculos						
Dilucion1 ST	100	Dilucion1 MT	200	PM1	362,09	mg
Alícuota 1 ST	1	Alícuota 1 MT	5	PM2	208,98	mg
Dilucion2 ST	50	Dilucion2 MT	25	Dosis	262	mg/Comp
Alícuota 2 ST	1	Alícuota 2 MT	N/A	P.Prom	1000	mg

Analito	Subsalicilato de bismuto												
Categoría	SST			Valoración Tiempo 25'									
Pot	99,8%	99,8%											
Nombre	ST1	ST2	STC	25-1	25-2	25-3	25-4	25-5	25-6	25-7	25-8	25-9	25-10
Peso	262,5	291,2		345,8	348,3	358,9	351,7	361,1	348,7	352,7	347,6	357	348,9
Área	0,591	0,649	0,596	0,635	0,650	0,707	0,684	0,666	0,669	0,678	0,627	0,654	0,651
	0,591	0,648	0,596	0,634	0,648	0,708	0,684	0,667	0,671	0,676	0,626	0,653	0,650
	0,591	0,648	0,596	0,634	0,648	0,707	0,684	0,668	0,669	0,676	0,627	0,653	0,650
	0,591												
	0,591												
Promedio	0,591	0,648	0,596	0,634	0,649	0,707	0,684	0,667	0,670	0,677	0,627	0,653	0,650
RSD	0,00	0,09	0,00	0,09	0,18	0,08	0,00	0,15	0,17	0,17	0,09	0,09	0,09
Recobro	101,12	98,89	100,85	281,78	286,08	302,74	298,74	283,73	295,00	294,70	276,93	281,11	286,32
Promedio % de Recuperación			288,71										
RSD			2,95										

Analito	Subsalicilato de bismuto												
Categoría	SST			Valoración Tiempo 20'									
Pot	99,8%	99,8%											
Nombre	ST1	ST2	STC	25-1	25-2	25-3	25-4	25-5	25-6	25-7	25-8	25-9	25-10
Peso	262,5	291,2		347,6	341,2	343,3	346,8	354,2	341,9	353,4	347,2	347	347,1
Área	0,591	0,649	0,596	0,638	0,651	0,672	0,618	0,679	0,646	0,664	0,645	0,630	0,616
	0,591	0,648	0,596	0,638	0,650	0,671	0,618	0,679	0,645	0,664	0,645	0,631	0,616
	0,591	0,648	0,596	0,637	0,649	0,671	0,618	0,679	0,646	0,663	0,644	0,631	0,616
	0,591												
	0,591												
Promedio	0,591	0,648	0,596	0,638	0,650	0,671	0,618	0,679	0,646	0,664	0,645	0,631	0,616
RSD	0,00	0,09	0,00	0,09	0,15	0,09	0,00	0,00	0,09	0,09	0,09	0,09	0,00
Recobro	101,12	98,89	100,85	281,79	292,63	300,39	273,73	294,47	290,08	288,47	285,21	279,18	272,61
Promedio % de Recuperación			285,86										
RSD			3,17										

Analito	Subsalicilato de bismuto												
Categoría	SST			Valoración Tiempo 15'									
Pot	99,8%	99,8%											
Nombre	ST1	ST2	STC	25-1	25-2	25-3	25-4	25-5	25-6	25-7	25-8	25-9	25-10
Peso	262,5	291,2		365	345,3	351,4	357	405,3	343,7	354,7	350,6	351,4	367,1
Área	0,591	0,649	0,596	0,651	0,637	0,655	0,652	0,715	0,606	0,724	0,652	0,659	0,670
	0,591	0,648	0,596	0,651	0,637	0,655	0,650	0,715	0,607	0,726	0,652	0,660	0,670
	0,591	0,648	0,596	0,651	0,637	0,655	0,648	0,715	0,606	0,727	0,652	0,659	0,670
	0,591												
	0,591												
Promedio	0,591	0,648	0,596	0,651	0,637	0,655	0,650	0,715	0,606	0,726	0,652	0,659	0,670
RSD	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,31	0,00	0,10	0,21	0,00	0,09	0,00
Recobro	101,12	98,89	100,85	273,97	283,37	286,32	279,68	270,98	270,99	314,26	285,66	288,22	280,35
Promedio % de Recuperación			283,38										
RSD			4,42										

Analito	Subsalicilato de bismuto												
Categoría	SST			Valoración Tiempo 10'									
Pot	99,8%	99,8%											
Nombre	ST1	ST2	STC	25-1	25-2	25-3	25-4	25-5	25-6	25-7	25-8	25-9	25-10
Peso	262,5	291,2		343,5	344,8	333,1	347,7	357,8	382	348	347,7	356,2	354,2
Área	0,591	0,649	0,596	0,635	0,647	0,607	0,638	0,645	0,684	0,626	0,645	0,611	0,645
	0,591	0,648	0,596	0,635	0,646	0,606	0,639	0,645	0,684	0,626	0,645	0,611	0,644
	0,591	0,648	0,596	0,635	0,646	0,606	0,639	0,645	0,683	0,626	0,644	0,610	0,644
	0,591												
	0,591												
Promedio	0,591	0,648	0,596	0,635	0,646	0,606	0,639	0,645	0,684	0,626	0,645	0,611	0,644
RSD	0,00	0,09	0,00	0,00	0,09	0,10	0,09	0,00	0,08	0,00	0,09	0,09	0,09
Recobro	101,12	98,89	100,85	283,96	287,94	279,61	282,15	276,91	274,91	276,32	284,80	263,34	279,43
Promedio % de Recuperación			278,94										
RSD			2,46										

Analito	Subsalicilato de bismuto												
Categoría	SST			Valoración Tiempo 5'									
Pot	99,8%	99,8%											
Nombre	ST1	ST2	STC	25-1	25-2	25-3	25-4	25-5	25-6	25-7	25-8	25-9	25-10
Peso	262,5	291,2		352,8	344,7	368	348,8	344,4	447,8	353,8	346,4	359,9	347,7
Área	0,591	0,649	0,596	0,703	0,630	0,656	0,652	0,640	0,790	0,652	0,651	0,685	0,659
	0,591	0,648	0,596	0,703	0,630	0,655	0,652	0,640	0,789	0,651	0,651	0,684	0,658
	0,591	0,648	0,596	0,702	0,630	0,655	0,652	0,639	0,790	0,651	0,650	0,686	0,658
	0,591												
	0,591												
Promedio	0,591	0,648	0,596	0,703	0,630	0,655	0,652	0,640	0,790	0,651	0,651	0,685	0,658
RSD	0,00	0,09	0,00	0,08	0,00	0,09	0,00	0,09	0,07	0,09	0,09	0,15	0,09
Recobro	101,12	98,89	100,85	305,94	280,75	273,54	287,13	285,30	270,88	282,79	288,53	292,36	290,84
Promedio % de Recuperación			285,81										
RSD			3,48										

ANEXO 11: Resultados evaluación fuerza de compresión versus atributos de calidad.

Fuerza de compresión = 32 kN						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)
1	0,996	1,4	100,00%	> 15 minutos	5,13	16,64
2	0,998	1,2			5,13	16,68
3	0,990	1,2			5,14	16,64
4	1,000	1,1			5,16	16,64
5	1,008	1,0			5,15	16,64
6	1,000	1,1			5,13	16,66
7	1,000	1,6			5,12	16,65
8	0,997	1,2			5,14	16,66
9	0,996	1,3			5,17	16,64
10	1,007	1,4			5,16	16,66
11	0,995	1,2			5,19	16,69
12	0,987	1,3			5,12	16,64
13	0,992	1,1			5,13	16,65
14	1,003	1,1			5,13	16,65
15	1,006	1,3			5,12	16,65
16	0,988	1,1			5,14	16,67
17	1,011	1,2			5,13	16,69
18	1,016	1,1			5,15	16,66
19	0,990	1,1			5,24	16,68
20	0,998	1,1			5,14	16,65
X max	1,016	1,6			5,24	16,69
X min	0,987	1,0			5,12	16,64
X dif	0,029	0,6			0,12	0,05
X prom	0,999	1,2			5,15	16,66
Ds	0,008	0,1			0,03	0,02
RSD (%)	0,79	11,9			0,55	0,10

Fuerza de compresión = 33 kN						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)
1	1,008	3,6	31,33%	4 minutos	4,7	16,67
2	0,999	4,0			4,74	16,67
3	0,995	4,3			4,7	16,67
4	0,998	3,9			4,72	16,66
5	0,994	3,6			4,73	16,66
6	1,010	4,0			4,72	16,68
7	1,002	4,5			4,7	16,66
8	0,997	3,3			4,77	16,71
9	1,002	3,7			4,72	16,68
10	1,000	4,5			4,69	16,65
11	0,999	3,9			4,72	16,65
12	1,001	3,6			4,75	16,7
13	1,008	3,5			4,7	16,68
14	0,996	3,3			4,76	16,7
15	0,999	4,2			4,7	16,67
16	1,008	3,7			4,7	16,67
17	1,013	3,7			4,68	16,7
18	1,001	4,6			4,7	16,66
19	1,003	4,6			4,7	16,66
20	1,014	3,9			4,7	16,69
X max	1,014	4,6	4,77	16,71		
X min	0,994	3,3	4,68	16,65		
X dif	0,020	1,3	0,09	0,06		
X prom	1,002	3,9	4,72	16,67		
Ds	0,006	0,4	0,02	0,02		
RSD (%)	0,59	10,5	0,51	0,11		

Fuerza de compresión = 34 kN						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)
1	1,008	7,3	0,28%	2 minutos	4,44	16,7
2	1,009	7,3			4,48	16,7
3	1,005	9,1			4,42	16,64
4	1,013	6,8			4,44	16,68
5	1,010	8,0			4,48	16,7
6	1,015	8,5			4,47	16,67
7	1,005	8,3			4,45	16,65
8	1,011	8,7			4,45	16,64
9	1,002	6,7			4,44	16,66
10	1,015	7,5			4,44	16,71
11	1,006	7,7			4,41	16,69
12	1,010	8,5			4,45	16,66
13	1,012	6,1			4,46	16,67
14	1,003	8,8			4,44	16,65
15	1,022	8,1			4,44	16,67
16	1,003	8,2			4,46	16,65
17	1,024	8,8			4,45	16,66
18	1,009	9,1			4,45	16,65
19	1,024	7,6			4,47	16,7
20	1,007	9,2			4,43	16,65
X max	1,024	9,2	4,48	16,71		
X min	1,002	6,1	4,41	16,64		
X dif	0,022	3,1	0,07	0,07		
X prom	1,011	8,0	4,45	16,67		
Ds	0,007	0,9	0,02	0,02		
RSD (%)	0,65	10,9	0,41	0,14		

Fuerza de compresión = 36 kN						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)
1	1,000	15,8	0,27%	4 minutos	4,04	16,67
2	1,004	15,2			4,04	16,63
3	1,012	14,3			4,01	16,66
4	1,014	14,4			4,04	16,62
5	1,018	13,1			4,03	16,68
6	1,007	15,5			4,07	16,68
7	1,010	15,4			4,07	16,66
8	1,007	14,7			4,07	16,68
9	1,011	14,6			4,06	16,66
10	0,992	15,0			4,02	16,67
11	0,899	15,4			4,08	16,64
12	1,020	14,5			4,01	16,69
13	1,024	13,5			4,06	16,65
14	0,993	15,3			4,01	16,68
15	0,995	9,1			3,81	16,64
16	1,021	15,3			4,04	16,69
17	1,031	14,0			4,07	16,63
18	1,016	14,8			4,05	16,7
19	1,017	14,7			4,06	16,64
20	1,008	13,9			4,06	16,64
X max	1,031	15,8	4,08	16,70		
X min	0,899	9,1	3,81	16,62		
X dif	0,132	6,7	0,27	0,08		
X prom	1,005	14,4	4,04	16,66		
Ds	0,027	1,4	0,06	0,02		
RSD (%)	2,68	10,0	1,42	0,14		

Fuerza de compresión = 38 kN						
N°	Peso (g)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)
1	1,059	17,0	0,36%	5,5 minutos	3,72	16,64
2	0,947	17,8			3,8	16,64
3	0,932	15,1			3,68	16,64
4	0,943	17,1			3,75	16,61
5	0,973	17,4			3,74	16,66
6	0,985	16,9			3,69	16,65
7	0,947	16,1			3,68	16,66
8	0,897	16,9			3,9	16,68
9	0,963	14,9			3,64	16,63
10	1,007	17,6			3,92	16,66
11	0,930	19,0			3,8	16,66
12	0,946	13,4			3,56	16,64
13	0,895	17,3			3,76	16,62
14	0,989	23,2			3,98	16,67
15	0,987	15,5			3,69	16,65
16	0,890	17,0			3,75	16,66
17	0,959	13,6			3,57	16,62
18	0,953	12,9			3,58	16,63
19	0,949	17,2			3,77	16,69
20	0,970	17,5			3,79	16,66
X max	1,059	23,2	3,98	16,69		
X min	0,890	12,9	3,56	16,61		
X dif	0,168	10,3	0,42	0,08		
X prom	0,956	16,7	3,74	16,65		
Ds	0,040	2,2	0,11	0,02		
RSD (%)	4,14	13,4	2,98	0,12		

ANEXO 12: Análisis de valoración y UDC del lote de parametrización.

	HOJA DE TRABAJO ANALÍTICO ESTUDIO DE ESTABILIDAD Moises Montenegro (TESIS)	Código: PL-HTDTA-05-03
		Página: <u>1</u> De: <u>3</u>

Nombre Producto:	Gastroaliv Comprimidos	Fecha inicio análisis:	08.01. 2019 ²⁰²⁰ 08.01.2020 ^{CME}
Lote:	1910 0301	Fecha termino análisis:	09.01.2020
Condición de estabilidad:	1 bolsa T° Ambiente.	Metodología versión:	IDTA-062-1
Tiempo:	T ₀	Analista:	Carolina Méndez
Numero de estudio:	—	Observación:	—
Numero de análisis:	—		

1. Valoración y ^{CME} uniformidad. ~~uniformidad.~~

Condiciones cromatográficas.

Equipo: HPLC

long. λ: 302nm.

Vol. inyección: 50 μL

Flujo: 1ml/min.

Columna: L₁ → C₁₈ 150 × 3,9 mm (waters ubondapak)

Fase móvil: HNO₃ 0,01N = Acetonitrilo (65:35)

↳ lote: I0990430
vence: 30.11.21.

Preparaciones:

HNO₃ 1N → $\frac{1,393 \text{ g/mL} \times 65\% \times 10}{63,01 \text{ g/mol}} = 14,34 \text{ N} \times X_{\text{mL}} = 1 \text{ N} \times 1000 \text{ mL}$
 ↳ lote: K50922156
 vence: 31.12.21
 $x = 69,74 \text{ mL}$

HNO₃ 0,01N → $1 \text{ N} \times X_{\text{mL}} = 0,01 \text{ N} \times 1000 \text{ mL}$
 $x = 10 \text{ mL}$

ST → $50 \text{ mg} / 50 \text{ mL} \times \frac{1 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 0,01 \text{ mg/mL}$

MT → $190,8 \text{ mg} / 50 \text{ mL} \times \frac{1 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 0,01 \text{ mg/mL}$

08. Jan 2020	16:05:10
N ST1	51.5 mg
08. Jan 2020	16:05:45
N ST2	52.9 mg
08. Jan 2020	16:07:00
N M1	190.2 mg
08. Jan 2020	16:07:49
N M2	191.3 mg

Subsalicilato de bismuto
 lote: 356 Vence: 31.10.20.
 Potencia:

Nombre Producto:	Gastroaliv Comprimidos	Fecha inicio análisis:	08.01.20
Lote:	19100301	Fecha termino análisis:	09.01.20
Condición de estabilidad:	(bolsa) T° Ambiente	Metodología versión:	MDA-062.1
Tiempo:	T ₀	Analista:	Carolina Méndez
Numero de estudio:	—	Observación:	—
Numero de análisis:	—		

Resumen de resultados valoración.

ST ₁	ST ₂	STC
300076		
299337	310774	299234
298071	304505	297701
299436	309017	300384
297371		

\bar{x} 298984	\bar{x} 308099	\bar{x} 299106
C.V. 0,34%	C.V. 1,05%	C.V. 0,45%
recobro: 99,68%	recobro: 100,32%	recobro: 100,04%

Fórmula recobro

$$\left(\frac{\bar{x} \text{ Area } ST_a \times \text{Peso } ST_b}{\bar{x} \text{ Area } ST_b \times \text{Peso } ST_a} \right) \times 100$$

Fórmula recobro

$$\left(\frac{\bar{x} \text{ Area } STC}{\bar{x} \text{ Area } ST_1} \right) \times 100$$

M ₁	M ₂
289049	293341
291800	288532
293140	289808
\bar{x} 291330	\bar{x} 290560
C.V. 0,72%	C.V. 0,86%
mg/comp: 267,41	mg/comp: 265,17

\bar{x} 266,29 mg/comp. % recobro \rightarrow $266,29 / 262 \times 100\% = 101,64\%$

C.V. 0,6%

Fórmula

$$\frac{\bar{x} \text{ Area } M_2}{\bar{x} \text{ Area } ST} \times \frac{\text{Peso } ST}{\text{Diluz } (30\text{ml})} \times \text{Potencia } ST^* \times \frac{\text{Alícuota } ST(1\text{ml})}{\text{Diluz } ST(100\text{ml})} \times \frac{\text{Diluz } MT(50\text{ml})}{\text{Peso } MT} \times \frac{\text{Diluz } MT(100\text{ml})}{\text{Alícuota } MT(1\text{ml})} \times \text{Peso Promedio} = \text{mg/comp.}$$

Moises Montenegro (Tesis)

Nombre Producto:	Gastroaliv Comprimidos	Fecha inicio análisis:	08.01.20
Lote:	1910 0301	Fecha termino análisis:	09.01.20
Condición de estabilidad:	(bolsa) T° Ambiente.	Metodología versión:	IDTA-062.1
Tiempo:	T ₀	Analista:	Carolina Méndez
Numero de estudio:	—	Observación:	—
Numero de análisis:	—		

Uniformidad de contenido.

```
----- Statistics -----
08.01.2020      08:24
Balance Type   ML204/01
SNR            B233210546
```

Se utilizan los 10 primeros valores.

Para expresar el contenido en % → $\text{Peso} \times \frac{\% \text{ recbio en valor } x}{\bar{x} \text{ pesos}}$

1	1.0152 g	→ 102,1 %
2	1.0071 g	→ 101,2 %
3	1.0144 g	→ 102,0 %
4	1.0077 g	→ 101,3 %
5	1.0121 g	→ 101,7 %
6	1.0121 g	→ 101,7 %
7	1.0070 g	→ 101,2 %
8	1.0127 g	→ 101,8 %
9	1.0111 g	→ 101,6 %
10	1.0107 g	→ 101,6 %
11	1.0161 g	→ \bar{x} 1,01101 g
12	1.0079 g	Desviac ST: 0,294
13	1.0224 g	K = 2,4 (para 10 valores)
14	1.0115 g	% recbio valoración: 101,64 %
15	1.0101 g	Valor de M = 101,5
16	1.0158 g	
17	1.0359 g	
18	1.0104 g	
19	1.0146 g	
20	1.0162 g	
n	20	
x	1.01355 g	
s dev	0.00649 g	
s rel	0.64 %	
Min.	1.0070 g	
Max.	1.0359 g	
Diff	0.0289 g	
Sum	20.2710 g	

Para calcular el valor de aceptación (VA)

$$|M - \bar{x}| + K \times \text{Desviac ST}$$

$$VA = 0,84 \quad \checkmark$$

Cumple.

Equipos utilizados.

balanza ITD 047

HPLC-5 ITD 028

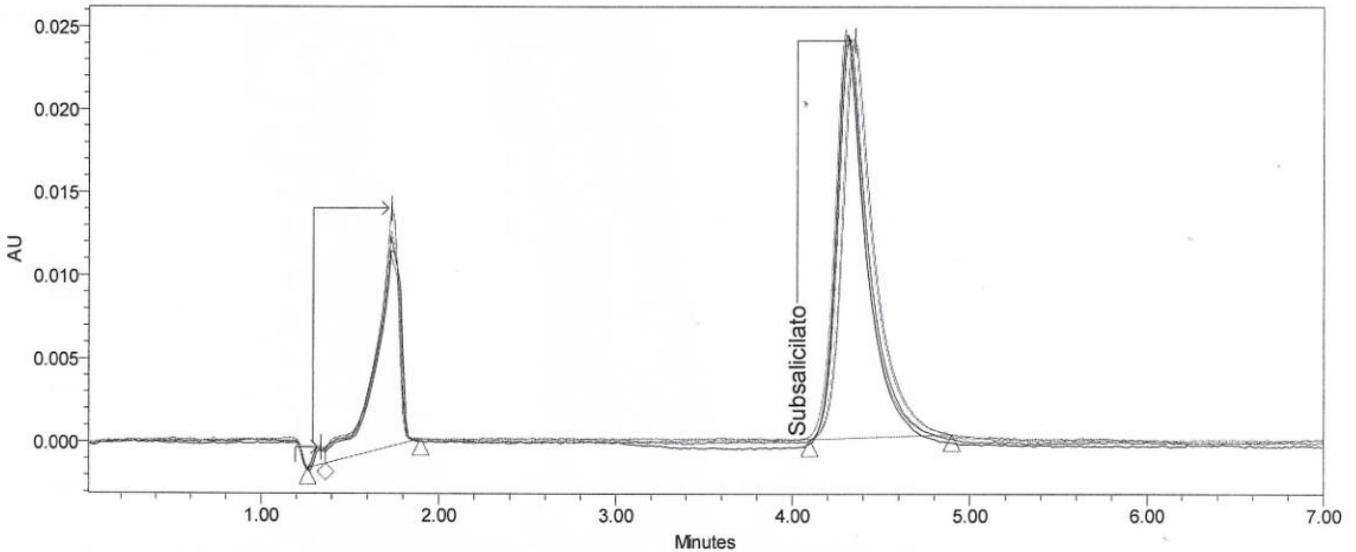
Columna CCOA-041

Bomba ITD-045

Ultrasonido Val 016.

Gastroliv Comprimidos

Sample Name:	ST1 Subsalicilato de bismuto	Acquired By:	System
Sample Type:	Standard	Date Acquired:	08-01-2020 16:49:25 CLST,
Vial:	1	Acq. Method Set:	Gastroliv Comp
Injection #:	1, 2, 5, 4, 3	Date Processed:	09-01-2020 8:55:31 CLST
Injection Volume:	50.00 ul	Processing Method:	Gastroliv Comp
Run Time:	7.0 Minutes	Channel Name:	302 nm
Sample Set Name:	20200108_Gastroliv comp	Proc. Chnl. Descr.:	PDA 302.0 nm



— SampleName: ST1 Subsalicilato de bismuto; Vial: 1; Injection: 1; Date Acquired: 08-01-2020 16:49:25 CLST
 — SampleName: ST1 Subsalicilato de bismuto; Vial: 1; Injection: 2; Date Acquired: 08-01-2020 16:57:26 CLST
 — SampleName: ST1 Subsalicilato de bismuto; Vial: 1; Injection: 3; Date Acquired: 08-01-2020 17:05:26 CLST
 — SampleName: ST1 Subsalicilato de bismuto; Vial: 1; Injection: 4; Date Acquired: 08-01-2020 17:13:27 CLST
 — SampleName: ST1 Subsalicilato de bismuto; Vial: 1; Injection: 5; Date Acquired: 08-01-2020 17:21:27 CLST

System Suitability Summary Results
Sample Name: ST1 Subsalicilato de bismuto

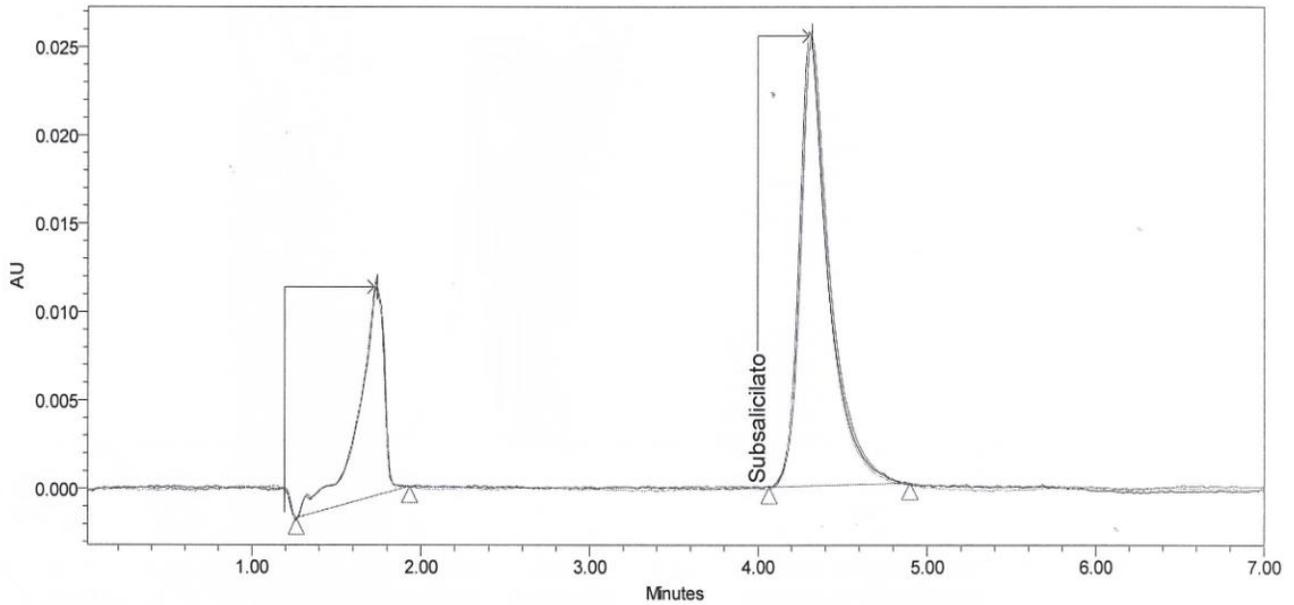
	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	USP Tailing	USP Plate Count	SampleWeight	Dilution	Amount
1	ST1 Subsalicilato de bismuto	1	5	Subsalicilato	4.305	300076	1.580	3179	1.00000	1.00000	0.010
2	ST1 Subsalicilato de bismuto	1	4	Subsalicilato	4.313	299337	1.550	3300	1.00000	1.00000	0.010
3	ST1 Subsalicilato de bismuto	1	3	Subsalicilato	4.323	298701	1.573	3147	1.00000	1.00000	0.010
4	ST1 Subsalicilato de bismuto	1	2	Subsalicilato	4.346	299436	1.557	3145	1.00000	1.00000	0.010
5	ST1 Subsalicilato de bismuto	1	1	Subsalicilato	4.354	297371	1.544	3172	1.00000	1.00000	0.010
Mean					4.328	298983.889	1.561	3188.8			0.0
Std. Dev.					0.021	1024.860	0.015	64.1			0.0
% RSD					0.5	0.3	1.0	2.0			0.0

Reported by User: System
 Report Method: 01 Reporte
 Report Method ID 1093
 Page: 1 of 1

Project Name: I+D2020\01 Enero
 Date Printed:
 09-01-2020
 9:19:12 America/Santiago

Gastroaliv Comprimidos

Sample Name:	ST2 Subsalicilato de bismuto	Acquired By:	System
Sample Type:	Standard	Date Acquired:	08-01-2020 17:29:32 CLST,
Vial:	2	Acq. Method Set:	Gastroaliv Comp
Injection #:	1, 2, 3	Date Processed:	09-01-2020 8:55:31 CLST
Injection Volume:	50.00 ul	Processing Method:	Gastroaliv Comp
Run Time:	7.0 Minutes	Channel Name:	302 nm
Sample Set Name:	20200108_Gastroaliv comp	Proc. Chnl. Descr.:	PDA 302.0 nm



— SampleName: ST2 Subsalicilato de bismuto; Vial: 2; Injection: 1; Date Acquired: 08-01-2020 17:29:32 CLST
 — SampleName: ST2 Subsalicilato de bismuto; Vial: 2; Injection: 2; Date Acquired: 08-01-2020 17:37:32 CLST
 — SampleName: ST2 Subsalicilato de bismuto; Vial: 2; Injection: 3; Date Acquired: 08-01-2020 17:45:32 CLST

System Suitability Summary Results
Sample Name: ST2 Subsalicilato de bismuto

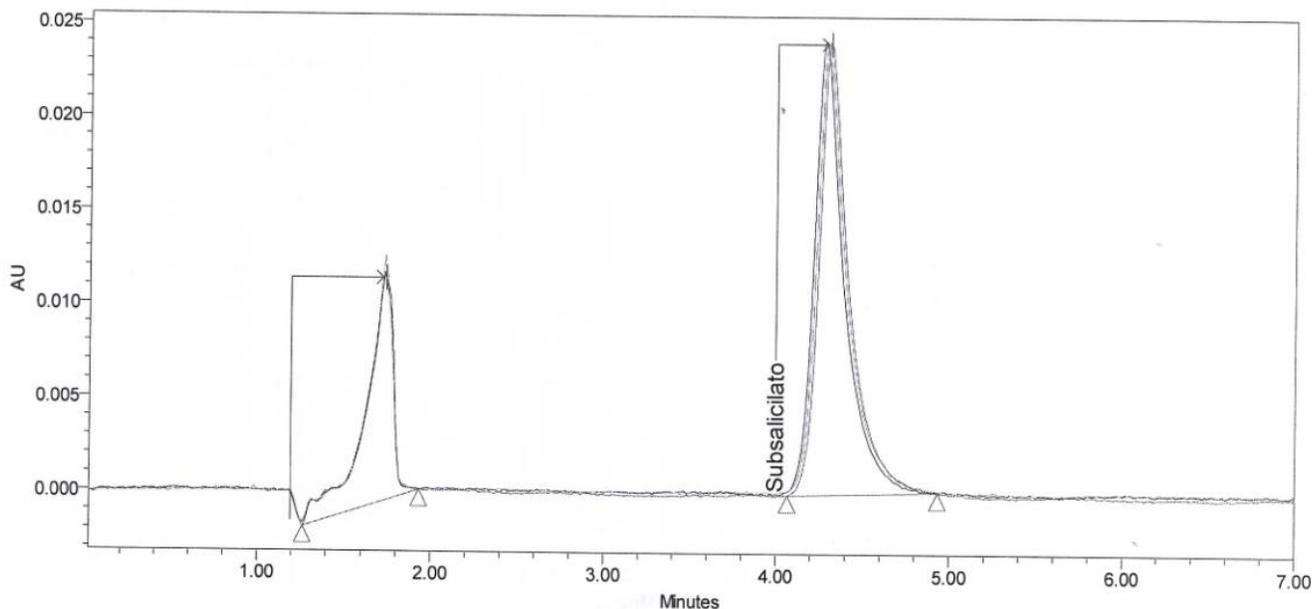
	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	USP Tailing	USP Plate Count	SampleWeight	Dilution	Amount
1	ST2 Subsalicilato de bismuto	2	3	Subsalicilato	4.309	310774	1.637	3272	52.90000	5000.00000	
2	ST2 Subsalicilato de bismuto	2	2	Subsalicilato	4.307	304505	1.579	3361	52.90000	5000.00000	
3	ST2 Subsalicilato de bismuto	2	1	Subsalicilato	4.320	309017	1.576	3233	52.90000	5000.00000	
Mean					4.312	308098.793	1.597	3288.7			
Std. Dev.					0.007	3234.285	0.034	65.4			
% RSD					0.2	1.0	2.2	2.0			

Reported by User: System
 Report Method: 01 Reporte
 Report Method ID 1093
 Page: 1 of 1

Project Name: I+D2020\01 Enero
 Date Printed:
 09-01-2020
 9:17:08 America/Santiago

Gastroaliv Comprimidos

Sample Name:	M1 Gastroaliv Comp L19100301	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	08-01-2020 17:53:36 CLST,
Vial:	3	Acq. Method Set:	Gastroaliv Comp
Injection #:	1, 2, 3	Date Processed:	09-01-2020 8:55:31 CLST
Injection Volume:	50.00 ul	Processing Method:	Gastroaliv Comp
Run Time:	7.0 Minutes	Channel Name:	302 nm
Sample Set Name:	20200108_Gastroaliv comp	Proc. Chnl. Descr.:	PDA 302.0 nm



— SampleName: M1 Gastroaliv Comp L19100301; Vial: 3; Injection: 1; Date Acquired: 08-01-2020 17:53:36 CLST
 — SampleName: M1 Gastroaliv Comp L19100301; Vial: 3; Injection: 2; Date Acquired: 08-01-2020 18:01:36 CLST
 — SampleName: M1 Gastroaliv Comp L19100301; Vial: 3; Injection: 3; Date Acquired: 08-01-2020 18:09:36 CLST

System Suitability Summary Results
Sample Name: M1 Gastroaliv Comp L19100301

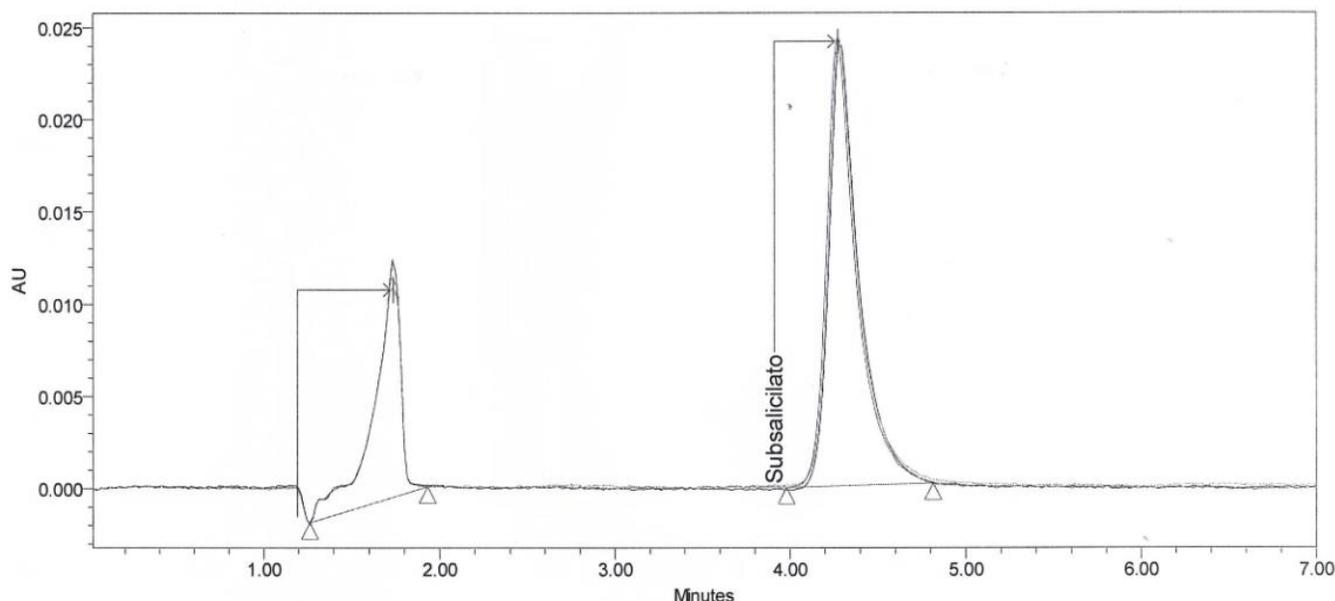
	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	USP Tailing	USP Plate Count	SampleWeight	Dilution	Amount
1	M1 Gastroaliv Comp L19100301	3	3	Subsalicilato	4.279	289049	1.528	3231	190.20000	5067.75000	
2	M1 Gastroaliv Comp L19100301	3	2	Subsalicilato	4.295	291800	1.579	3129	190.20000	5067.75000	
3	M1 Gastroaliv Comp L19100301	3	1	Subsalicilato	4.307	293140	1.595	3274	190.20000	5067.75000	
Mean					4.293	291329.619	1.567	3211.3			
Std. Dev.					0.014	2085.521	0.035	74.9			
% RSD					0.3	0.7	2.2	2.3			

Reported by User: System
 Report Method: 01 Reporte
 Report Method ID 1093
 Page: 1 of 1

Project Name: I+D2020\01 Enero
 Date Printed:
 09-01-2020
 9:19:51 America/Santiago

Gastroaliv Comprimidos

Sample Name:	M2 Gastroaliv Comp L19100301	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	08-01-2020 18:17:40 CLST,
Vial:	4	Acq. Method Set:	Gastroaliv Comp
Injection #:	1, 2, 3	Date Processed:	09-01-2020 8:55:31 CLST
Injection Volume:	50.00 ul	Processing Method:	Gastroaliv Comp
Run Time:	7.0 Minutes	Channel Name:	302 nm
Sample Set Name:	20200108_Gastroaliv comp	Proc. Chnl. Descr.:	PDA 302.0 nm



— SampleName: M2 Gastroaliv Comp L19100301; Vial: 4; Injection: 1; Date Acquired: 08-01-2020 18:17:40 CLST
 - - - SampleName: M2 Gastroaliv Comp L19100301; Vial: 4; Injection: 2; Date Acquired: 08-01-2020 18:25:40 CLST
 — SampleName: M2 Gastroaliv Comp L19100301; Vial: 4; Injection: 3; Date Acquired: 08-01-2020 18:33:40 CLST

System Suitability Summary Results
Sample Name: M2 Gastroaliv Comp L19100301

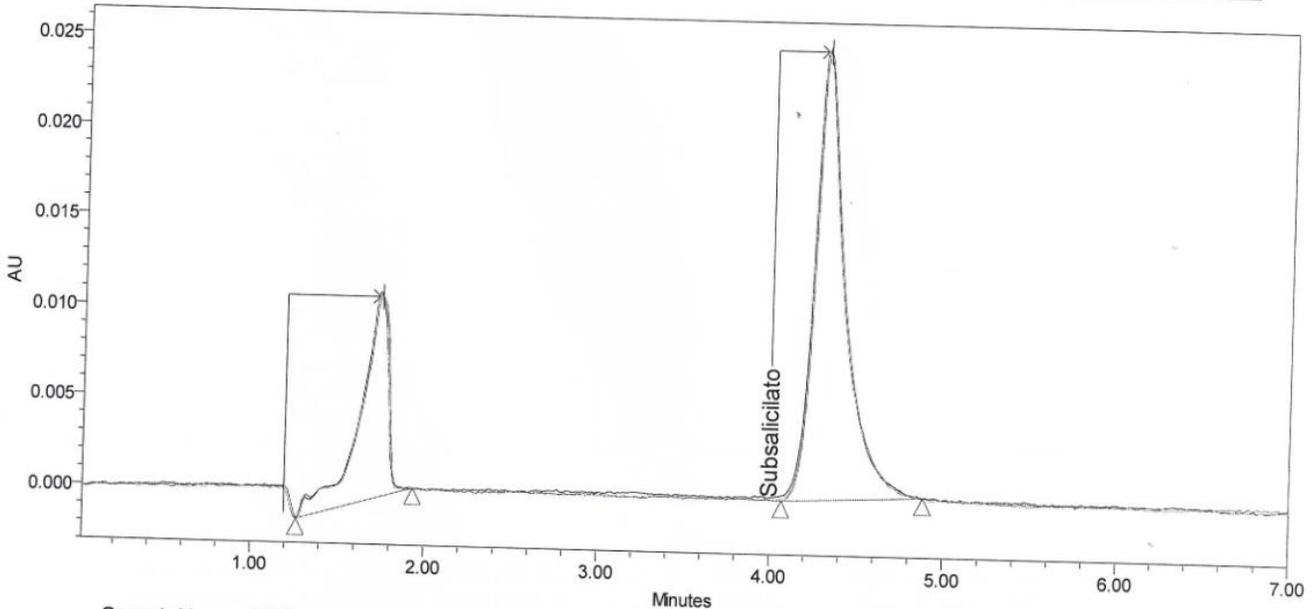
	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	USP Tailing	USP Plate Count	SampleWeight	Dilution	Amount
1	M2 Gastroaliv Comp L19100301	4	3	Subsalicilato	4.290	293341	1.587	3243	191.30000	5067.75000	
2	M2 Gastroaliv Comp L19100301	4	2	Subsalicilato	4.285	288532	1.577	3252	191.30000	5067.75000	
3	M2 Gastroaliv Comp L19100301	4	1	Subsalicilato	4.275	289808	1.584	3288	191.30000	5067.75000	
Mean					4.283	290560.520	1.583	3261.0			
Std. Dev.					0.008	2491.088	0.005	23.6			
% RSD					0.2	0.9	0.3	0.7			

Reported by User: System
 Report Method: 01 Reporte
 Report Method ID 1093
 Page: 1 of 1

Project Name: I+D2020\01 Enero
 Date Printed: 09-01-2020
 9:20:23 America/Santiago

Gastroaliv Comprimidos

Sample Name:	STC Subsalicilato de bismuto	Acquired By:	System
Sample Type:	Control	Date Acquired:	08-01-2020 18:41:47 CLST,
Vial:	1	Acq. Method Set:	Gastroaliv Comp
Injection #:	1, 2, 3	Date Processed:	09-01-2020 8:55:31 CLST
Injection Volume:	50.00 ul	Processing Method:	Gastroaliv Comp
Run Time:	7.0 Minutes	Channel Name:	302 nm
Sample Set Name:	20200108_Gastroaliv comp	Proc. Chnl. Descr.:	PDA 302.0 nm



— SampleName: STC Subsalicilato de bismuto; Vial: 1; Injection: 1; Date Acquired: 08-01-2020 18:41:47 CLST
 — SampleName: STC Subsalicilato de bismuto; Vial: 1; Injection: 2; Date Acquired: 08-01-2020 18:49:48 CLST
 — SampleName: STC Subsalicilato de bismuto; Vial: 1; Injection: 3; Date Acquired: 08-01-2020 18:57:48 CLST

System Suitability Summary Results
Sample Name: STC Subsalicilato de bismuto

	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	USP Tailing	USP Plate Count	SampleWeight	Dilution	Amount
1	STC Subsalicilato de bismuto	1	3	Subsalicilato	4.297	299234	1.573	3305	51.50000	5000.00000	
2	STC Subsalicilato de bismuto	1	2	Subsalicilato	4.299	297701	1.598	3330	51.50000	5000.00000	
3	STC Subsalicilato de bismuto	1	1	Subsalicilato	4.305	300384	1.606	3235	51.50000	5000.00000	
Mean					4.301	299106.143	1.593	3289.7			
Std. Dev.					0.004	1346.257	0.017	49.5			
% RSD					0.1	0.5	1.1	1.5			

Reported by User: System
 Report Method: 01 Reporte
 Report Method ID 1093
 Page: 1 of 1

Project Name: I+D2020\01 Enero
 Date Printed:
 09-01-2020
 9:21:28 America/Santiago