

Tutores: John Hendryx Colorado, Sussan Angulo Álvarez.
Autores: Reyna F. Michel y Sánchez G. Isabela.

Definición de variables críticas en Granulación que afectan la compresión de sólidos en ambiente Calidad por Diseño (QbD)

Resumen

Introducción: la competitividad de la industria farmacéutica colombiana se ve perjudicada por la incapacidad de identificar variables críticas en la calidad de los productos. Por ello, se plantea la implementación de la metodología de Calidad por Diseño (QbD). **Objetivo:** analizar las variables críticas que afectan la compresión de sólidos durante la etapa de granulación mediante la metodología QbD. **Metodología:** posterior a una revisión exhaustiva de literatura, se realizó un diseño experimental puro centrado en una intervención aleatorizada de tres lotes de granulados de Diclofenaco Retard siguiendo las recomendaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos. Se aplicaron diversas pruebas y técnicas para medir propiedades farmacotécnicas y se empleó un análisis estadístico para evaluar diferencias significativas. **Resultados:** se observó una alta variabilidad en el tamaño de partículas entre los lotes de Diclofenaco Retard, posiblemente debido a la realización de un ajuste de proceso. Sin embargo, los lotes mostraron similitudes en la retención de partículas en diferentes mallas. Las propiedades de densidad aparente y densidad apisonada se calificaron como "buenas," indicando cohesión y compresión adecuadas. Las propiedades de flujo se categorizaron como "buenas," indicando eficiente fluidez, no obstante, se destacó que los lotes eran higroscópicos. **Conclusión:** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los lotes, demostrando la eficacia del proceso productivo realizado en Laboratorios Ecar S.A. La implementación de QbD emerge como estrategia crucial para mejorar la calidad y uniformidad de los productos farmacéuticos, elevar la competitividad en la industria colombiana, cumplir con regulaciones y potenciar las capacidades de investigación y desarrollo.

Palabras Claves: Calidad por diseño, variables críticas, granulación, compresión, atributos de calidad.

Summary

Introduction: the competitiveness of the Colombian pharmaceutical industry is impaired by the inability to identify critical variables in product quality. Therefore, the implementation of the Quality by Design (QbD) methodology is proposed. **Objective:** to analyze the critical variables that affect the compression of solids during the granulation stage using the QbD methodology. **Methodology:** after an exhaustive review of the literature, a pure experimental design was carried out focused on a randomized intervention of three batches of Diclofenac Retard granules following the recommendations of the United States Pharmacopoeia. Various tests and techniques were applied to measure pharmacotechnical properties, and a statistical analysis was used to evaluate significant differences. **Results:** A high variability in particle size between Diclofenac Retard batches was observed, possibly due to process adjustment. However, the

batches showed similarities in particle retention at different mesh sizes. Bulk and tamped density properties were rated as "good," indicating adequate cohesion and compression. Flow properties were categorized as "good," indicating efficient flowability, however, it was noted that the batches were hygroscopic. **Conclusion:** no statistically significant differences were found between batches, demonstrating the efficiency of the production process carried out at Laboratories Ecar S.A. The implementation of QbD emerges as a crucial strategy to improve the quality and uniformity of pharmaceutical products, increase competitiveness in the Colombian industry, comply with regulations and enhance research and development capabilities.

Keywords: Quality by design, critical variables, granulation, compression, quality attributes.

Introducción

En Colombia, según el artículo "La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica", se ha observado 'una contribución al valor agregado de la manufactura nacional limitada y una tasa de apertura exportadora estancada desde el año 2010 (1)'. Esta situación se encuentra directamente relacionada con la incapacidad de aplicar el concepto de criticidad en el área de investigación y desarrollo, el Sistema de Aseguramiento de la Calidad y el enfoque exportador de la Industria Farmacéutica en la verificación del cumplimiento de criterios de aceptación y en la identificación de variables que influyen en la calidad, diseño y eficacia del producto (1). Lo anterior se atribuye a la instauración de una metodología tradicional en la ejecución de procesos productivos, que ha demostrado ser deficiente a la hora de identificar estas variables al carecer de una base fundamentada en la inspección y el control específico, desde la transformación inicial del principio activo farmacéutico (API, del inglés Active Pharmaceutical Ingredient) hasta el envasado final del producto (2).

En este contexto, se identifica una necesidad crítica y se resalta la importancia de adoptar un enfoque integral basado en la metodología de Calidad por Diseño (QbD, del inglés Quality by Design), con el fin de potenciar la competitividad y el posicionamiento de la industria farmacéutica colombiana. Esto implica detectar los atributos críticos de calidad (CQA, del inglés Critical Quality Attributes) que impactan en el perfil deseado del producto farmacéutico (QTPP, del inglés Quality Target Product Profile) desde el inicio del proceso, en lugar de limitarse a una verificación final basada en los criterios de aceptación de las pruebas farmacopéicas realizadas durante el análisis y control de formas farmacéuticas orales sólidas. Además, en caso de que se presente una falla imprevista en una etapa del proceso o en el producto terminado, el enfoque de Calidad por Diseño proporcionaría toda la información necesaria para facilitar el desarrollo de soluciones rápidas, fáciles y eficientes (1).

En esta evaluación las propiedades farmacotécnicas adquieren especial relevancia, debido a que actúan como determinantes críticos en el rendimiento de un proceso farmacéutico. Estas propiedades están estrechamente vinculadas al grado de estandarización en la etapa de producción, de modo que, cualquier variación en estas propiedades tendrá un impacto directo en la calidad del producto resultante (2).

La estandarización en ambiente de Calidad por Diseño optimiza el monitoreo de la uniformidad del

producto y el análisis de patrones y correlaciones entre las variables involucradas, permitiendo focalizar los esfuerzos de control en los atributos críticos de un granulado destinado a la compresión, proceso en el cual se reduce el volumen de un polvo o granulado mediante la aplicación de una fuerza mecánica. Lo anterior se traduce en una mayor proximidad entre las superficies de las partículas, proporcionando la cohesión requerida del polvo en una estructura compacta. El contexto de esta investigación se llevará a cabo en las instalaciones de Laboratorios Ecar S.A (3, 4).

Metodología

La recopilación de información se llevó a cabo mediante una exhaustiva revisión de literatura que permitió tomar como referencia estrategias implementadas y resultados de investigaciones aprobadas que documentaban la aplicabilidad de la metodología QbD. Esta revisión enmarcó el estudio en el contexto de productos fabricados mediante granulación vía húmeda, en lugar de granulación en seco, debido a las ventajas que presenta respecto a la modificación de diversos atributos del granulado, como su fluidez, compresibilidad y compactabilidad.

La granulación vía húmeda constituye un proceso de gran complejidad, que requiere una precisa gestión en la adición de una variedad de líquidos y excipientes, como aglutinantes, lubricantes, colorantes y otros aditivos, con el fin de dar lugar a gránulos más uniformes, de mayor tamaño y cohesivos. Esta particularidad permite la transformación de principios activos con propiedades intrincadas de difícil manejo en formas farmacéuticas más apropiadas. Además, este método ofrece la ventaja de evaluar propiedades adicionales, permitiendo la adaptación de los atributos del granulado a los requisitos del producto final (4).

Diseño de Experimentos: se realizó un diseño experimental puro centrado en una intervención aleatorizada de tres lotes piloto de granulados de Diclofenaco Retard, los cuales se consideran productos intermedios (PI). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los PI como “productos parcialmente procesados que deben someterse a otras etapas de fabricación antes de convertirse en productos a granel” (5). En este contexto, se ha enfocado en identificar las variables que aportan con mayor rigor a la criticidad del proceso productivo, siguiendo de cerca las recomendaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeial [USP 42-NF37]).

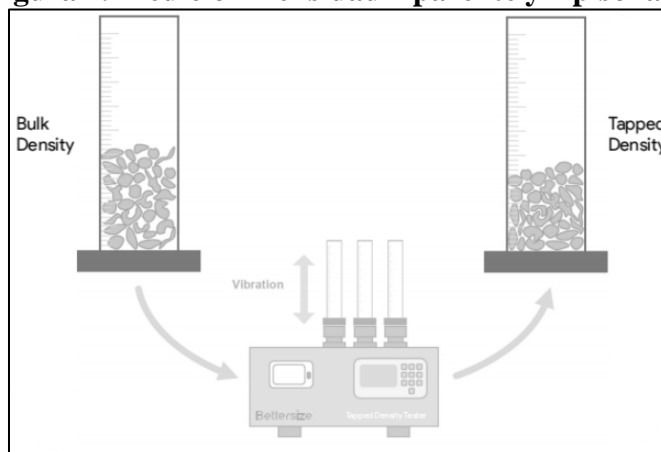
En Laboratorios Ecar S.A se disponía con la instrumentación necesaria para llevar a cabo pruebas particulares como la estimación del tamaño de partículas mediante tamizado analítico, ya que este influye en la disolución, la estabilidad y la eficacia de los productos farmacéuticos; la medición de densidad aparente y densidad por asentamiento, debido que proporcionan información sobre la compresibilidad, compactabilidad y uniformidad de los polvos, lo que podría impactar la dosificación; la evaluación de las propiedades de flujo de polvos, que garantizan la uniformidad en la distribución de las materias primas en las formulaciones; y por último pérdida por secado, que asegura que el contenido de humedad se encuentra dentro de los límites especificados, debido que podría afectar la estabilidad y la vida útil del producto. Estas mediciones se escogieron debido a su relevancia farmacotécnica, ya que permiten evaluar con precisión la calidad y la idoneidad de los productos farmacéuticos desde los procesos de fabricación.

Determinación de distribución de tamaño de partículas: se realizó empleando un agitador de tamices (marca Electrolab, referencia 2007112), herramienta diseñada para cuantificar la distribución de tamaño de partículas de un material granular, midiendo la masa o el peso retenido en cada malla de acuerdo con su apertura nominal. Para llevar a cabo este proceso, se dispone de una torre ordenada de tamices, cada uno con aperturas de malla de dimensiones específicas. Al activar el agitador, se genera una agitación controlada de la muestra, permitiendo que cada tamiz retenga y separe partículas de tamaños progresivamente más pequeños. Para este estudio, se seleccionaron tamices con mallas de apertura nominal que variaban desde 1.000 μm hasta 45 μm , y se siguió el método establecido en el capítulo <786> de la USP titulado "Estimación del tamaño de partículas mediante tamizado analítico" (6).

Determinación de densidades: fue ejecutada con un Analizador de Densidad Compactada (marca PharmaTest, referencia 30718) que opera mediante un proceso de compresión mecánica, para esto se emplea una probeta calibrada donde se vierte el polvo o granulado, y a través de un mecanismo interno tipo martillo o agitador, se genera una repetición de golpes en la probeta, generando que las partículas del material se compacten gradualmente, reduciendo el volumen ocupado. El cálculo se efectúa dividiendo la masa de la muestra por el volumen ocupado por el material compactado después de un número específico de golpes (M / V_f). En este estudio se empleó el método sugerido por la USP, capítulo <616> titulado "Densidad Aparente y Densidad por Asentamiento" (7).

La densidad aparente se refiere a la masa de un material por unidad de volumen, incluyendo los espacios vacíos entre las partículas; y la apisonada se refiere a la masa de un material por unidad de volumen después de que se ha compactado mediante un proceso de apisonamiento. La diferencia entre ambos valores es un indicativo de propiedades adecuadas de compresibilidad (7).

Figura 1. Medición Densidad Aparente y Apisonada

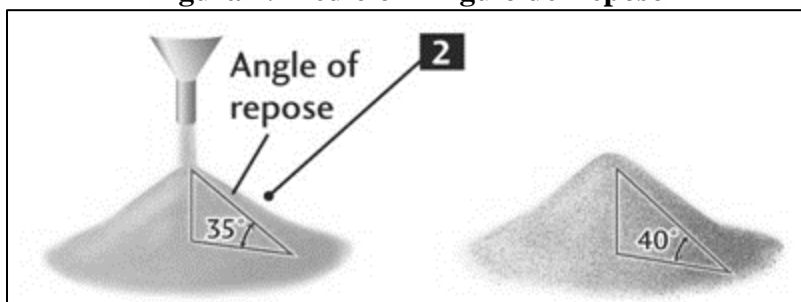


Fuente: <https://www.bettersonsizeinstruments.com/learn/bettersonsize-wiki/what-is-bulk-density-and-tapped-density-how-to-measure-them/>

Determinación de propiedades de flujo: se efectuó a través del uso de un analizador de ángulo de reposo (marca PharmaTest, referencia 31063), que funciona mediante la utilización de sensores y un recipiente en forma de embudo que vierte la muestra sobre una balanza incorporada a una plataforma, formando un cono. El equipo registra de esta manera la formación del ángulo de reposo según la altura del cono, detalla la caída libre del polvo y describe su forma de mantenerse en reposo sin deslizarse, lo cual está directamente relacionado con una fluidez del material. Se realizó teniendo en cuenta lo establecido en el

capítulo <1174>, “Flujo de Polvo” de la USP” (8, 9).

Figura 2. Medición Ángulo de Reposo



Fuente: F. Press, R. Siever, J. Grotzinger y T. H. Jordan, "Para Entender la Tierra", Traducción Rualdo Menegat, 4ª Edición, Bookman, Porto Alegre, 2006, 656 p.

Determinación de la humedad del granulado: su principio de funcionamiento se basa en la combinación de una balanza de precisión y un dispositivo de calentamiento infrarrojo. Este instrumento se emplea para analizar la composición de la muestra, determinar la presencia de componentes volátiles y evaluar la estabilidad térmica de los materiales. Con el fin de determinar la humedad de cada lote de Diclofenaco Retard, se siguió el procedimiento establecido en el capítulo <731> de la USP titulado "Pérdida por Secado", utilizando una termobalanza (marca Sartorius, referencia 0033905974) (10).

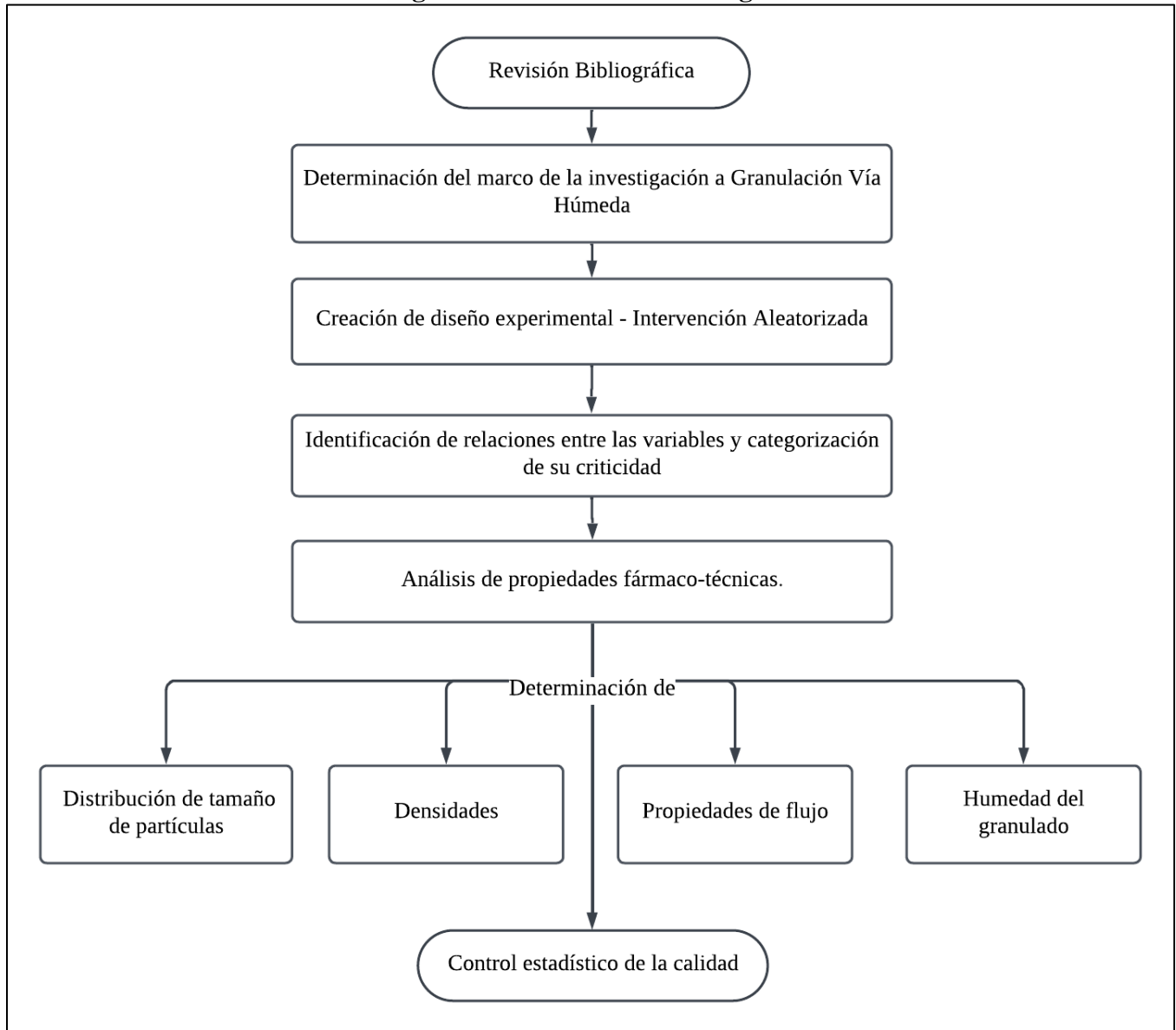
Análisis Estadístico: además de las herramientas mencionadas anteriormente, se realizaron análisis estadísticos para respaldar la evaluación de los lotes. Entre estos análisis, se encuentra la regresión lineal que permite visualizar la distribución del tamaño de partículas en cada lote a través de una gráfica, debido a que evalúa la relación entre una variable dependiente (el efecto) y una o más variables independientes (las causas o factores), cuantificando así el efecto potencial (11).

Con el fin de examinar posibles diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de las pruebas realizadas en los distintos lotes de granulado, se empleó un Análisis de Varianza (ANOVA, del inglés Analysis of Variance) en el software Statgraphics 19, debido a que su objetivo básico consiste en “descomponer la variabilidad total observada de los datos en una serie de términos asociados a los efectos de cada factor estudiado y a sus posibles interacciones” (12). Con el fin de proporcionar información sobre la consistencia y la reproducibilidad del proceso productivo, se llevó a cabo un análisis para determinar si cada factor individual o su interacción tenían un impacto estadísticamente significativo en los resultados. Teniendo en cuenta que el valor P indica “la probabilidad de observar la diferencia encontrada entre los grupos o una más extrema si es correcta la hipótesis de nulidad” (13), se consideró:

Valor $P < \alpha$ (0,05): existe una diferencia estadísticamente significativa.

Por otro lado, se tuvo en cuenta el valor F que representa la relación entre la varianza de dos conjuntos de datos y se utiliza igualmente para determinar diferencias significativas. A su vez, la desviación estándar que indica cuánto se desvían los valores individuales de un conjunto de datos con respecto a la media (13).

Figura 3. Secuencia Metodológica



Resultados

Gráfico 1. DTP Diclofenaco Retard L1

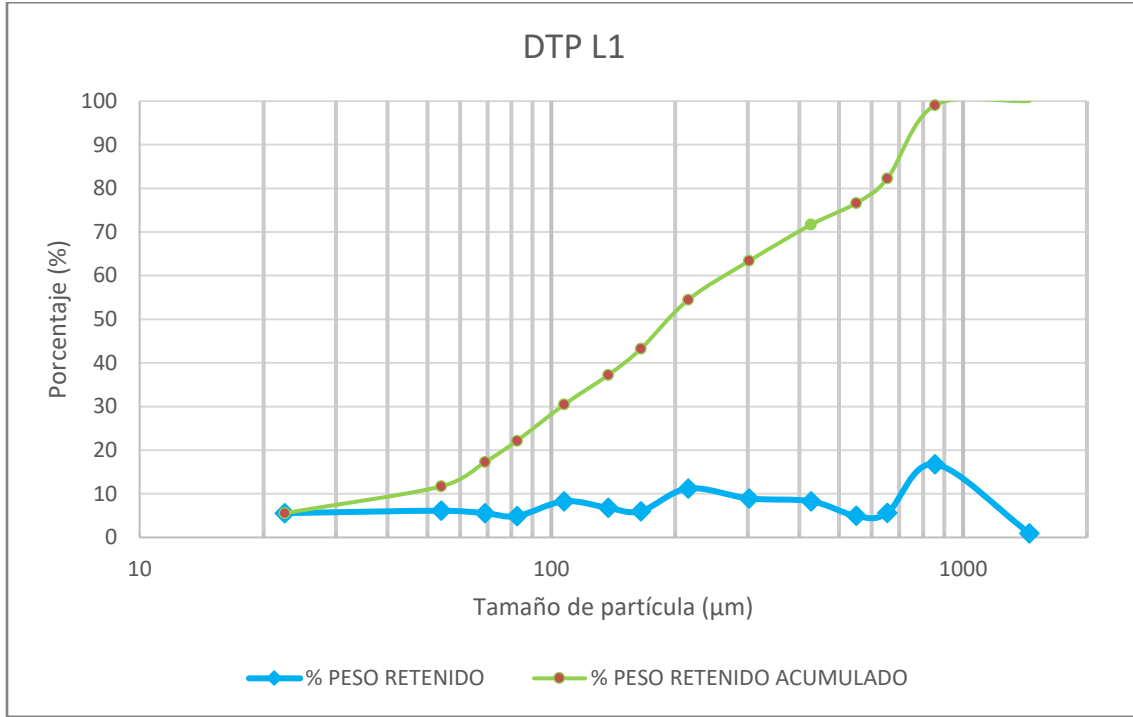


Gráfico 2. DTP Diclofenaco Retard L2

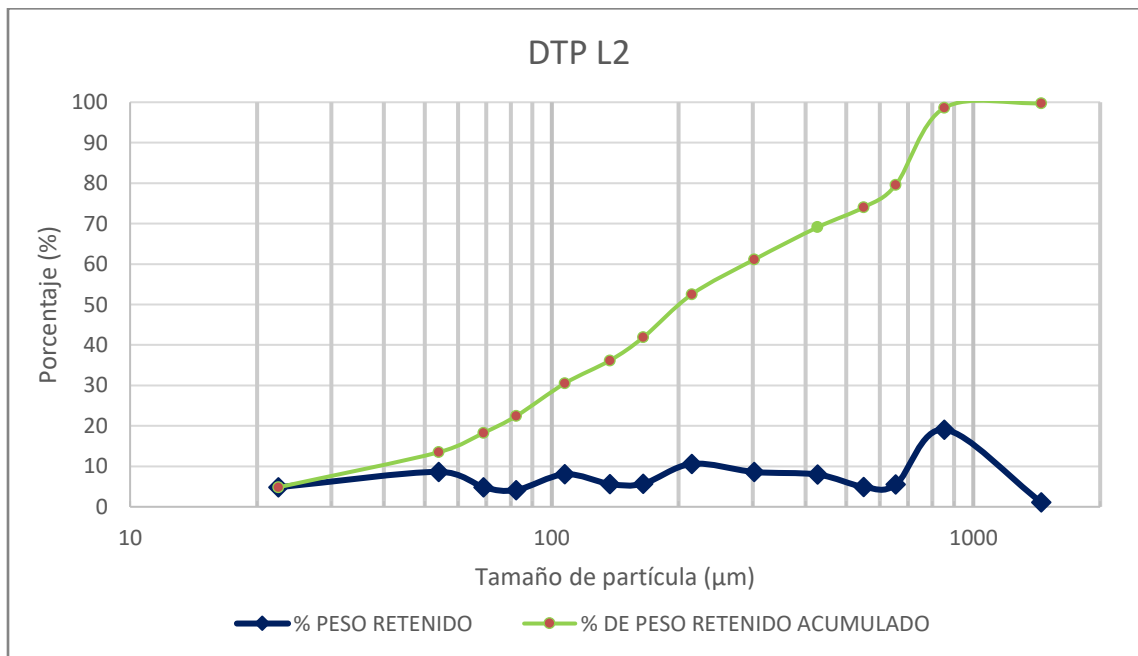


Gráfico 3. DTP Diclofenaco Retard L3

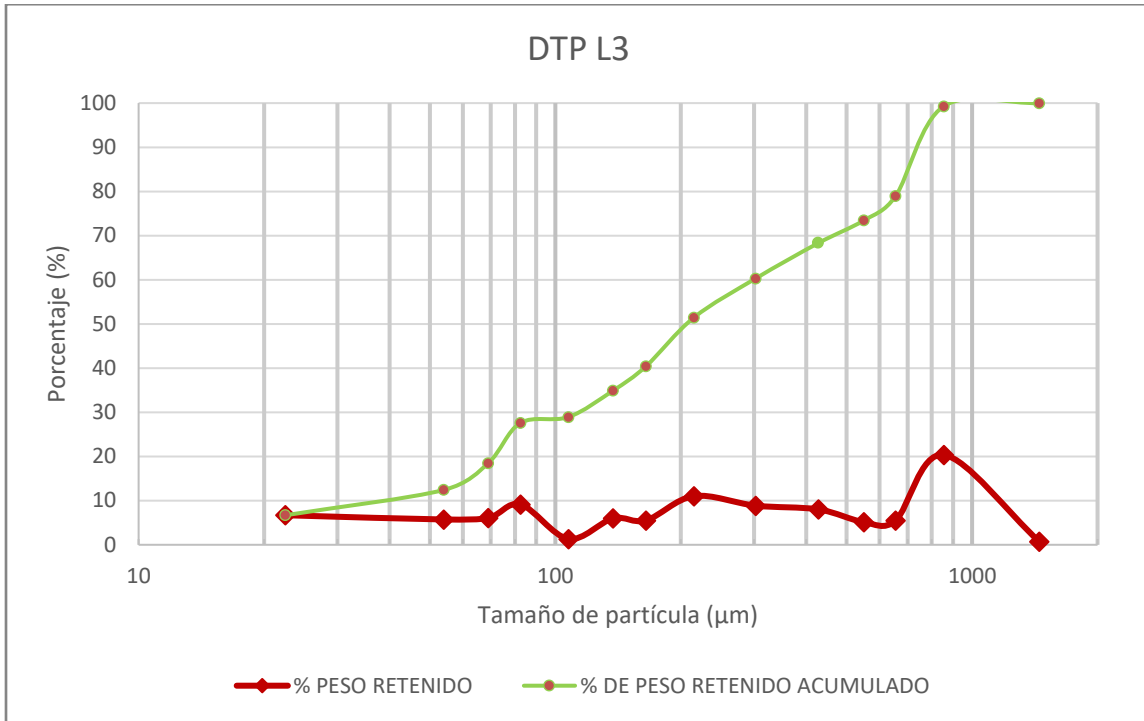


Gráfico 4. Comparación granulométrica Lotes - Diclofenaco Retard

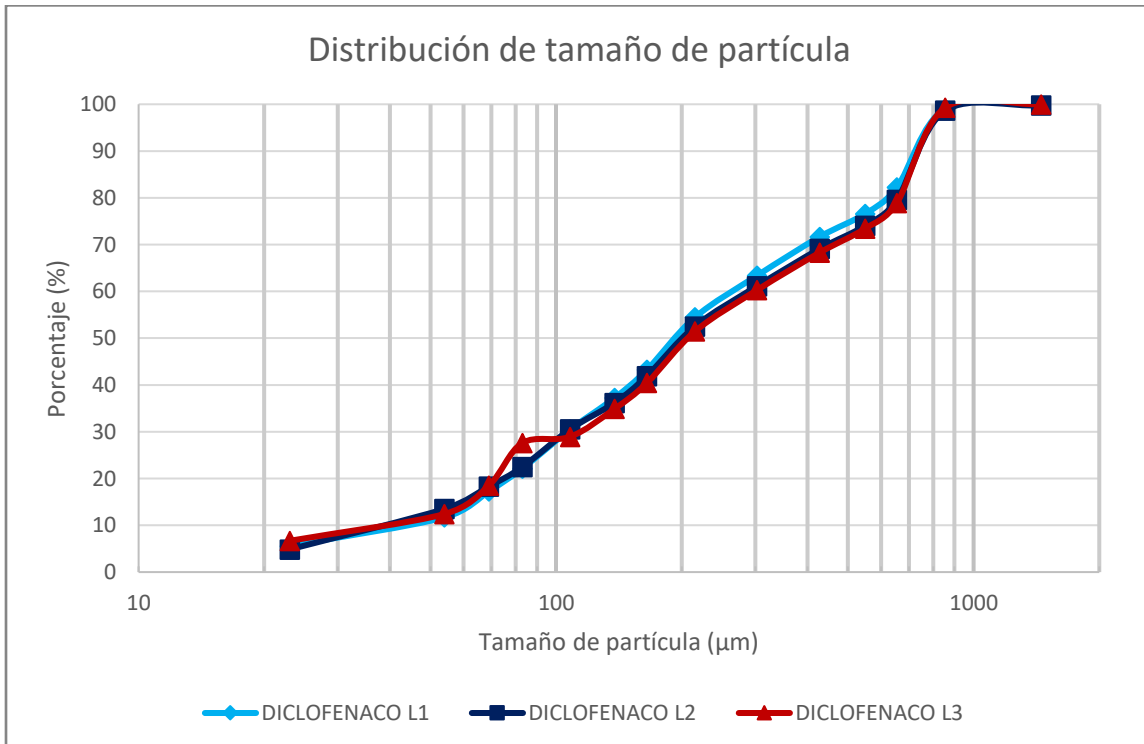


Tabla 1. Comparación de deciles de Diclofenaco Retard y Materia Prima

Deciles Materia Prima vs Diclofenaco Retard				
Deciles	Materia prima (µm)	Diclofenaco Retard L1 (µm)	Diclofenaco Retard L2 (µm)	Diclofenaco Retard L3 (µm)
D10	67,5	54	54	54
D50	135	215	215	215
D90	267,5	855	855	855

Figura 4. Dispersión por Código de Nivel de lotes de Diclofenaco Retard

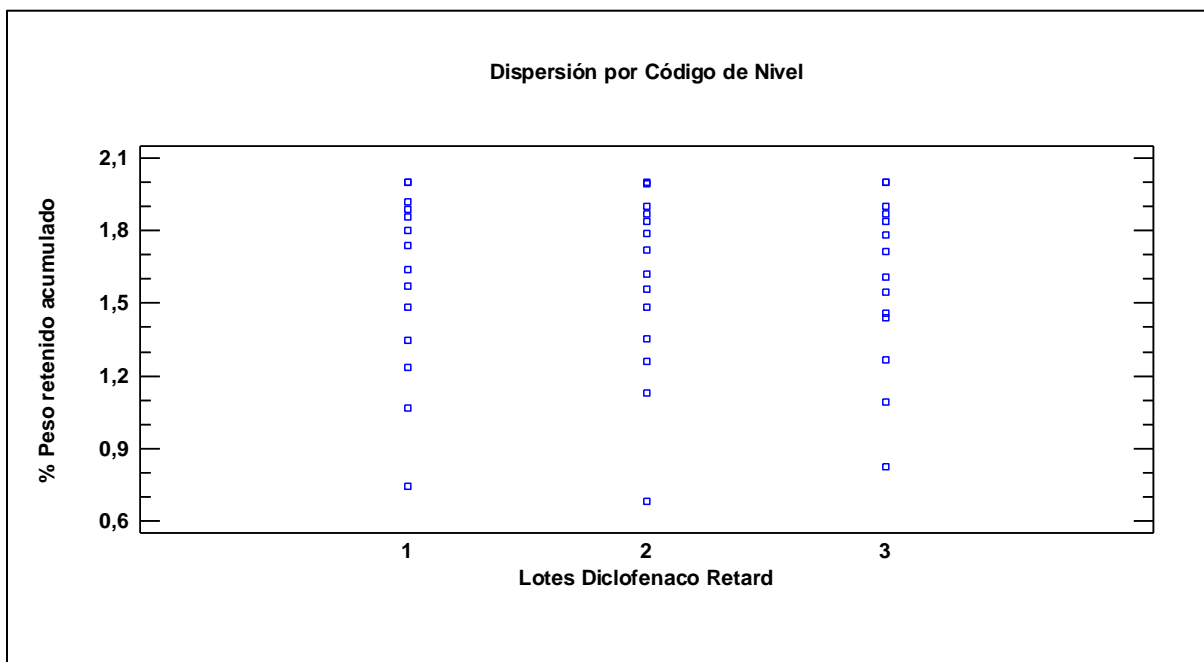


Figura 5. Cajas y Bigotes de lotes de Diclofenaco Retard

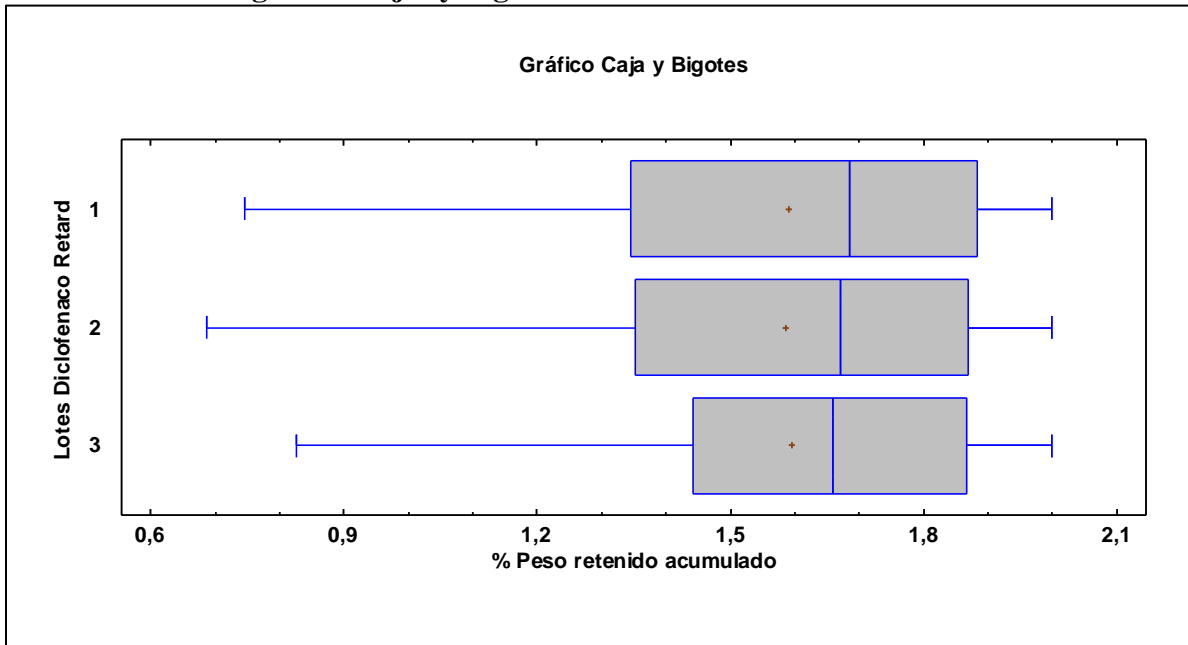


Tabla 2. Resumen estadístico - Peso retenido de lotes de Diclofenaco Retard

Resumen Estadístico para % Peso retenido – Lotes Diclofenaco Retard		
Lotes	Desviación Estándar	
1	0,376687	
2	0,375052	
3	0,349837	
Total	0,358342	
Fuente	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,00	0,9981

Tabla 3. Propiedades Farmacotécnicas - Lotes de Diclofenaco Retard (L1, L2, L3)

Comparación Lotes Diclofenaco Retard			
Variables	L1	L2	L3
Densidad Apisonada	0,96 g/ml	0,95 g/ml	0,94 g/ml
Índice de Hausner	1,167	1,165	1,175
Categoría Densidad	Bueno	Bueno	Bueno
Ángulo de Reposo	32	32	31
Peso	73,05 g	74,63 g	74,22 g
Volumen	84,0 ml	83,59 ml	80,89 ml
Categoría Ángulo de Reposo	Bueno	Bueno	Bueno
Humedad	11,94% M	11,63% M	11,65% M

Discusión

Distribución de tamaño de partícula (DTP): los resultados obtenidos permiten deducir que para todos los lotes existe una alta variabilidad en el tamaño de las partículas (Gráfico 1, Gráfico 2, Gráfico 3, Gráfico 4), es decir, no presentan un tamaño de partículas característico. Lo anterior se estima que fue a causa de que específicamente en el lote L2 y L3 se implementó al inicio del proceso una criba con un diámetro de apertura diferente a la utilizada en el lote L1, con el objetivo de optimizar la transformación del granulado en una etapa conocida como "Ajustes del Proceso" (4, 14).

Una criba en el contexto de un granulador consiste en una superficie metálica perforada con agujeros de un diámetro específico, a través de los cuales las partículas pasan o quedan retenidas en función de sus dimensiones, permitiendo controlar y seleccionar el tamaño de los gránulos, garantizando la uniformidad en el producto final (6).

Durante el desarrollo del proceso de granulación es fundamental mantener el control de variables críticas con el fin de asegurar la calidad del producto en su paso por cada etapa de transformación. Una DTP adecuada debe incluir partículas grandes y partículas pequeñas, debido a que las partículas grandes actúan como núcleos de compresión, proporcionando una estructura sólida y evitando la fragmentación del comprimido; mientras que las partículas pequeñas actúan ocupando los espacios que quedan entre las partículas grandes, aumentando la cohesión (4).

Lo anterior teniendo en cuenta que, si la totalidad de partículas son grandes, habrá problemas de compresibilidad y una dureza inadecuada de los comprimidos. Por otro lado, si solo se cuenta con partículas pequeñas habrá una baja densidad apisonada lo que dificulta la fluidez y la formación de comprimidos uniformes (4).

La proporción del tamaño de partículas, sean grandes, medianas o pequeñas debe ser diferente, debido a que si la proporción de tamaño en una mezcla es igual, estas tienden a separarse en un fenómeno conocido como segregación. Lo anterior debido a que las partículas más pequeñas, influenciadas por las diferencias en las fuerzas adhesivas y cohesivas, desencadenan un proceso de redistribución. Por otro lado, las partículas más grandes, debido a su mayor peso y la acción de la gravedad, tienden a asentarse de manera más rápida (4).

Con el fin de evaluar el grado de variabilidad de los tamaños de partículas del Diclofenaco Retard, se comparó frente a la DTP de una materia prima tratada igualmente por granulación húmeda. Se observaron los deciles 1 y 9 (Tabla 1), los cuales representan los tamaños de partícula que dejan el 10% de las partículas por encima y por debajo de ellos, respectivamente. Para ambos granulados fue posible corroborar que a medida que aumenta el tamaño de partícula aumenta el decil, siendo este el resultado esperado.

Por otro lado, las Figuras 4 y 5 obtenidas mediante el ANOVA permiten observar la sobreposición de gran parte de los puntos que indican el peso retenido en cada malla de los tres lotes de Diclofenaco Retard, facilitando deducir que presentan similitud entre sí.

Los valores de la desviación estándar (Tabla 2) indican que para cada lote se cuenta con aproximadamente igual proporción de tamaño de partículas grandes, medianas y pequeñas. Además, considerando que la

razón-F es igual a 0,00186118 y que el valor P (0,9981) es mayor a 0,05, se acepta y se deduce que no se presenta una diferencia estadísticamente significativa entre la media de porcentaje de peso retenido entre un lote de Diclofenaco Retard y otro.

Densidad aparente y apisonada: el analizador de densidad compactada categorizó las propiedades de compresibilidad de los tres lotes de Diclofenaco Retard como “Buenas” (Tabla 3). Una densidad alta indica que las partículas del granulado presentan una alta cohesión entre sí, interacción en la cual ocurre una tendencia a 'unir' una partícula a su contigua, lo que se traduce en una mayor compresión de los granulados y la formación de comprimidos más robustos, es decir, que presenten una alta resistencia mecánica y que puedan soportar fuerzas y manipulación sin romperse o fragmentarse fácilmente (7). Además, se observa que los valores obtenidos en la densidad apisonada y aparente no presentan una diferencia significativa entre sí, lo que podría implicar que las propiedades de compresibilidad para los tres lotes se presentarán de forma similar.

El principio del analizador de densidad compactada establece que a medida que la densidad aparente de un granulado aumenta, se requiere una mayor compresión debido a que una mayor cantidad de partículas se encuentran en un volumen dado. Este fenómeno se relaciona con la resistencia a la compresión, la cual está influenciada por la interacción entre las partículas y su capacidad para soportar fuerzas externas. Durante este último proceso, es esencial que el granulado exhiba la propiedad de plasticidad, lo que implica que debe tener la capacidad de deformarse sin romperse y, al mismo tiempo, mantener su forma y resistencia a lo largo de su vida útil. La plasticidad está estrechamente vinculada a la presencia de una porosidad residual en la estructura del granulado, indicando la cantidad de espacio vacío o poros presentes en el interior del granulado, lo que a su vez influye en su capacidad para conservar sus propiedades físicas (15).

Ángulo de reposo: las propiedades de flujo de cada lote de Diclofenaco Retard (Tabla 3) fueron clasificadas como “Buenas”, lo que indica una adecuada fluidez de los polvos como consecuencia de la menor fricción que actúa en los puntos de contacto. Lo anterior indica que los tres granulados fluyen de manera uniforme facilitando la dosificación precisa para su posterior compresión y requerirán una menor exigencia en términos de fuerza. Además, evitarán problemas de desaireación, ya que los polvos menos fluidos pueden retener aire entre las partículas, lo que puede dar lugar a la formación de burbujas de aire en las tabletas comprimidas (9).

Humedad Relativa: la humedad inicial del Diclofenaco Retard que reposa en el batch record, arrojó como resultado 3% Masa aproximadamente, sin embargo, al realizar la medición dos meses después con el mismo instrumento y empleando el mismo método, incrementó alrededor de 11% Masa. Esto indica que los granulados presentan una propiedad llamada higroscopicidad, debido a su capacidad para absorber humedad del ambiente, lo que puede afectar su estabilidad y propiedades físicas (10).

Recomendaciones: se recomienda asegurar que las condiciones de almacenamiento y manipulación de los granulados en el área de Innovación y Desarrollo minimicen al máximo su exposición a interacciones con el entorno. Esto permitirá identificar con mayor precisión las causas de posibles cambios en sus propiedades fisicoquímicas como lo fue el aumento de la humedad relativa del granulado.

Para comprender a fondo el impacto de la higroscopicidad en el producto farmacéutico, se pueden realizar mediciones continuas a lo largo del tiempo.

Se puede investigar la posibilidad de optimizar el proceso de granulación, teniendo en cuenta la variabilidad en la DTP. Esto podría implicar ajustes en la selección de cribas u otros parámetros del proceso. Finalmente, para futuras investigaciones, es ideal contar con el acceso a los datos de la tableteadora a fin de obtener una visión más completa de los procesos de producción farmacéutica.

Limitaciones: la capacidad de absorber humedad del granulado se evaluó en una única ocasión (dos meses después de la primera medición) debido a que no fue un parámetro definido en el diseño inicial, sin embargo, en el análisis se determinó que una tercera medición pudo haber arrojado información relevante sobre cómo la humedad afecta a lo largo del tiempo.

La identificación de las variables críticas que determinan el comportamiento de la compresión del granulado fue posible mediante el análisis riguroso de conceptos teóricos, sin embargo, la imposibilidad de acceder a los datos de la tableteadora (que describe datos netamente cualitativos como la fuerza de compresión aplicada) dificulta la capacidad de corroborar experimentalmente la relación precisa entre las propiedades del granulado y el proceso de compresión, lo que limita la exhaustividad de la investigación y la comprensión de su impacto real en la uniformidad de las tabletas finales.

Conclusión

La implementación de la metodología de Calidad por Diseño (QbD) en Laboratorios Ecar emerge como una estrategia crucial para mejorar la calidad y uniformidad de los productos farmacéuticos, elevar la competitividad en la industria colombiana, reducir costos y tiempos de producción, cumplir con regulaciones y potenciar las capacidades de investigación y desarrollo. Este enfoque proporciona una resolución eficiente de problemas y una comprensión profunda de las variables críticas en el proceso de fabricación, lo que, en última instancia, fortalece la posición de la empresa en un mercado altamente regulado y competitivo, garantizando productos de alta calidad y satisfaciendo las demandas de los clientes y los entes reguladores.

El análisis de los lotes de Diclofenaco Retard permitió calificar las propiedades de compresibilidad y fluidez como "buenas", indicando una fuerte cohesión entre las partículas y un flujo eficiente del material. Sin embargo, se identificó que estos lotes presentan higroscopicidad, lo que podría incidir en su estabilidad y propiedades físicas.

La ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los lotes resalta la uniformidad y consistencia del proceso de fabricación y control de calidad. Esta correlación entre los lotes representa un indicador positivo que refuerza la eficacia y robustez de los procesos establecidos. Esto, a su vez, permite definir la ventana de diseño y las especificaciones de los controles en proceso, lo que infunde confianza en la integridad del producto.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a Laboratorios Ecar S.A y a la Universidad CES por su inestimable apoyo en el desarrollo de la investigación. Su colaboración fue esencial para el logro de los objetivos planteados en este estudio.

La contribución de Laboratorios Ecar proporcionó las herramientas, recursos tecnológicos y la infraestructura necesaria para llevar a cabo investigaciones de alta calidad. Su compromiso con la innovación y la excelencia científica fue un elemento fundamental en la obtención de los resultados.

Asimismo, la Universidad CES brindó un entorno académico. El acceso a la experiencia de su cuerpo docente y la bibliografía especializada contribuyeron de manera sustancial a la solidez del trabajo.

Bibliografía

1. García Aponte, O. F., Vallejo Díaz, B. M., & Mora Huertas, C. E. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios gerenciales*, 31(134), 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.estger.2014.09.005>
2. Alberto Carlos TC. Implementación del sistema de Calidad por Diseño para procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas en laboratorios peruanos. [Lima - Perú]: Universidad Norbert Wiener; 2018.
3. Navarro G. Entendiendo la calidad por diseño en la producción de medicamentos. *SALUD MILITAR* [Internet]. 2015 [citado el 22 de mayo de 2023];34(1):12–8. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/192>
4. Aulton ME. Farmacia la ciencia del diseño de formas farmacéuticas. Elsevier España; 2004
5. OMS. Guía general para los estudios de los tiempos de espera [Internet]. Gob.mx. [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163171/Annex4-TRS992_esp.pdf
6. United States Pharmacopeia USP 42-NF37 - General Chapter Estimación de la distribución granulométrica mediante tamizado analítico
7. United States Pharmacopeia USP 42-NF37. General Chapter <616> “Densidad Apisionada y Densidad Aparente”
8. Webnetism. Powder Flow [Internet]. Freemantech.co.uk. [citado el 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.freemantech.co.uk/>
9. United States Pharmacopeia USP 42-NF37. General Chapter <1174> "Powder Flow."
10. United States Pharmacopeia USP 42-NF37 General Chapter <731> " Loss on drying."
11. Walpoer, Myres, Myres. Probabilidad y Estadística para Ingeniería y Ciencias (9a Edición) [Internet]. [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: https://bibliotecavirtualaserena.files.wordpress.com/2017/05/libro_probabilidad-y-estadistica-para-ingenerc3ada-y-ciencias-ronald-e-walpole-mayers.pdf
12. Análisis de Varianza [Internet]. Gva.es. [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: https://ivia.gva.es/documents/161862582/162430134/capitulo_10_MEI.pdf/058d15ec-9efb-4ce7-91ac-c7a2e4ccced2
13. Wayne W. Daniel. Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences [Internet]. [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: https://faculty.ksu.edu.sa/sites/default/files/145_stat_-_textbook.pdf
14. González Velásquez J, Toro Aristizábal DX. Efecto de la distribución de tamaño de partícula en variables de desempeño de una pasta para porcelana eléctrica. *Ingeniería de Procesos*; 2009.
15. Sandler, S. (2005). Porosity in Granular Materials. In *Advanced Powder Technology Handbook* (pp. 73-86). CRC Press.
16. Principios de Tamizado [Internet]. CISA Cedaceria Industrial. 2020 [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cisa.net/principios-tamizado/>
17. Laboratorio De: Materiales De Construcción Análisis De Tamaño De Partículas Por Tamizado En Agregado Fino Y Grueso Y Determinación De Material Más Fino Que El Tamiz No. 200 (75 M) En Agregado Mineral Por Lavado [Internet]. Edu.Sv. [Citado El 14 De Noviembre De 2022]. Disponible En: <https://www.Uca.Edu.Sv/MecanicaEstructural/Materias/Materialescostruccion/Guiaslab/Ensayoagregados/Granulometria.Pdf>

18. Studocu.com. [citado el 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.studocu.com/co/document/universidad-latina-de-panama/patologia/resumen-del-informe-32-rondje-rotjeknor/5750179>
19. Pruebas Reológicas. Wwww.uv.mx. [citado el 20 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.uv.mx/personal/izcamacho/files/2012/02/PRUEBAS-REOLOGICAS.pptx>
20. ASTM Internacional. (2018). ASTM D4253 / D4253M-18 Métodos de ensayo estándar para la densidad de índice máximo y el peso unitario de suelos utilizando una mesa vibratoria. Obtenido de <https://www.astm.org/Standards/D4253.htm>