

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL
PERTENECIENTE AL PROYECTO GENÉRICO

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

ETAPA

Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

Título:

“Propuesta de Aplicación de la estrategia Six Sigma en el mejoramiento del desempeño de la prueba de desintegración en el control de calidad de tabletas”

Alumno: Ana Yarelit Márquez Montes de Oca

Matrícula: 2162028651

Luz María Melgoza C.

Asesores: Dra. Luz María Melgoza Contreras

M en CF. José Eduardo Hernández Torres



Lugar de realización:

Laboratorio de Farmacotecnia edificio N (UIDIS)

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

Fecha de inicio y terminación:

18 de Abril del 2022 - 18 de Octubre del 2022

Contenido

GLOSARIO	4
1. Introducción	5
2. Marco teórico	6
2.1 Formas farmacéuticas sólidas	6
2.2 Aspectos y características importantes de las tabletas	6
2.3 Desintegración de tabletas	6
3. Six Sigma	9
3.1 Definición	9
3.2 Antecedentes Históricos	9
3.3 Estructura Six Sigma	10
4. Planteamiento del problema	11
5. Justificación	11
6. Objetivos	11
6.1 Objetivo general	11
6.2 Objetivos específicos	11
7. Material y Métodos	12
8. Resultados y discusión	13
8.1 Procesos involucrados en la elaboración de tabletas del Laboratorio Farmacéutico X.	13
FASE 1 DEFINIR	13
DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE MEZCLADO	14
DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE COMPRESIÓN	15
PROCESO DE COMPRESIÓN.	16
DETERMINACIÓN DE PESO, DUREZA, FRIABILIDAD Y DESINTEGRACIÓN	17
DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO	18
CONTROL DEL DETECTOR DE METALES	18
DIAGRAMA DE CAUSA EFECTO	21
FASE 2 MEDIR	22
FASE 3 ANALIZAR	24

EVALUACIÓN DE CP Y CPK DUREZA	32
TEMPERATURAS DE LA PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN	35
EVALUACIÓN DE CP Y CPK TEMPERATURAS DE LA PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN.....	36
FASE 4 MEJORAR	39
FASE 5 CONTROLAR	40
9. Conclusión.....	42
10. Metas alcanzadas.....	43
11. Referencias.....	44
ANEXO 1.....	45

GLOSARIO

Alimentador (Tolva): Accesorio de la tableteadora donde se coloca la cantidad de polvo a comprimir.

Desintegración: Prueba que se realiza a las tabletas para determinar si los comprimidos se desintegran en un periodo de tiempo determinado cuando se colocan en un medio líquido.

Friabilidad: Es la pérdida de masa de un comprimido, es una prueba que se realiza para determinar que los comprimidos que se someten a estrés mecánico no se dañen o muestren evidencias de laminación o ruptura.

Fuerza de compresión: Aplicación de fuerza en diferentes puntos de un material para reducir su estructura.

Fuerza de pre-compresión: Fuerza que se aplica para comprimir el polvo con menos presión que en la fase principal. Se utiliza cuando hay polvos o partículas secas.

Leva de llenado: Soporte de acero que mejora la formación de las tabletas y asegura la consistencia de su espesor.

Recorrido del punzón: Distancia entre los punzones para ejercer la fuerza de compactación del polvo.

Resistencia a la ruptura (Dureza): Medida de la integridad mecánica de un comprimido, determina la resistencia a la fuerza de compresión.

Velocidad de tableteado: Medida de tableteado del polvo en rpm.

1. Introducción

Dentro de los objetivos de la industria farmacéutica se encuentran la investigación, el desarrollo, la producción y comercialización de productos farmacéuticos.

El control de calidad en la industria farmacéutica es uno de los objetivos más importantes para obtener productos seguros y eficaces. Existen diversos tipos de formas farmacéuticas, siendo la más común las formas farmacéuticas sólidas, debido a su buena estabilidad, exactitud de dosis, su fácil administración e identificación. [Ramírez, 2015]

Para asegurar la calidad de estos productos dentro de la fabricación se llevan a cabo pruebas de control de calidad que deben cumplir con determinadas especificaciones, dentro de esos controles en proceso la prueba de desintegración de tabletas es una prueba de suma importancia que impacta en la biodisponibilidad y calidad del producto.

Los problemas de desintegración de las tabletas afectan la biodisponibilidad del fármaco ya que los comprimidos deben disgregarse y dispersarse en los fluidos biológicos antes de la disolución de los principios activos, si la disgregación no se realiza de forma rápida puede retrasar la absorción y como consecuencia el efecto del fármaco. [García M, Santos D, 2001]

Como ya se mencionó anteriormente los problemas de desintegración de las tabletas afectan la calidad de los productos, por ello la importancia de aplicar un método que permita hacer mejoras dentro del proceso.

Six Sigma es una filosofía de trabajo la cual se basa en el enfoque hacia el cliente, desarrollando metodologías que permiten eliminar la variabilidad en los procesos y alcanzar un nivel de defectos menor o igual a 3 ó 4 defectos por millón. [Montoya, 2008]

La metodología *Six Sigma* plantea una serie de pasos para su diseño, está compuesta por cinco fases: **Definir, Medir, Analizar, Mejorar y Controlar**. [Hernández 2019]

El objetivo de este trabajo consistió en diseñar una propuesta mediante una revisión bibliográfica de cómo se podría mejorar el proceso de desintegración en el control de calidad de tabletas utilizando la metodología six sigma a partir de valores obtenidos de un laboratorio farmacéutico. Por fines de privacidad de la empresa el nombre no se dará a conocer, sin embargo, se va a referenciar como **Laboratorio Farmacéutico X**.

2. Marco teórico

2.1 Formas farmacéuticas sólidas

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión de granulados o mezclas de polvos de uno o varios principios activos y en la mayoría de las ocasiones de diversos excipientes. En la actualidad son la forma farmacéutica más utilizada, se calcula que representan entre el 40 y 70% de todas las formas de dosificación debido a ciertas ventajas que presentan como:

- Velocidad de administración y absorción del principio activo.
- Buena estabilidad física, química y microbiológica
- Uniformidad en la dosificación
- Facilidad de manejo durante el proceso de envase y empaque. [Pérez, Quiroga, 2013], [García M, Santos D, 2001]

2.2 Aspectos y características importantes de las tabletas

- Las tabletas deben ser resistentes a los golpes y la abrasión que tendrán durante la manufactura, empaque, envío y uso. Esta característica es medida por dos pruebas, la dureza y la friabilidad
- El contenido del fármaco y del peso de la tableta debe ser uniforme. Esto es medido por la determinación de variación de peso, uniformidad de peso y contenido.
- El contenido del fármaco debe estar biodisponible, para ello se realizan las pruebas del porcentaje de disolución y tiempo de desintegración.

Dentro de los aspectos a considerar al momento de formular una tableta están:

- Dosis o cantidad del principio activo
- Estabilidad y solubilidad del principio activo
- Densidad real y compresibilidad del principio activo
- Selección de excipientes
- Método de granulación
- Estabilidad final del producto
- Biodisponibilidad del principio activo. [García M, Santos D, 2001]

2.3 Desintegración de tabletas

La prueba de desintegración se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba, en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecidas. Este ensayo aplica a cápsulas y tabletas con o sin recubrimiento, así como a gránulos efervescentes. [FEUM, 2018]

Para la prueba se utiliza un aparato de desintegración, en la **Figura 1 y 2** se describen las características y dimensiones del aparato a utilizar en la prueba, consta de una canastilla la cual se introduce en un vaso de fondo plano que contendrá el fluido de prueba. El vaso debe de tener de 130 mm a 155 mm de altura y un diámetro interior de 97 mm a 110 mm. La canastilla (**Figura 1**) es la parte principal del aparato y está constituida por un ensamblaje rígido que soporta 6 tubos cilíndricos de vidrio. [FEUM, 2018]

El número de desplazamientos completos de la canastilla, de descenso y ascenso es de 28 a 32 ciclos por minuto. El volumen de líquido que se vierte en el vaso debe ser tal que cuando la canastilla esté en la posición más elevada la rejilla se encuentre por lo menos a 25 mm por debajo de la superficie del líquido y cuando este en la posición más baja la rejilla se encuentre por lo menos a 25 mm del fondo del recipiente. [FEUM, 2018]

De acuerdo con la FEUM el procedimiento de desintegración de tabletas es el siguiente, en cada uno de los seis tubos de la canastilla se debe colocar una tableta, colocar un disco a cada tubo, sólo se omite el uso de disco si en la monografía individual del producto así lo indica. Se utiliza como líquido de inmersión agua a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ o bien el líquido de inmersión especificado en la monografía individual. [FEUM, 2018]

La desintegración no implica la solubilización total de la gelatina o del contenido de la cápsula, ni de la tableta. La desintegración completa se define como la condición en la que sólo quedan sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles de la tableta, residuos del recubrimiento de ésta o de gelatina de la cápsula o bien una masa suave sin núcleo palpable; pudiendo observarse eventualmente residuos insolubles adheridos a la cara inferior del disco en caso de utilizar éste. [FEUM, 2018]

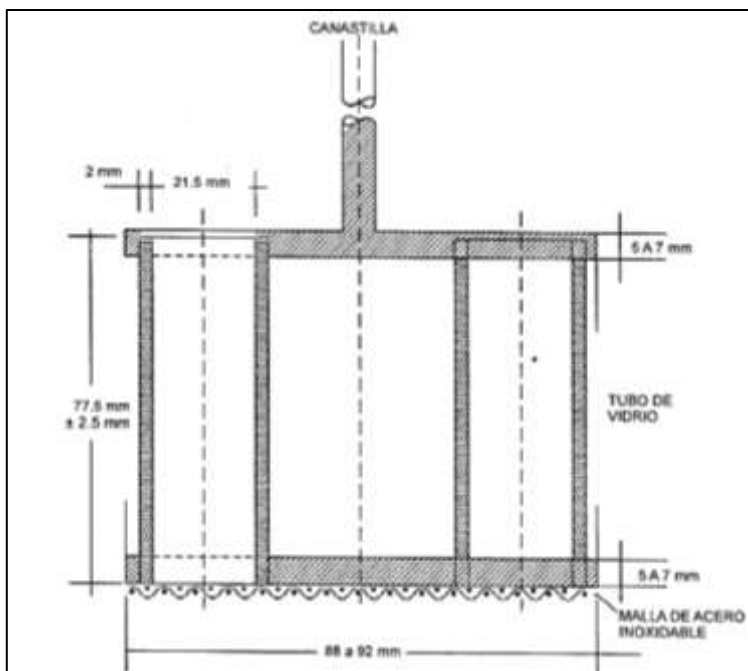


Figura 1. Dimensiones de la canastilla de desintegración. [FEUM, 2018]

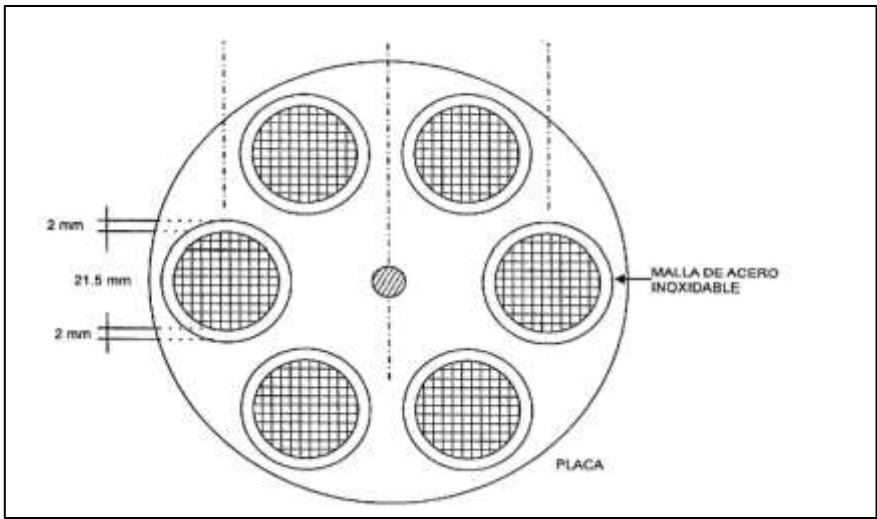


Figura 2. Vista superior de la canastilla [FEUM, 2018]

Cuando las tabletas se desintegran forman gránulos que permiten la disgregación para aumentar la velocidad de disolución y así permitir la absorción del principio activo (**Figura 3**).

La disgregación consiste en la ruptura de las uniones formadas durante la compresión, tales como fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrogeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies. El proceso de disgregación está condicionado principalmente por la solubilidad del fármaco, la fuerza de compresión, porosidad y tipo de disgregante añadido. [Ramírez, 2015], [García M, Santos D, 2001]

La biodisponibilidad de un fármaco depende en gran medida de las propiedades de la forma farmacéutica que dependen en gran parte de su diseño y fabricación. Una de las causas de una baja Biodisponibilidad del fármaco es que no se cuente con el tiempo suficiente en el tracto digestivo como para que se produzca la absorción, debido a que el fármaco no se disuelva con facilidad. [García M, Santos D, 2001]

Una mala desintegración puede afectar la Biodisponibilidad del fármaco y su capacidad para ejercer un efecto.

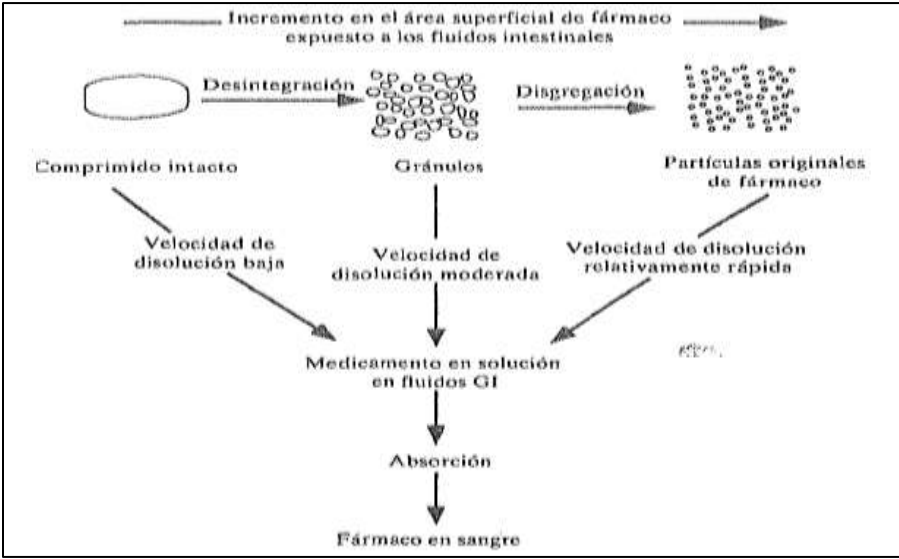


Figura 3. Representación de las fases de desintegración y disolución a partir de un comprimido. [García M, Santos D, 2001]

3. Six Sigma

3.1 Definición

Six Sigma es un método de gestión de calidad que se combina con herramientas estadísticas, su propósito es mejorar el nivel de desempeño mediante procesos robustos que le permitan a la organización comprender las necesidades de sus clientes. [Montoya 2008]

3.2 Antecedentes Históricos

Six Sigma es una filosofía que se remonta en los años ochenta, surgió como una estrategia de mercado y de mejoramiento de la calidad en la empresa Motorola.

El ingeniero Mikel Harry, promovió como meta la evaluación y el análisis de la variación de los procesos de Motorola con el fin de mejorar su competitividad y productividad, el objetivo principal era reducir la variabilidad de los factores o variables críticas que de una u otra forma alteraban el normal desempeño de los procesos. Se tomó como medida estadística confiable la evaluación de la desviación estándar del proceso como indicador de desempeño. Esta iniciativa mejoró la calidad en Motorola, llamando la atención del director ejecutivo Bob Galvin; con su apoyo, no sólo se hizo énfasis en el análisis de la variación sino también en la mejora continua, observó que cuando se realiza el control estadístico a un proceso se toma como variabilidad cuando este valor de sigma σ oscila a tres desviaciones del promedio.

Este criterio se modifica con el Método *Six Sigma* en donde se exige que el proceso se encuentre a cuatro puntos cinco desviaciones de la media, estadísticamente implica que se considere normal que 3.4 elementos del proceso no cumplan los criterios de calidad exigidos por el cliente, de cada millón de oportunidades (1.000.000).

Nivel sigma σ	Defectos por millón oportunidades (DPMO)
1	690,000
2	308,537
3	66,807
4	6,210
5	233
6	3.4

Tabla 1. Niveles de rendimiento de sigma de uno a seis sigma. [Sharma, 2011]

Esta forma de orientar las políticas de calidad establecidas en la organización, se afianza de los criterios establecidos en las normas de calidad ISO y lo complementa con un mayor compromiso con las técnicas avanzadas de control estadístico de la calidad. [Navarro, Gisbert, Pérez, 2017]

Six Sigma busca obtener mejores resultados para ofrecer mejores productos y servicios, se enfoca en la calidad y por medio de procesos robustos busca reducir los defectos y errores.

3.3 Estructura Six Sigma

El método *Six Sigma*, también conocido como DMAMC se compone de las siguientes etapas:

1. **Definición** del proyecto.
2. **Medición** de la información proporcionada por el proceso y los clientes de la organización.
3. **Análisis de la información**, en donde se aplica algunas herramientas estadísticas descriptivas e inferenciales, como el cálculo de Cp y Cpk para medir la capacidad del proceso

El valor **Cp** se refiere a la capacidad del proceso para obtener un resultado, se predice al momento y nos indica que tan capaz es un proceso. El valor **Cpk** nos indica la capacidad real del proceso es un ajuste del índice **Cp** para saber realmente que tan centrado es el proceso y en donde se encuentran los valores, si están cerca de los límites de especificación. Es una predicción a largo plazo de que tan capaz será nuestro proceso. [Tolagasí 2018].
4. **Mejoramiento**, etapa en la cual se proponen las soluciones de los problemas de calidad planteados.
5. **Control**, el cual incluye los métodos estadísticos de seguimiento a las variables del proceso.

Para conseguir que el DMAMC se aplique en forma adecuada se debe considerar

1. El enfoque centrado en las necesidades y los requerimientos de los clientes.
2. La identificación de las causas de los problemas que afectan la calidad del producto
3. La realización de las mediciones de todas las variables críticas del proceso, que implica el conocimiento de cada una de las etapas o fases que conforman las actividades de la organización.
4. Utilización de herramientas estadísticas que conduzcan a soluciones válidas y efectivas.
5. El control mediante un seguimiento constante que evalúe las diferentes actividades que se encaminen a la solución de un problema de calidad. [Hernández, 2019], [Herrera, Fontalvo, 2006]

4. Planteamiento del problema

Las tabletas constituyen una de las formas farmacéuticas más comunes debido a su estabilidad, fácil administración e identificación [Ramírez, 2015]. La industria farmacéutica tiene como objetivo asegurar la calidad de los productos, para ello se realizan diversas pruebas de calidad, entre estas se encuentra la prueba de desintegración realizada a las tabletas. Una desintegración que cumpla con las especificaciones del producto asegura la biodisponibilidad del fármaco y por lo tanto la capacidad de ejercer un efecto terapéutico [García M, Santos D, 2001].

La estrategia *Six Sigma* es una filosofía que se basa en el enfoque hacia el cliente, la cual desarrolla metodologías que permiten optimizar los procesos.

El problema de desintegración de tabletas que se describe es este trabajo busca implementar las herramientas de la estrategia *Six Sigma* con el fin de encontrar propuestas que optimicen el proceso y mejorar la calidad de los productos farmacéuticos.

5. Justificación

La investigación propuesta tiene como propósito buscar mediante la implementación de la estrategia *Six Sigma* las herramientas adecuadas que permitan mejorar el desempeño de la prueba de desintegración en formas farmacéuticas solidas fabricadas por el Laboratorio Farmacéutico X. La aplicación de esta estrategia permitirá optimizar el proceso obteniendo productos de mejor calidad para el cliente.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

- Proponer una estrategia por medio de la filosofía de calidad *Six Sigma* en el mejoramiento del desempeño de la prueba de desintegración en tabletas

6.2 Objetivos específicos

- Obtener datos del proceso de desintegración para el control de calidad de tabletas de un laboratorio farmacéutico x
- Identificar los pasos que compone el proceso y el parámetro de tiempo de desintegración de los datos obtenidos.
- Definir el o los problemas del proceso de desintegración de tabletas y eEstablecer las condiciones
- Analizar las causas del problema mediante control estadístico

7. Material y Métodos

Para la implementación de los métodos se aplicaron los diferentes pasos que forman parte de la estrategia six sigma. Los cuales se muestran a continuación en la tabla 2.

Tabla 2. Metodologías Six Sigma
Fase 1: Definir
En esta fase se definieron los procesos involucrados en la desintegración de tabletas planteando la siguiente interrogante. <ul style="list-style-type: none">• ¿Qué procesos existen en el área?• ¿Qué tipo de pasos compone el proceso?
Fase 2: Medir
En esta fase se describió la información proporcionada por el proceso planteando las siguientes interrogantes. <ul style="list-style-type: none">• ¿Qué parámetros de medición se utilizan?• ¿Qué tan exacto o preciso es el sistema de medición?• ¿Qué parámetro de tiempo de desintegración se maneja en el proceso?
Fase 3: Analizar
Para el análisis del problema se plantearon las siguientes interrogantes, así como las siguientes herramientas estadísticas (Tabla 3). <ul style="list-style-type: none">• ¿Cuáles son las especificaciones de la FEUM para los parámetros de medición?• ¿Cómo se desempeña el proceso actual con respecto a esos parámetros?• ¿Cuáles son las posibles fuentes de variación del proceso?
Fase 4: Mejorar
En esta fase se propusieron las soluciones a la problemática de desintegración de tabletas planteando las siguientes interrogantes. <ul style="list-style-type: none">• ¿De quién dependen las fuentes de variación y cuáles son?• ¿Qué relación hay entre los parámetros de medición y las variables críticas?• ¿Interactúan las variables críticas?• ¿Qué ajustes a las variables son necesarios para optimizar el proceso?
Fase 5: Controlar
En esta fase se crearon propuestas para controlar las variables críticas del proceso planteando las siguientes interrogantes. <ul style="list-style-type: none">• ¿Qué tan exacto o preciso es el sistema de medición?• ¿Qué tanto se puede mejorar el proceso después de los cambios?• ¿Qué se puede hacer para que los cambios se mantengan?• ¿Cómo se pueden monitorear los procesos?

Para la fase 2 y 3 se utilizó el control estadístico para comprender las variables que afectan el proceso de desintegración, utilizando las siguientes herramientas, descritas en la tabla 3. Se empleó el **Software Minitab Versión 19** para el análisis estadístico de los resultados

Tabla 3. Herramientas utilizadas en el análisis del problema

Diagrama causa-efecto	Diagrama de flujo	Diagrama de Pareto	Gráficos de frecuencia	Gráficos de dispersión	Gráficos de control	Evaluación de Cp y Cpk
Se utilizó para identificar los problemas y determinar las posibles causas “lluvia de ideas”	Se describieron los pasos del proceso, información y materiales	Se utilizó el diagrama de Pareto para conocer la causa o causas principales	Se representaron las variables del problema mediante un gráfico de frecuencias	Se utilizó para mostrar las variables relacionadas entre sí y determinar la posible causa	Se analizó el comportamiento de las variables para prever posibles errores en el proceso	Se calcularon los valores de Cp y Cpk para comprobar la calidad del proceso. El valor de Cp se refiere a la capacidad del proceso y se utilizó para saber qué tan capaz era, se predice al momento. El valor Cpk es un indicador de la capacidad real del proceso, es un ajuste del índice Cp que nos indicó que tan centrado se encontraba el proceso, se trata de una predicción a largo plazo

8. Resultados y discusión

8.1 Procesos involucrados en la elaboración de tabletas del Laboratorio Farmacéutico X.

Se obtuvieron los siguientes resultados del proceso para la implantación de la estrategia *Six Sigma*, con base en sus diferentes pasos que la componen.

FASE 1 DEFINIR

- ¿Qué procesos existen en el área?

Los procesos involucrados en la elaboración de tabletas son los siguientes: Pesado de materias primas, Molienda, Tamizado, Mezclado, Compresión y Recubrimiento.

- ¿Qué tipo de pasos compone el proceso?

los pasos involucrados, así como las especificaciones son únicos para el producto involucrado en la problemática de desintegración. Los procesos se describen a continuación en los siguientes diagramas.

Los procesos involucrados en el área se describen a continuación.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE MEZCLADO

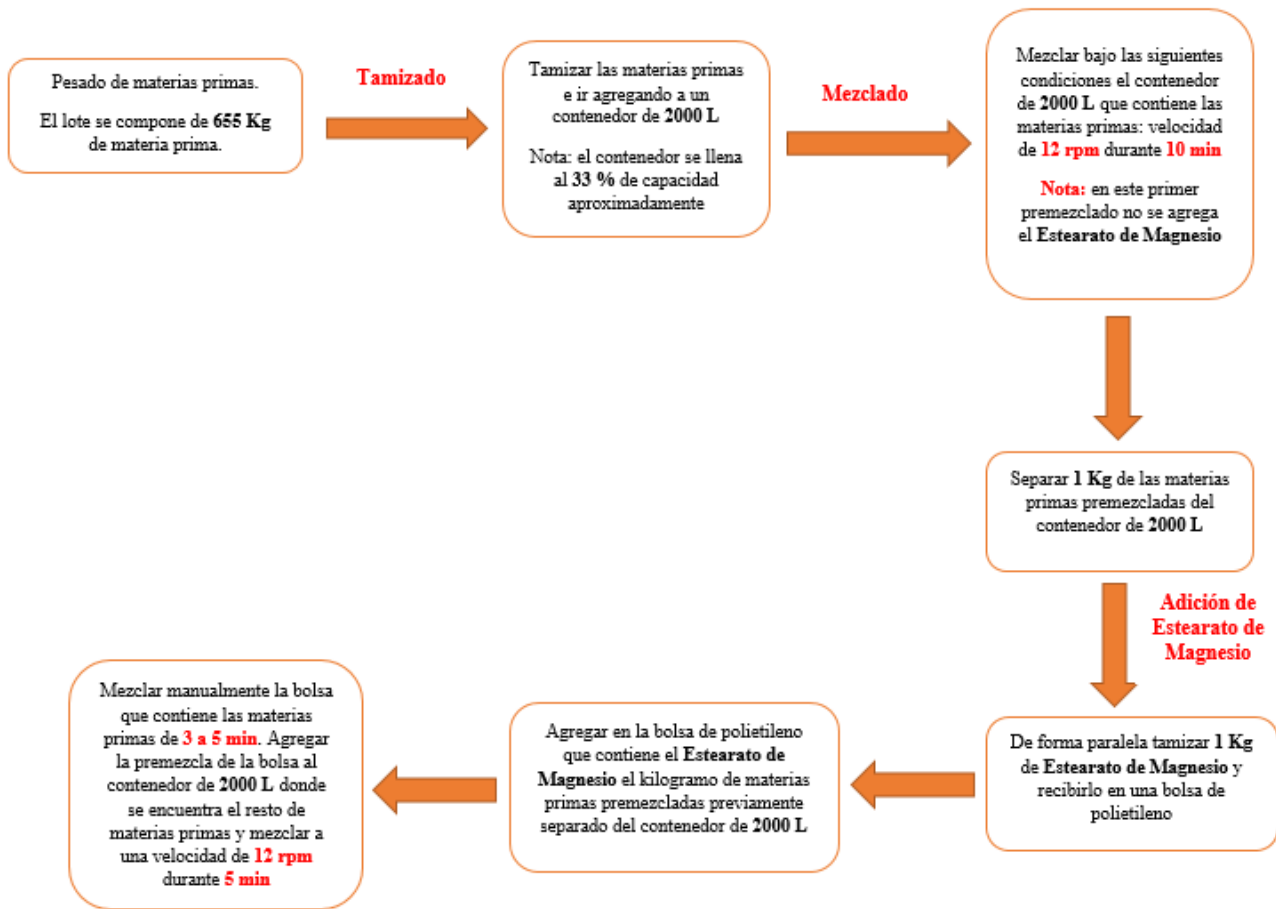
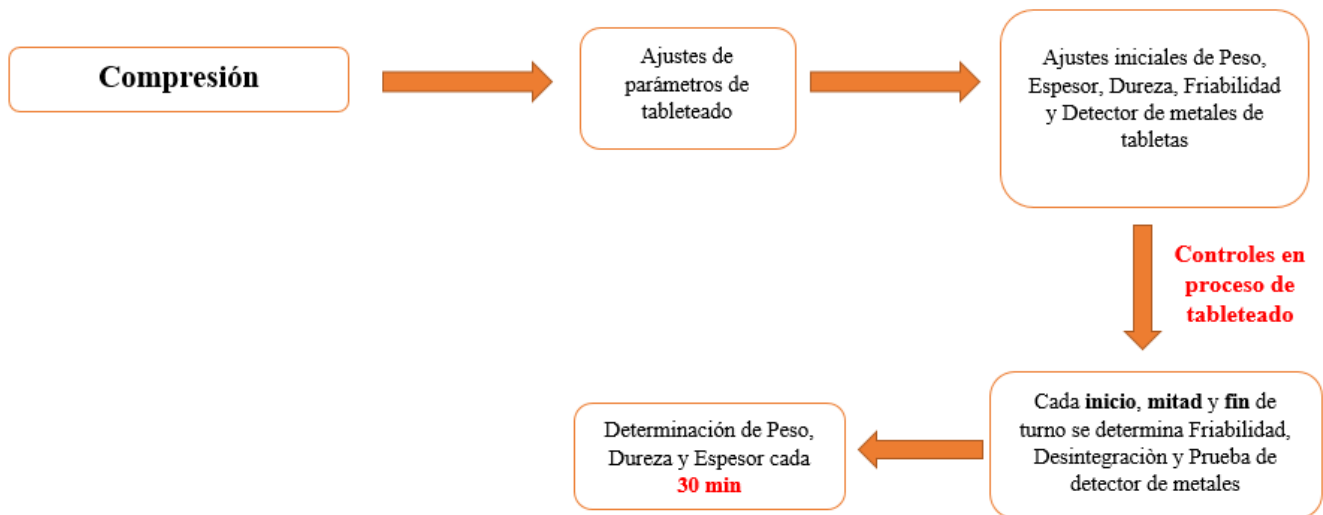


DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE COMPRESIÓN



PROCESO DE COMPRESIÓN.

Como parte del proceso se realiza la verificación del estado y vigencia de limpieza de equipos y áreas, se toma un registro de temperaturas y humedad relativa al inicio, mitad y final de turno.

El analista del proceso realiza el armado de la tableteadora, verifica que los punzones correspondan al producto a procesar, se verifica el armado de platos, discos y levas. Antes de iniciar el proceso de tableteado se deben ajustar los parámetros para ambas salidas de la tableteadora. Los parámetros para ajustar son los siguientes:

- Leva de llenado (profundidad de punzón) las unidades son en **mm**
- Fuerza de compresión con unidades en **mm**
- Fuerza de pre-compresión con unidades en **mm**
- Velocidad de tableteado en **rpm**
- Tolva de alimentación en **Amp (Amperes)**
- Alimentador en **%**
- Peso de la tableta en **mg**

Posteriormente comienza el llenado de tolvas de la tableteadora con el granulado.

En la **Tabla 4** se muestran los parámetros de ajuste de tableteado obtenidos de la instrucción de manufactura del **Laboratorio Farmacéutico X**, en la cual se muestran el tipo de ajuste, la especificación para la tableteadora y los resultados obtenidos durante el proceso. Los ajustes realizados cumplieron con cada uno de los parámetros indicados.

Tabla 4. Parámetros de ajustes de tableteado			
AJUSTE	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	
		Salida 1	Salida 2
Leva de llenado	5-13 mm	5-13 mm	5-13 mm
Fuerza de compresión	2.32-2.50 mm, (11.25-14.70 KN)	2.35 mm	2.40 mm
Fuerza de Precompresión	3.6-4.9 mm, (0.0-3.9 KN)	4.2 mm	4.2 mm
Velocidad	18-25 rpm (1836-2550 Tab/min)	18 rpm	18 rpm
Tolva de alimentación	1.45-1.54 Amp	1.50 Amp	1.50 Amp
Alimentador	50-55%	50%	50%
Recorrido del punzón	9.7-10.0 mm	10.0 mm	10.0 mm

Una vez realizados los ajustes de la tableteadora se inicia el proceso de tableteado, la tableteadora cuenta con dos salidas de tabletas en cada una de las salidas se toman muestras de acuerdo a lo indicado en la instrucción de manufactura, para fines prácticos estas salidas se nombran como Salida 1 y Salida 2. En la **Tabla 5** se indica el número de muestras que se

toman para determinar las especificaciones de la tableta (Peso, Dureza, Desintegración y Friabilidad), así como los resultados obtenidos, los cuales se encuentran dentro de la especificación.

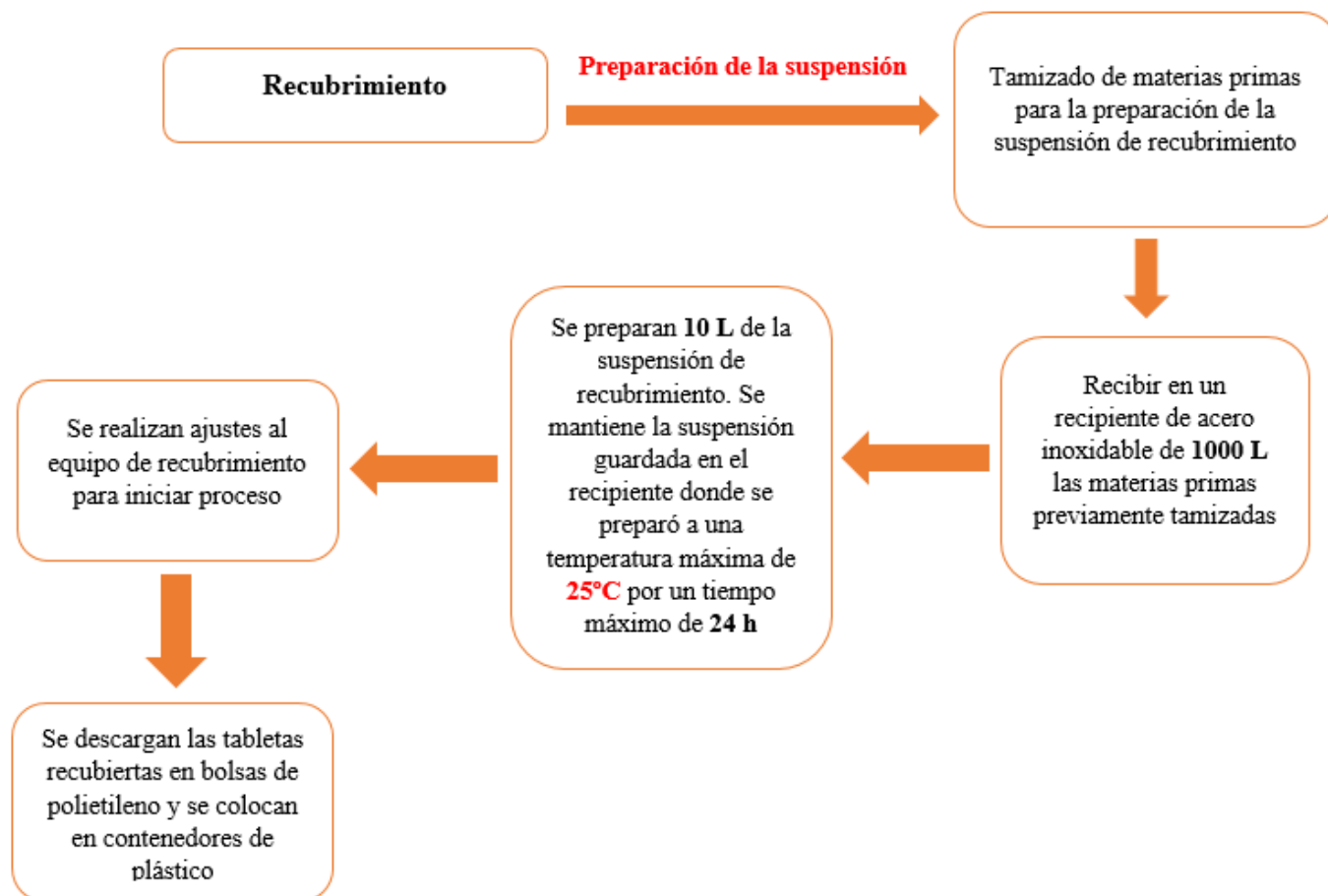
Tabla 6. Especificaciones de la Tableta y resultados de las determinaciones				
Parámetro	Especificación	Salida 1	Salida 2	No de tabletas tomadas para la prueba
Peso promedio	635.59-674.91 mg	657.3 mg	656.3 mg	51 por salida
Dureza promedio	12.0-20.0 USC	14.7 USC	14.6 USC	
Desintegración	Máximo 10 min	05 min	05 min	6 por salida
Friabilidad	1.0%	0.2 %	0.1%	10 por salida

Se realizaron las pruebas de control en proceso con la frecuencia siguiente: Peso promedio (cada 30 min), Dureza Promedio (cada 30 min), Friabilidad (**Inicio, mitad y final de cada turno o lote**), Desintegración (**inicio, mitad y final de cada turno o lote**) y Reto de detectores de metales (**inicio, mitad y final de cada turno o lote**).

DETERMINACIÓN DE PESO, DUREZA, FRIABILIDAD Y DESINTEGRACIÓN

Se determinó el peso y dureza de las tabletas con una frecuencia de **30 min** para ambas salidas de la tableteadora, durante los controles en proceso no se registra ningún desfase de tiempo o problema durante el proceso. Las pruebas de Desintegración y Friabilidad se realizaron al inicio, mitad y fin de turno.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO



CONTROL DEL DETECTOR DE METALES

La tableteadora cuenta con dos detectores de metales, uno por cada salida. Durante el proceso de compresión se realiza un control de detección de metales cada inicio, mitad y fin de turno. Para esta prueba el operador revisa la calibración del equipo y utiliza tabletas de prueba las cuales contienen partículas metálicas, a estas tabletas se les realiza una inspección visual antes de utilizarlas, se debe verificar que no se encuentren con fisuras o desprendimiento de partículas plásticas. El cambio de las tabletas de prueba es al menos cada 3 años de acuerdo al *PNO*, sin embargo, éstas pueden utilizarse siempre y cuando no presenten desprendimiento.

Al inicio de turno el operador realiza la prueba del detector de metales con las tabletas de prueba que contienen partículas metálicas. Este control sirve para detectar posibles partículas

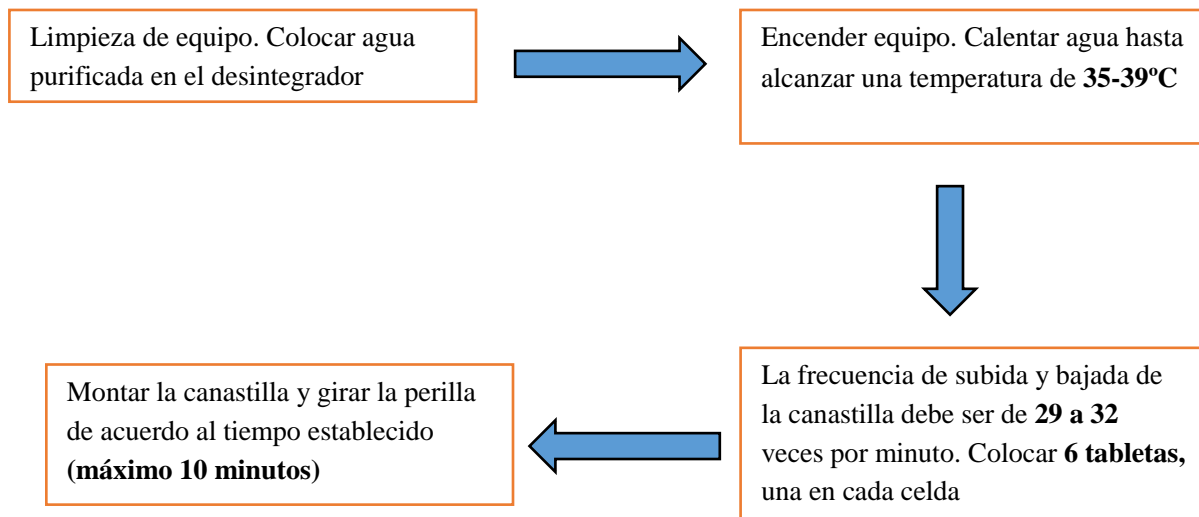
metálicas que se puedan encontrar en las tabletas. Los metales que puede detectar el equipo son los siguientes:

- Metal ferroso
- Metal no ferroso
- Acero inoxidable

Al realizar este control con las tabletas de prueba el equipo debe de expulsarlas, de esa manera se asegura que esté funcionando adecuadamente al momento de utilizarlo.

Durante el proceso el operador realizó el control del detector de metales al inicio, mitad y final de turno, ninguna de las tabletas que paso por el detector de metales fue expulsada, lo que indica que no se encontraron restos de partículas metálicas, cumpliendo así con lo indicado en la instrucción de manufactura.

Diagrama del proceso de desintegración



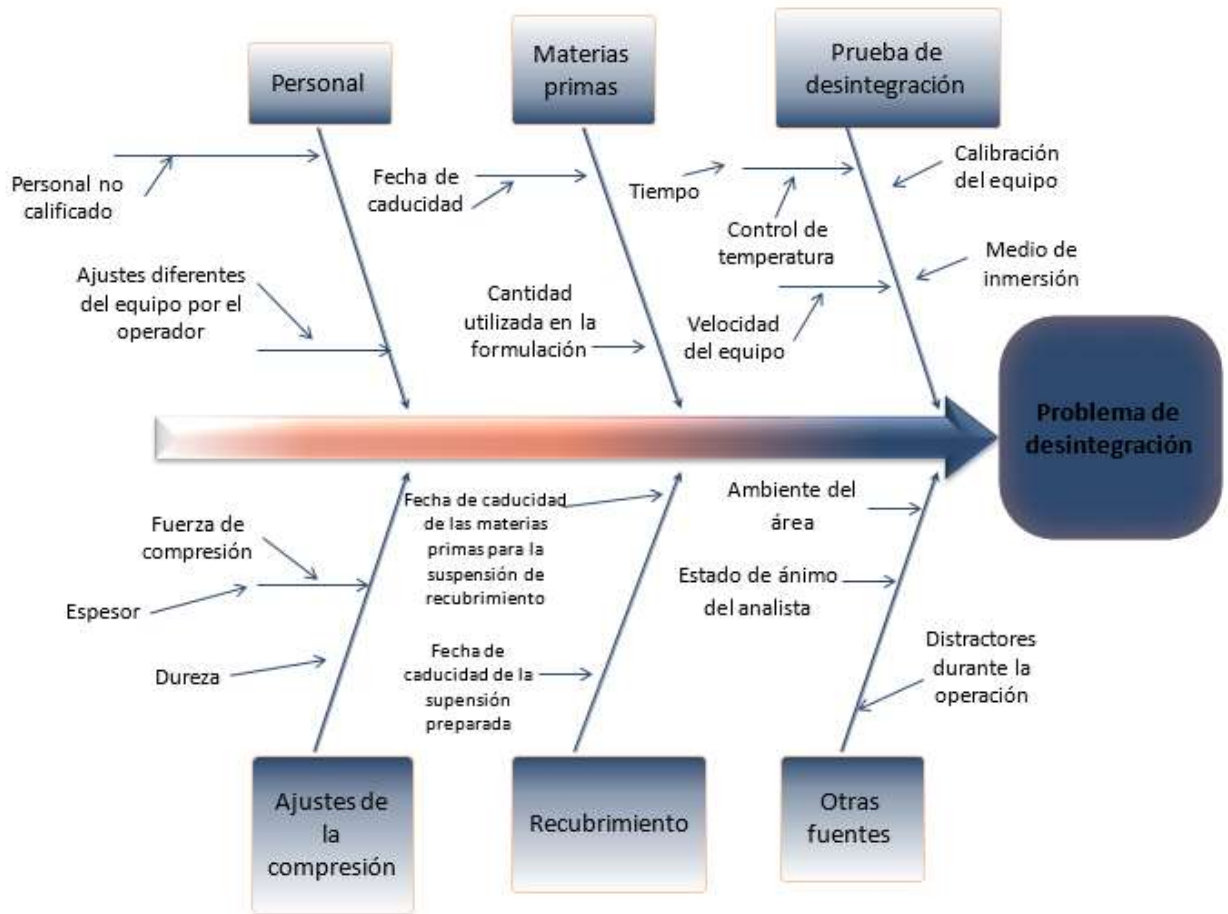
En cada uno de los seis tubos de la canastilla, depositar una tableta. Colocar en cada tubo un disco. Poner el aparato en operación utilizando como líquido de inmersión agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, o bien, el líquido de inmersión especificado en la monografía respectiva. Cuando haya transcurrido el tiempo indicado, elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas. [FEUM, 2018]

Como parte de la estrategia *Six sigma* en la **Tabla 6** se enlistan las posibles causas al problema de Desintegración de tabletas.

Tabla 6. Causas del problema de desintegración de tabletas				
Principales causas	¿Por qué?	¿Por qué?	¿Por qué?	Causa Raíz
Ajustes iniciales en la etapa de compresión	Los parámetros de dureza están fuera de especificación	Mayor fuerza de compresión que impide la desintegración de la tableta	Mayor espesor, peso y dureza de la tableta que impidan su desintegración	Problemas de desintegración en Tabletás
Prueba de desintegración	La temperatura del medio de desintegración es diferente a la especificación	Velocidades fuera de especificación de la canastilla donde se realiza la prueba	El tiempo programado para la prueba no es el que se indica en la instrucción	
Recubrimiento	El recubrimiento estético afecta la desintegración de la tableta	Fecha de caducidad de las materias primas utilizadas en la suspensión de recubrimiento		
Materias primas	Fecha de caducidad de las materias primas usadas	Cantidades añadidas en la formulación		
Otras causas	Personal no calificado	Equipos no calibrados		

DIAGRAMA DE CAUSA EFECTO

En el siguiente diagrama se muestran las posibles causas del problema de desintegración de tabletas del **Laboratorio Farmacéutico X** con base a los procesos antes presentados.



FASE 2 MEDIR

- ¿Qué parámetros de medición se utilizan?

Basado en el *PNO* de la empresa el equipo de desintegración que se utiliza cuenta con controles de tiempo y temperatura, ambos parámetros se programan antes de iniciar con la desintegración. La temperatura del medio se verifica con un termómetro calibrado, la frecuencia de la canastilla de subida y bajada debe ser de **29 a 32** veces por minuto si esto no sucede se puede programar en el equipo esa frecuencia. La canastilla debe subir y bajar dentro del agua contenida en el vaso a lo largo de una distancia entre **5 y 5.5 cm**, el movimiento debe ser vertical a lo largo de su eje y sin desviación horizontal. El tiempo real de la desintegración es aquel en el cual la última de las tabletas queda totalmente desintegrada. Para la prueba se utilizan **6 tabletas**.

Si no ocurre la desintegración en el tiempo especificado de **1 o 2 tabletas** se repetirá la prueba por duplicado, es decir con **12 tabletas**, de un total de **18 tabletas** por lo menos **16** deben desintegrarse completamente en el tiempo especificado para que la prueba sea válida.

- ¿Qué tan exacto o preciso es el sistema de medición?

El sistema de medición que utiliza el equipo es preciso ya que previo a su uso se encuentra calificado y cuenta con controles de medición de tiempo y temperatura.

- ¿Qué parámetro de tiempo de desintegración se maneja en el proceso?

El parámetro de desintegración dentro del proceso es de **10 min máximo** a una temperatura del medio de **35-39°C**, estas especificaciones aplican para este caso en particular.

El problema de Desintegración de tabletas se atribuye a un producto en específico fabricado en el **Laboratorio Farmacéutico X**, del cual se obtienen los datos del proceso de fabricación, estos datos son tomados de la instrucción de manufactura del producto. La información descrita a continuación se utilizará como parte de la estrategia *Six Sigma* para hallar la causa raíz al problema. La información agregada fue seleccionada específicamente para responder a las interrogantes planteadas en la metodología *Six Sigma*.

Para el control estadístico se empleará el diagrama de Pareto para encontrar la causa de raíz del problema de desintegración, para ello se aplicará un cuestionario (**Ver anexo 1**) a los

analistas involucrados en el proceso con el fin de encontrar una de las posibles variables que pudiera afectar el proceso.

En la **Tabla 7** se observan los resultados obtenidos durante las pruebas de desintegración, la cantidad de tabletas utilizadas para esta prueba fue de 6 de acuerdo con lo indicado en el PNO, esta cantidad fue tomada por cada salida de la tableteadora, durante el proceso estuvieron involucrados únicamente dos analistas durante el proceso. En los datos obtenidos se observa que el tiempo de Desintegración no sobrepasa el indicado en el PNO.

Tabla 7. Resultados del proceso de Desintegración						
Salida de la tableteadora	Cantidad de tabletas para prueba	Hora inicial	Hora final	Tiempo total (min)	Etapas del proceso	Operador
Salida 1	6	21:10	21:15	5	IINICIO	1
Salida 2	6	21:17	21:22	5		
Salida 1	6	02:36	02:41	5	MITAD	1
Salida 2	6	02:42	02:47	5		
Salida 1	6	05:45	05:50	5	FINAL	1
Salida 2	6	05:52	05:57	5		
Salida 1	6	07:38	07:43	5	INICIO	2
Salida 2	6	07:44	07:49	5		
Salida 1	6	08:35	08:40	5	MITAD	2
Salida 2	6	08:41	08:46	5		

Al final del proceso de compresión se obtuvo el promedio de todas las determinaciones de las pruebas realizadas durante todo el proceso. En la **Tabla 8** se muestran los resultados obtenidos, observando así que todos los valores se encuentran dentro de la especificación.

Tabla 8. Controles de proceso		
Parámetro	Especificación	Resultado
Peso promedio	635.59-674.91 mg	656.1 mg
Dureza promedio	12.0-20-0 USC¹	15.7 USC
Friabilidad	1.0%	0.1 %
Desintegración	Máximo 10 min	05 min

1 USC (Unidad Strong Cobb) = 7.005 N (Newtons)

FASE 3 ANALIZAR

- ¿Cuáles son las especificaciones de la FEUM para los parámetros de medición?

Las especificaciones de la **FEUM** para la prueba de Desintegración en tabletas son las siguientes:

- Asegurar un movimiento vertical alternativo y regular sin desviación horizontal apreciable, cuya amplitud es de 53 mm a 57 mm. El número de desplazamientos completos de la canastilla, de descenso y ascenso, es de 28 a 32 ciclos por minuto.
- El volumen de líquido que se vierte en el vaso debe ser tal que, cuando la canastilla está en la posición más elevada, la rejilla se encuentra por lo menos a 25 mm por debajo de la superficie del líquido, y cuando está en la posición más baja, la rejilla está por lo menos a 25 mm del fondo del recipiente, manteniendo los extremos superiores de los tubos abiertos por debajo de la superficie del líquido.
- Un dispositivo adecuado mantiene la temperatura del sistema que contiene el fluido de prueba, entre 35°C y 39° C. [FEUM, 2018]

- ¿Cómo se desempeña el proceso actual con respecto a esos parámetros?

El desempeño del proceso de desintegración de tabletas es adecuado ya que sigue las especificaciones de la FEUM y las que se indican en la instrucción de trabajo del Laboratorio Farmacéutico X, el problema de desintegración de las tabletas no se debe a la prueba de desintegración ya que se realiza de manera adecuada y siguiendo las especificaciones.

- ¿Cuáles son las posibles fuentes de variación del proceso?

Las fuentes de variación del proceso de desintegración de tabletas con base en el diagrama de causa y efecto: son la temperatura, el tiempo programado para la prueba, la cantidad de tabletas utilizadas, el número de desplazamientos de la canastilla, el medio de inmersión utilizado, los ajustes para la compresión, las materias primas utilizadas en la elaboración de la suspensión de recubrimiento, si las tabletas requirieran un recubrimiento pelicular y el personal no calificado en el proceso.

Otras fuentes de variación son el ambiente del área, el estado de ánimo del analista y distractores durante el proceso, sin embargo, el alcance de esta investigación no incluye estas variables para ser medidas estadísticamente.

El cuestionario que se aplicó al personal operativo involucra preguntas sobre las posibles fuentes de variación que pudieran afectar la desintegración de las tabletas, cuyas respuestas son de SI o NO. (**Ver anexo 1**)

Se aplicaron las encuestas a ocho analistas involucrados en el proceso de desintegración de tabletas del **Laboratorio Farmacéutico X**, obteniéndose los siguientes resultados.

En la **Tabla 9** se muestra el total de respuestas obtenidas a cada una de las posibles causas del problema de desintegración de tabletas.

Tabla 9. Resultados obtenidos de la encuesta					
VARIABLE	PREGUNTA	SI	NO	NO LO SÉ	Total, de analistas
Ajustes de compresión	¿Una fuerza de compresión mayor puede afectar la desintegración total de la tableta?	7	1	0	8
	¿Una mayor dureza en la tableta no permite la desintegración total de estas?	6	2	0	8
Prueba de desintegración	¿Las temperaturas fuera de especificación durante la prueba afectan la desintegración de la tableta?	1	5	2	8
	¿Los tiempos y la velocidad con que trabaja el desintegrador puede influir en la desintegración de la tableta?	3	4	1	8
Personal	¿El personal no calificado en el proceso influye en el problema de desintegración de tabletas al no realizar la prueba correctamente?	6	2	0	8
Recubrimiento	¿El recubrimiento estético puede afectar la desintegración de la tableta?	2	5	1	8
	¿Si se pasa la fecha de caducidad de las materias primas utilizadas para la suspensión de recubrimiento, puede verse afectada la desintegración de la tableta?	6	1	1	8

En la **Tabla 10** se muestran los resultados de los analistas que respondieron SI a cada una de las causas.

Tabla 10. Personal que respondió SI a las causas					
No causas	Causas	Frecuencia	Suma acumulada	% individual	% acumulado
1	Fuerza de compresión mayor	7	7	22.58	22.58
2	Dureza mayor	6	13	19.35	41.93
3	Temperaturas fuera de especificación	1	14	3.22	45.16
4	Tiempos y velocidad fuera de especificación	3	17	9.67	54.83
5	Personal no calificado	6	23	19.35	74.19
6	Recubrimiento estético	2	25	6.45	80.64
7	Fecha de caducidad de las MP usadas para el recubrimiento	6	31	19.35	100
TOTAL		31	N/A	100	N/A

De acuerdo con estos resultados obtenidos se realizan las gráficas de Pareto utilizando los datos de la Tabla 10.

Se observa que el 87% de analistas respondieron que una fuerza de compresión mayor puede afectar la desintegración de la tableta, al igual que el 75% de los analistas respondieron que una dureza mayor de la tableta puede afectar la desintegración de éstas. En cuanto a la variable del personal no calificado se obtuvo que el 75% del total de analistas respondieron que esto puede ser una causa en el problema de desintegración al no realizar la prueba adecuadamente.

Del total de encuestas el 75% respondió que el problema de desintegración se debe a la fecha de caducidad vencida de las materias primas que se utilizan para la suspensión de recubrimiento. Con menor frecuencia se observa que el 37% respondió que los tiempos y la velocidad fuera de especificación en que trabaja el desintegrador puede ser causa del problema. El 25% respondió que la causa es el recubrimiento estético mientras que el 12 % respondió que la causa puede ser la temperatura fuera de especificación para la prueba de desintegración.

En el diagrama de Pareto (**Gráfico 1**) se observa a simple vista que la causa raíz de acuerdo a las respuestas de los analistas es que, una mayor fuerza de compresión en las tabletas afecta la desintegración de las mismas. Basándonos en el principio 80/20 en el que 20% de las causas involucran el 80% del problema, es decir para corregir el 80% del problema las causas a mejorar de acuerdo con el gráfico son los parámetros de tableteo que involucran fuerza de compresión y dureza, al igual que el personal no calificado en el proceso y la fecha de caducidad de las materias primas utilizadas en la suspensión de recubrimiento.

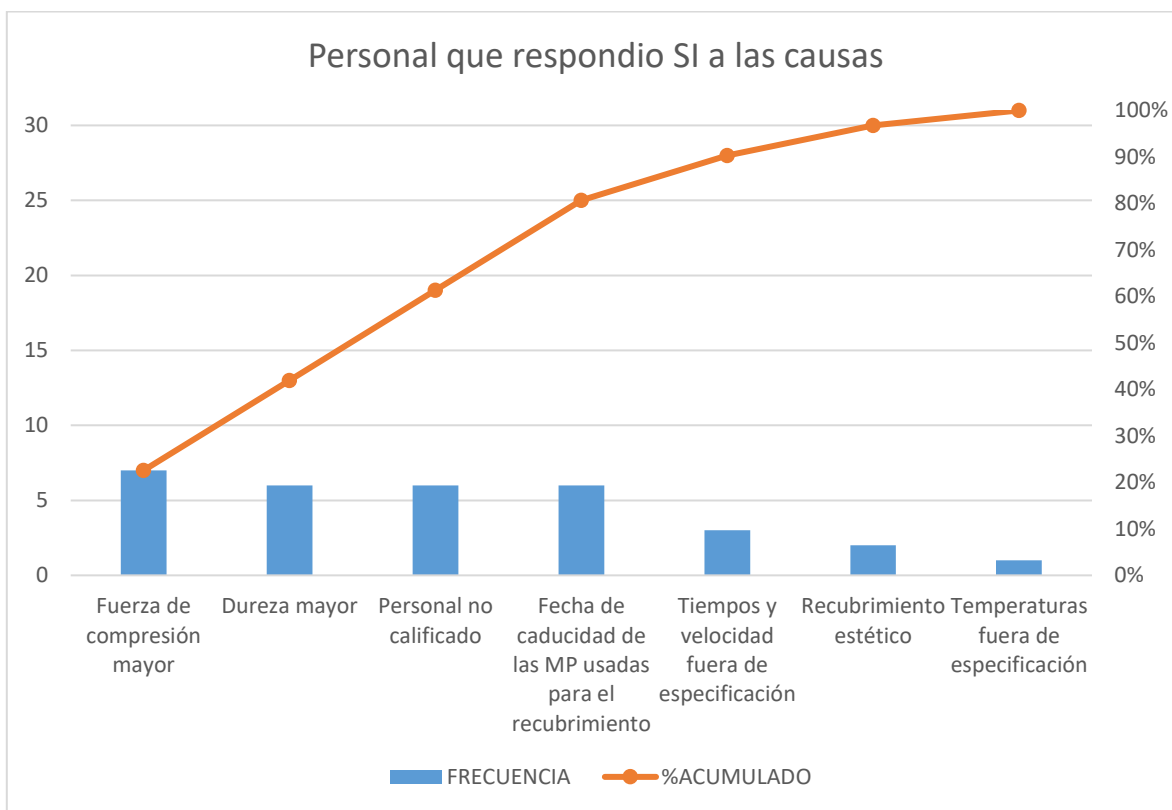


Gráfico 1. Personal que respondió SI a las causas

En la **Tabla 11** se observan los resultados obtenidos del personal que respondió NO a cada una de las causas.

Tabla 11. Personal que respondió NO a las causas					
No causas	Causas	Frecuencia	Suma acumulada	% individual	% acumulado
1	Fuerza de compresión mayor	1	1	5	5
2	Dureza mayor	2	3	10	15
3	Temperaturas fuera de especificación	5	8	25	40
4	Tiempos y velocidad fuera de especificación	4	12	20	60
5	Personal no calificado	2	14	10	70
6	Recubrimiento estético	5	19	25	95
7	Fecha de caducidad de las MP usadas para el recubrimiento	1	20	5	100
TOTAL		20	N/A	100	N/A

De acuerdo con estos resultados obtenidos se realizan las gráficas de Pareto utilizando los datos de la Tabla 11.

Con mayor frecuencia observamos que el 62% de los analistas respondieron que el recubrimiento estético y las temperaturas fuera de especificación en la prueba de desintegración no son consideradas como causas relevantes en el problema de desintegración de tabletas. El 50% respondió que el tiempo y velocidad fuera de especificación del desintegrador no es una causa del problema, con una menor frecuencia tenemos que el 25% consideran que la dureza de la tableta y el personal no calificado en el proceso no son variables a considerar como causas del problema de desintegración, mientras que el 12% respondió que una fuerza de compresión mayor en la tableta y la fecha de caducidad vencida de las materias primas usadas en la suspensión de recubrimiento no son causas para el problema de desintegración.

El diagrama de Pareto (**Gráfico 2**) para los analistas que respondieron que NO a cada una de las causas, nos muestra con una mayor frecuencia que las temperaturas fuera de especificación del desintegrador utilizado en la prueba no es una causa relevante para el problema de desintegración. Observando la gráfica las variables que no son consideradas como principales causas del problema y de las cuales no están involucradas en la mejora son, las temperaturas fuera de especificación del desintegrador, el recubrimiento estético de las tabletas y los tiempos y velocidad del equipo utilizado en la prueba de desintegración.

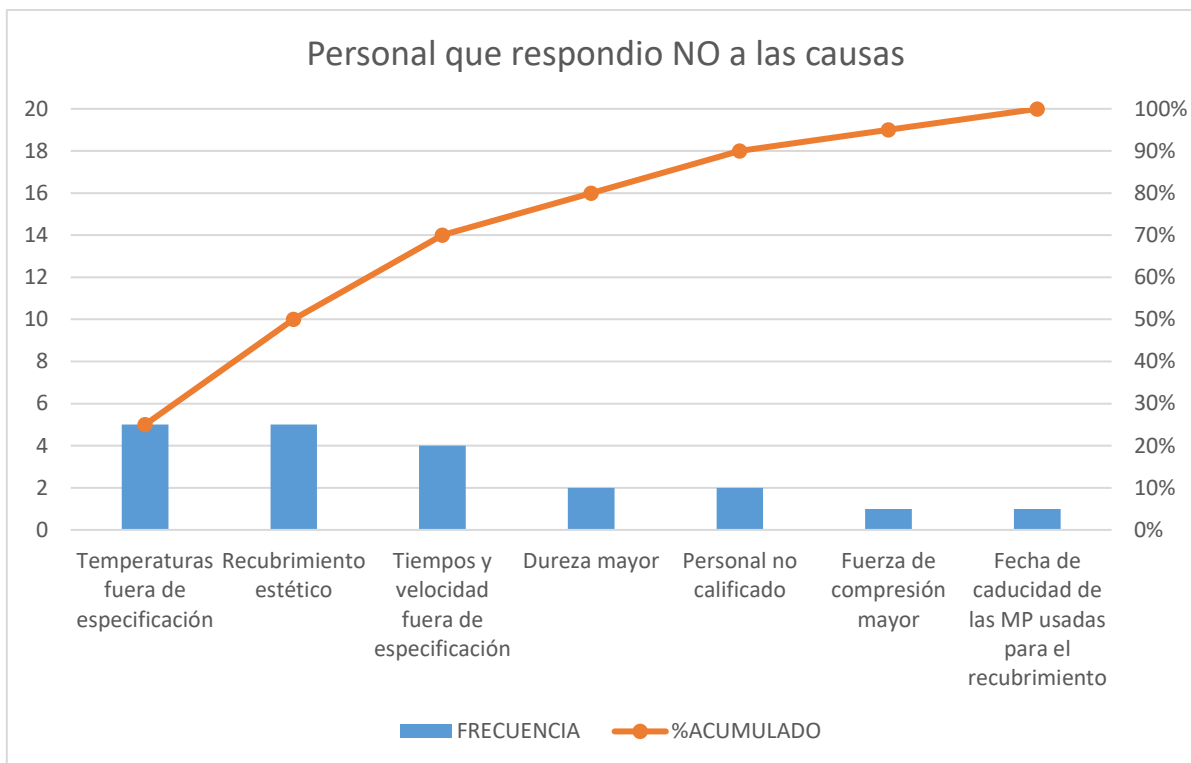


Gráfico 2. Personal que respondió NO a las causas

En la **Tabla 12** se muestran los resultados obtenidos de los analistas que respondieron **NO LO SÉ** a cada una de las causas, con mayor frecuencia se observa que el 25% de los analistas respondieron que no saben si las temperaturas fuera de especificación en el equipo afectan la desintegración de tabletas, mientras que el 12% respondió que no saben si el problema de desintegración se debe a los tiempos y velocidad fuera de especificación del equipo, al recubrimiento estético de la tableta o a la fecha de caducidad vencida de las materias primas usadas para la suspensión de recubrimiento.

No causas	Causas	Frecuencia	Suma acumulada	% individual	% acumulado
1	Fuerza de compresión mayor	0	0	0	0
2	Dureza mayor	0	0	0	0
3	Temperaturas fuera de especificación	2	2	40	40
4	Tiempos y velocidad fuera de especificación	1	3	20	60
5	Personal no calificado	0	3	0	60
6	Recubrimiento estético	1	4	20	80
7	Fecha de caducidad de las MP usadas para el recubrimiento	1	5	20	100
TOTAL		5	N/A	100	N/A

En el diagrama de Pareto (**Gráfico 3**) se observa con una mayor frecuencia que los analistas respondieron que no saben si una de las causas del problema de desintegración sean las temperaturas fuera de especificación del equipo, seguido de los tiempos y velocidad del mismo, el recubrimiento estético y la fecha de caducidad de las materias primas usadas para el recubrimiento.

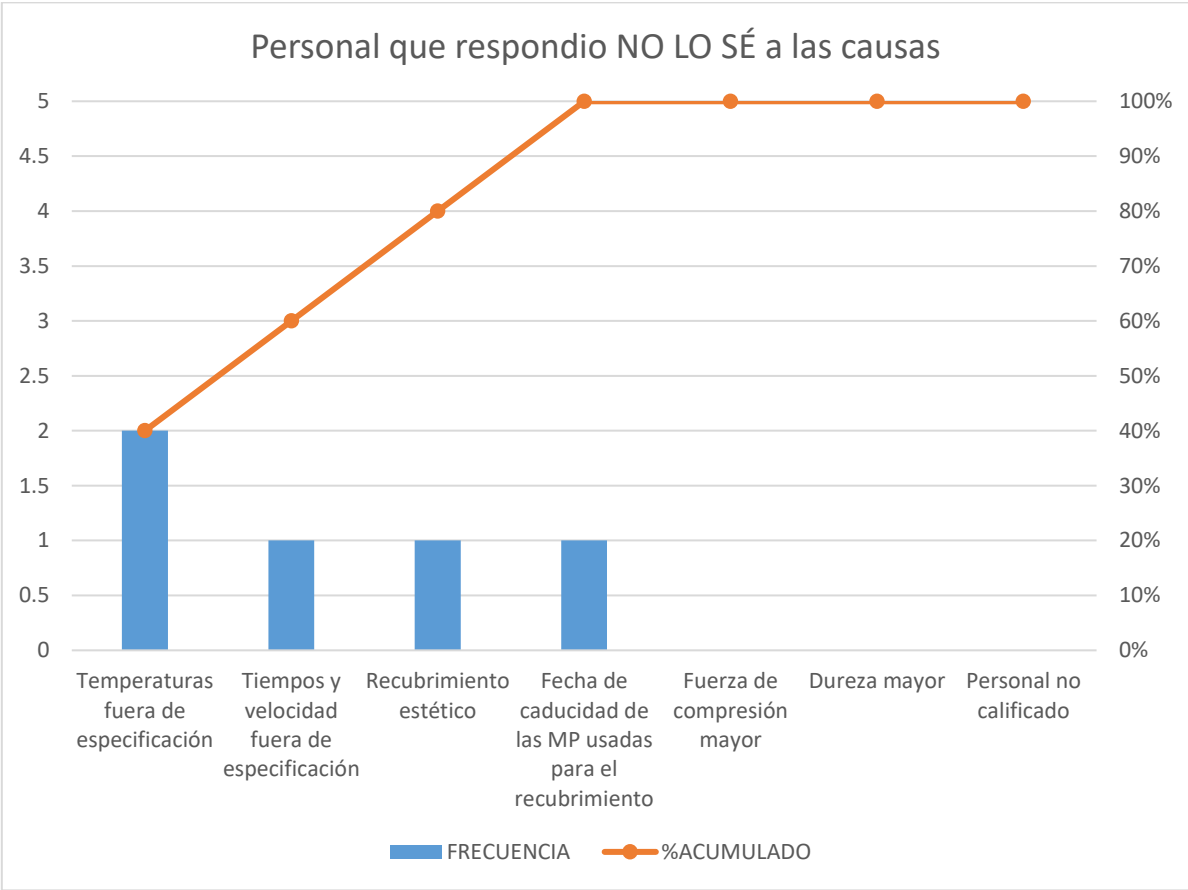


Gráfico 3. Personal que respondió NO LO SÉ en las causas

En el siguiente gráfico (**Gráfico 4**) se muestra de manera visual los resultados obtenidos de las encuestas, para la primera variable, se observa que el 87% de los analistas respondieron que una fuerza de compresión mayor si afecta la desintegración de las tabletas, mientras que el 12% respondió que esta variable no es una causa del problema de desintegración. Para la variable de dureza de la tableta el 75% de los analistas respondieron que, si es una posible causa al problema, mientras que el 25% contestó que no. Para las variables de temperaturas fuera de especificación del equipo de desintegración el 62% respondió que no es una causa para el problema de desintegración, el 12% respondió que sí y el 25% contestó que no sabían si esta variable podría ser una causa para la problemática.

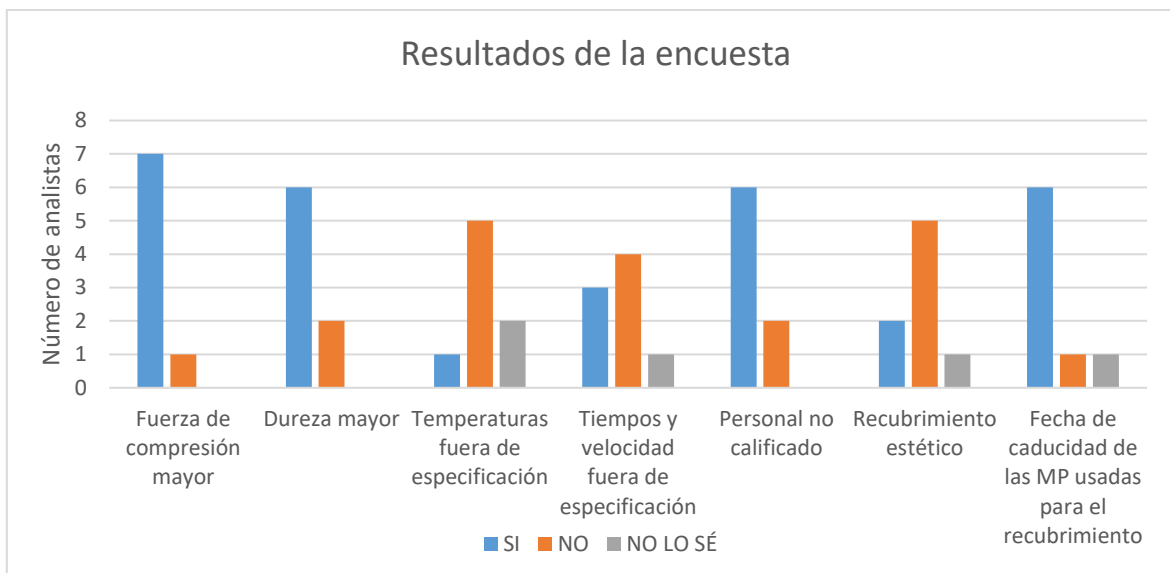


Gráfico 4. Resultados de la encuesta

En los tiempos y velocidad fuera de especificación del equipo para desintegración, el 50% de los analistas respondió que no es una causa, el 37% respondió que sí y el 12% respondió que no sabía. Para la variable del personal no calificado se observa que el 75% respondió que esta puede ser una posible causa al problema y solamente el 25% de los analistas respondieron que no. En cuanto al recubrimiento estético de la tableta y su relación con el problema de desintegración el 62% de los analistas respondieron que no es una posible causa, el 25% respondió que sí y el 12% menciono que no sabía.

Para la fecha de caducidad de las materias primas usadas en la suspensión de recubrimiento se observa que el 75% de los analistas respondieron que, si es una posible causa al problema de desintegración de tabletas, mientras que el 12% respondió que no, y otro 12% contesto que no sabía. Se puede observar en la gráfica que las causas con mayor frecuencia al problema son la, fuerza de compresión mayor en tabletas, la dureza de la tableta, el personal no calificado y la fecha de caducidad de las materias primas usadas para el recubrimiento.

Se analizaron las variables de Dureza y Temperaturas de la prueba de desintegración mediante gráficos de dispersión y control para observar su comportamiento. Los datos se obtuvieron de la instrucción de fabricación del producto del Laboratorio Farmacéutico X.

EVALUACIÓN DE CP Y CPK DUREZA

Los análisis de capacidad nos indican si un proceso es capaz o incapaz de encontrarse dentro de los límites establecidos, se dice que un proceso es incapaz cuando sale de los límites de especificación debido a que su variación es muy grande, sin embargo, un proceso capaz es aquel que se encuentra dentro de los límites de especificación. Para este caso se realizó un estudio de capacidad para corroborar que el proceso de desintegración era capaz o incapaz con base al CP y CPK.

Se obtuvo el gráfico 5 de control para el análisis de capacidad de dureza el cual indica que el proceso es estable. Los valores obtenidos (línea negra) se encuentran cerca del valor medio (línea verde), estos valores están dentro de los límites de especificación. de acuerdo a la especificación de dureza indicada en la instrucción de trabajo del **Laboratorio Farmacéutico X** la cual es de **12.0-20.0 USC** (Unidades Strong Cobb). Los límites de dureza (líneas rojas) fueron de 12 para el límite inferior y 20 para el límite superior.

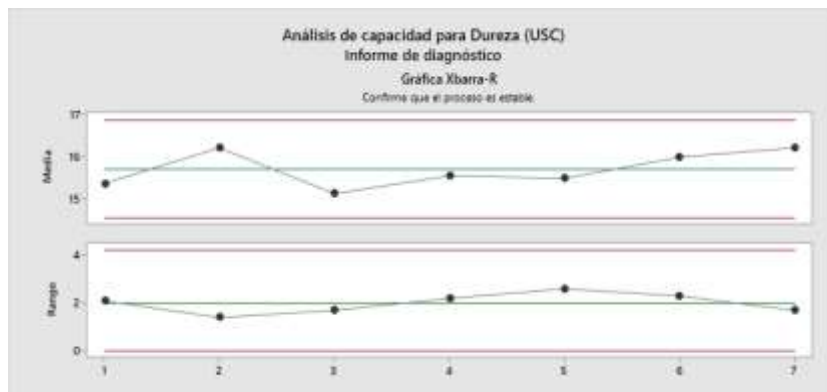


Gráfico 5. Análisis de capacidad para Dureza

El valor del potencial Z (**Gráfico 6**) obtenido se encuentra dentro de los valores altos lo cual indica que el proceso es capaz, el valor fue de 4.67. Un proceso capaz es aquel donde los valores se encuentran dentro de los límites de especificación. La capacidad potencial (corto plazo) es aquella que se podrá alcanzar si se eliminan las variaciones y desplazamientos de los valores hacia los límites de especificación, mientras que la capacidad real (largo plazo) nos indica que valores se encuentran cerca de la media y que tan próximos están de los límites de especificación.

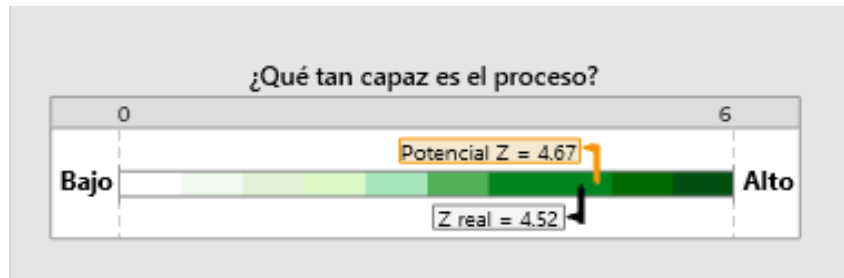


Gráfico 6. Potencial Z de Dureza

El gráfico 7 de Capacidad real (largo plazo) muestra los valores cercanos al valor medio, se observa que los datos están dentro de los límites de especificación. Los valores tomados para el límite inferior y superior fueron 12 y 20 respectivamente, conforme a la especificación de dureza, la cual es de **12.0-20.0 USC** (Unidades Strong Cobb).

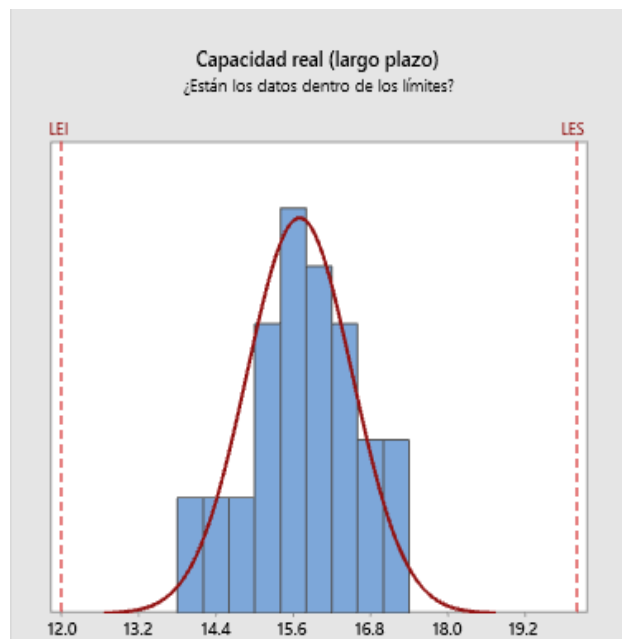


Gráfico 7. Capacidad real (largo plazo) Dureza

Los valores obtenidos para la capacidad del proceso **C_p** arrojaron un valor de **1.69**, un valor de **C_p >1** indica que el proceso es adecuado y capaz [Tolagasi 2018].

. El valor de **C_{pk}** nos indica la capacidad real del proceso, el valor obtenido fue de **1.56**, un valor de **C_{pk} >1.25** nos indica que el proceso es capaz [Tolagasi 2018].

. Los valores de **C_p** y **C_{pk}** obtenidos en el análisis son muy próximos lo cual indica que es un proceso en donde los valores se encuentran dentro de las especificaciones tratándose de un proceso estable y capaz.

Los datos observados en el gráfico 8 se encuentran dentro de los límites de especificación. El proceso es estable ya que los valores se encuentran bajo un control y no hay variaciones, también es un proceso capaz ya que las variables están dentro de los rangos establecidos.

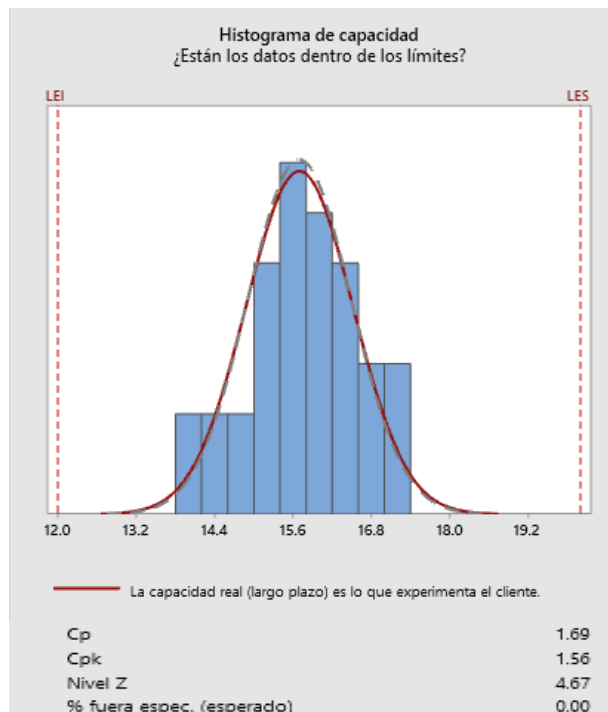


Gráfico 8. Histograma de capacidad de Dureza valores de C_p y C_{pk}

TEMPERATURAS DE LA PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN

Para analizar los datos de temperaturas en la prueba de desintegración se tomaron los siguientes valores (**Tabla 13**).

Tabla 13. Resultados del proceso de Desintegración							
Salida de la tableteadora	Cantidad de tabletas para prueba	Hora inicial	Hora final	Tiempo total (min)	Temperatura 35-39°C	Etapas del proceso	Operador
Salida 1	6	21:10	21:15	5	35.4°C	IINICIO	1
Salida 2	6	21:17	21:22	5	35.2°C		
Salida 1	6	02:36	02:41	5	36.0°C	MITAD	1
Salida 2	6	02:42	02:47	5	36.0°C		
Salida 1	6	05:45	05:50	5	36.6°C	FINAL	1
Salida 2	6	05:52	05:57	5	36.2°C		
Salida 1	6	07:38	07:43	5	35.3°C	INICIO	2
Salida 2	6	07:44	07:49	5	35.2°C		
Salida 1	6	08:35	08:40	5	36.7°C	MITAD	2
Salida 2	6	08:41	08:46	5	36.5°C		

Posteriormente se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para saber si había diferencia de temperatura en el sistema. El análisis ANOVA plantea dos hipótesis, la hipótesis nula que indica que todas las medias son iguales y no hay una diferencia significativa entre las temperaturas del sistema y la hipótesis alterna la cual menciona que por lo menos una media es diferente. Los datos arrojados (**Gráfico 9**) muestran un valor de p de 0.95 el cual es mayor al nivel de significancia α que es igual a 0.01. El valor de F obtenido fue de 0.00 por lo tanto no se rechaza la hipótesis nula, esto significa que todas las medias son iguales, es decir, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos de la temperatura de desintegración.

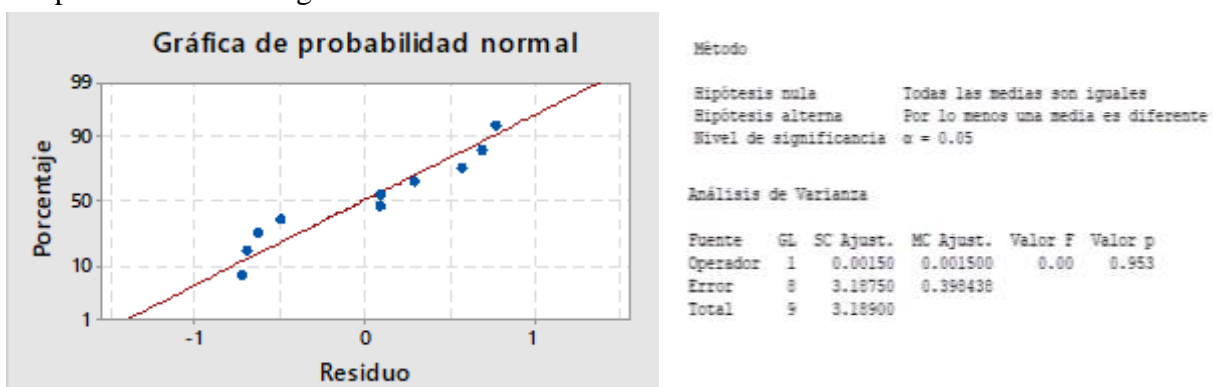


Gráfico 9. Análisis de varianza de temperaturas de desintegración

EVALUACIÓN DE CP Y CPK TEMPERATURAS DE LA PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN

El gráfico 10 de control obtenido nos indica que el proceso es estable. Los valores obtenidos (línea negra) son muy cercanos al valor medio (línea verde) y otros son iguales a la media, estos valores están dentro de los límites de especificación. de acuerdo a la especificación de tiempo de desintegración indicada en la instrucción de trabajo del **Laboratorio Farmacéutico X** la cual es de 35-39°C. Los límites de tiempo de desintegración (líneas rojas) fueron de 35 para el límite inferior y 39 para el límite superior.

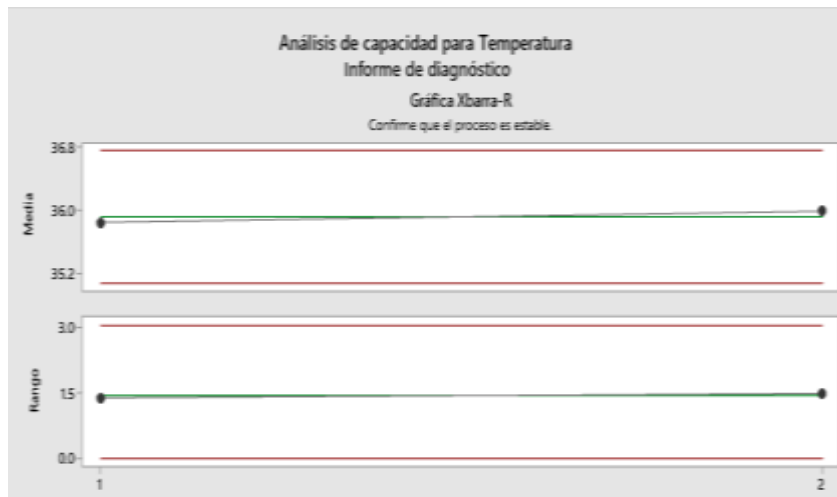


Gráfico 10. Análisis de capacidad para temperatura

El valor del potencial Z mide la capacidad del proceso, para los valores de tiempo de desintegración el valor fue de 1.41 (**Gráfico 11**). El valor obtenido se encuentra dentro de los valores bajos del potencial Z lo cual indica que el proceso no es capaz, es decir, los datos se encuentran cerca de los límites de especificación. La capacidad potencial (corto plazo) es aquella que se podrá alcanzar si se eliminan las variaciones y desplazamientos de los valores hacia los límites de especificación.

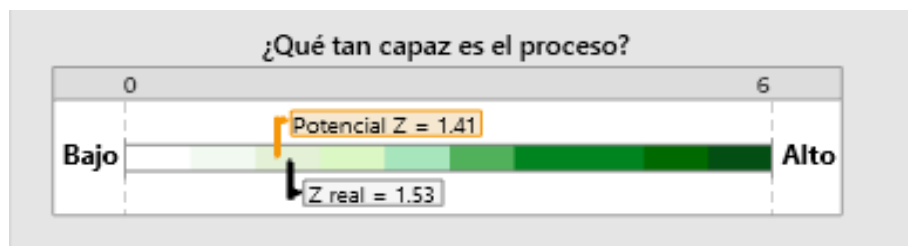


Gráfico 11. Potencial Z de la temperatura de desintegración

El gráfico obtenido de Capacidad real (largo plazo) muestra los valores cercanos al valor medio, se observa que los datos están desplazados hacia los límites inferiores, lo cual indica que es un proceso incapaz (**Gráfico 12**) . Los valores tomados para el límite inferior y superior fueron 35 y 39 respectivamente, conforme a la especificación de temperatura de desintegración, la cual es de **35-39°C**.

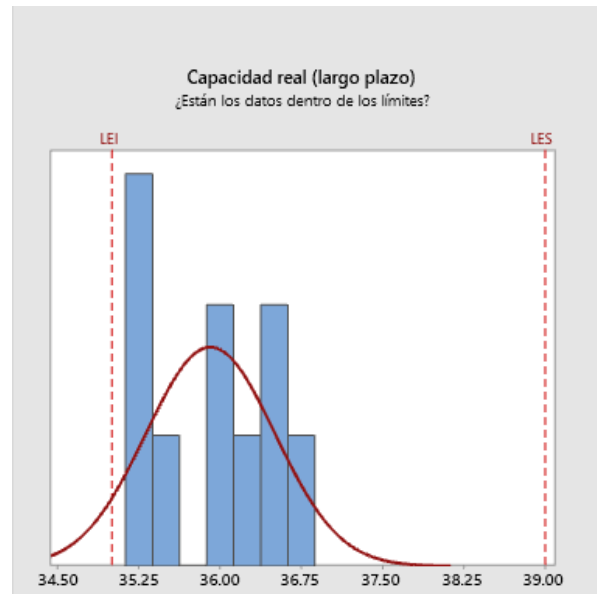


Gráfico 12. Capacidad real (largo plazo) temperatura de desintegración

Los valores obtenidos para la capacidad del proceso **C_p** arrojaron un valor de **1.03**, un valor de **C_p >1** indica que el proceso es adecuado y capaz [Tolagasí 2018], sin embargo, el valor de **C_{pk}** obtenido fue de **0.47**, este valor es menor a **1.25** [Tolagasí 2018]. y no es similar al valor de **C_p**, lo cual indica que la media del proceso está alejada del centro de las especificaciones. El proceso es estable ya que los valores se encuentran dentro de los límites de especificación, es decir es un proceso controlado ya que las fuentes de variación se deben a problemas en el proceso de desintegración, sin embargo, es incapaz ya que puede existir variación en los datos a lo largo del tiempo debido a que se encuentran cerca de los límites de especificación inferiores, por lo tanto la temperatura de desintegración es una variable importante a modificar.

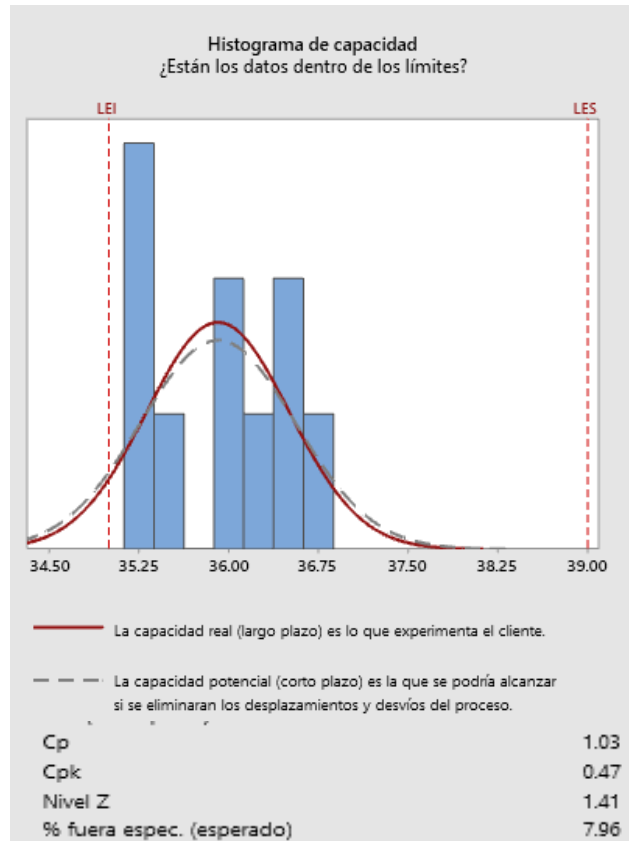


Gráfico 13. Histograma de capacidad de temperatura de desintegración valores de Cp y Cpk

FASE 4 MEJORAR

- ¿De quién dependen las fuentes de variación y cuáles son?

De acuerdo a los resultados obtenidos en las encuestas las fuentes de variación involucradas en el proceso de desintegración de tabletas del Laboratorio Farmacéutico X fueron la fuerza de compresión, la dureza de la tableta, el personal no calificado, la fecha de caducidad de las materias primas y la temperatura de desintegración.

- * ¿Qué relación hay entre los parámetros de medición y las variables críticas?

Analizando los resultados obtenidos las variables críticas del proceso son, la fuerza de compresión y dureza de la tableta, estos parámetros dependen de los ajustes de compresión de la tableteadora, fuerzas de compresión por debajo o por encima de la óptima pueden afectar la dureza y la friabilidad lo cual afecta la desintegración de la tableta, las velocidades de la tableteadora (tiempo de permanencia del punzón) por encima de la óptima pueden causar variabilidad de peso, lo cual impacta de manera indirecta en la dureza, friabilidad, uniformidad de contenido y desintegración [Fonseca 2017]. El personal no calificado depende del conocimiento que tengan sobre los procesos, mientras que la fecha de caducidad de las materias primas utilizadas en la suspensión de recubrimiento se relaciona con el tiempo de resguardo de la suspensión, el cual no debe ser mayor a **24 horas** de acuerdo a lo indicado en el PNO del Laboratorio Farmacéutico X. La temperatura de la prueba de desintegración depende del control que se tenga de está, para ello el equipo de desintegración cuenta con un control de temperatura, además de que se hace uso de un termómetro calibrado para su control. Una temperatura por encima o por debajo de la óptima puede afectar la desintegración correcta de las tabletas.

- ¿Interactúan las variables críticas?

Las variables críticas que interactúan son, la fuerza de compresión, la dureza, la prueba de desintegración y el personal no calificado, es necesario que el personal se encuentre capacitado en los procesos para llevar a cabo los ajustes adecuados que cumplan con las especificaciones indicadas en la instrucción de manufactura.

- ¿Qué ajustes a las variables son necesarios para optimizar el proceso?

Para disminuir las fuentes de variación en el problema de desintegración de tabletas es necesario que, los parámetros de fuerza de compresión y dureza tengan los ajustes adecuados conforme a las especificaciones indicadas en la instrucción de manufactura, las cuales son la fuerza de compresión, la velocidad de llenado y el recorrido del punzón. La presión ejercida

por el punzón afecta la dureza de la tableta ya que cuanto más desciende este, mayor será la dureza del comprimido, una desintegración lenta del comprimido está determinada por una presión excesiva del punzón [Garfias 2010]. De acuerdo con los resultados obtenidos otra de las variables a mejorar en el proceso de desintegración son las temperaturas en las cuales trabaja el equipo de desintegración, los resultados de capacidad del proceso para esta variable muestran que el proceso es estable al obtener un valor de **C_p** igual a 1.03, sin embargo el valor obtenido de capacidad real **C_{pk}** fue de 0.47 lo cual indica que es un proceso estable pero incapaz, ya que los valores de temperatura en los cuales se trabajó están muy cercanos a los límites de especificación inferiores, es necesario optimizar los rangos de temperatura en los cuales se está trabajando, teniendo un mayor control de estas para tener valores menos desplazados hacia los límites de especificación. Siguiendo lo indicado en la FEUM para la prueba de desintegración de tabletas la cual indica que se utiliza como líquido de inmersión agua a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ o bien el líquido de inmersión especificado en la monografía individual [FEUM, 2018].

Durante el proceso de desintegración y de acuerdo al PNO (Procedimientos Normalizados de Operación) del Laboratorio Farmacéutico X se utiliza un termómetro calibrado para tomar la temperatura del baño de agua del desintegrador la cual debe estar a una temperatura de $35\text{--}39^{\circ}\text{C}$, la variabilidad en la temperatura puede deberse al termómetro utilizado, ya que si no está bien calibrado se pueden registrar temperaturas incorrectas que pueden estar por encima o por debajo de la especificación, una mejora al proceso sería verificar previo a su uso la calibración del termómetro así como utilizar un sistema que controle de manera precisa la temperatura del medio de desintegración.

En cuanto al personal, este debe contar con una capacitación y calificación previa, antes de involucrarse en los procesos de manufactura, la capacitación debe impartirse por el personal de mayor experiencia.

FASE 5 CONTROLAR

- ¿Qué tan exacto o preciso es el sistema de medición?

Los parámetros de tableteo los cuales son fuerza de compresión y dureza tienen sistemas de medición precisos ya que se pueden ajustar de acuerdo al equipo a utilizar y a las especificaciones del producto, no son sistemas de medición exactos ya que existen variaciones en los parámetros de compresión, debido a que pueden ser modificados por el personal operativo y no van a arrojar resultados iguales o exactos, habrá variaciones que se encuentren dentro de los límites de especificación o fuera de estos, el personal no calificado es una variable que no cuenta con un sistema de medición preciso, únicamente depende de la capacitación en los procesos de manufactura.

La temperatura de desintegración mostró una variabilidad ya que estadísticamente los gráficos y valores de Cp y Cpk muestran que el proceso no es capaz y se debe controlar, si bien es un sistema preciso al mantenerse dentro de los límites de especificación, no es exacto ya que las temperaturas varían durante todo el proceso. Los valores obtenidos mostraron un desplazamiento de los datos hacia los límites de especificación inferiores, esta variable resulto ser la más crítica del proceso al mostrar variabilidad estadística a pesar de que en la encuesta realizada al personal operativo no fue una causa a considerar en el problema de desintegración de tabletas.

- ¿Qué tanto se puede mejorar el proceso después de los cambios?

Las propuestas de cambios en los procesos pueden mejorar de manera significativa la problemática de desintegración de tabletas, ya que la fuente de variación más crítica demostrada estadísticamente fue la temperatura de desintegración, al optimizar este proceso se podrán obtener resultados satisfactorios en la prueba de desintegración de tabletas.

- ¿Qué se puede hacer para que los cambios se mantengan?

La capacitación del personal debe ser de manera periódica, se deben evaluar los conocimientos del personal operativo cada determinado tiempo, esto reduciría los errores al momento de realizar ajustes al equipo o determinar una prueba. Para asegurar la revisión de la fecha de caducidad de las materias primas utilizadas en la suspensión de recubrimiento es importante que se documente en la instrucción de trabajo antes de ser utilizadas. Para tener un mejor control de la temperatura de desintegración es importante realizar calibraciones periódicas al equipo, revisar la calibración vigente del termómetro que se utiliza para medir la temperatura antes de su uso.

- ¿Cómo se pueden monitorear los procesos?

Los procesos pueden monitorearse a través de registros en bitácoras de la temperatura de desintegración antes, durante y después de la prueba. Así como realizar nuevamente las pruebas de Cp y Cpk. Realizar revisiones periódicas de los equipos y calibraciones, determinar las condiciones y cambios en los procesos de compresión y recubrimiento, tener un control de la fecha de caducidad de las materias primas utilizadas y realizar capacitaciones al personal operativo, así como una evaluación práctica de las actividades que ejecutan.

9. Conclusiones

Con base a los resultados obtenidos del proceso de desintegración de tabletas del **Laboratorio Farmacéutico X** indicaron que las fuentes principales de variación en el proceso de desintegración son, los ajustes de tableteado y las materias primas utilizadas en la suspensión de recubrimiento, de acuerdo con las encuestas realizadas al personal operativo, sin embargo, la temperatura en la cual se trabaja durante el proceso de desintegración estadísticamente mostro mayor variabilidad al arrojar datos muy cercanos a los límites de especificación y mostrando que se trata de un proceso incapaz.,.

Las metodologías aplicadas en este trabajo de la estrategia *Six Sigma* permitieron identificar la fuente principal de variación en el problema de desintegración de tabletas, aplicar la propuesta de mejora permitirá optimizar el proceso y disminuir las fuentes de variación, para ello es importante monitorear el proceso después de aplicar la propuesta y comprobar el mejoramiento de éste, buscando así obtener un proceso que siga los estándares de calidad establecidos para satisfacer las demandas del cliente.

10. Metas alcanzadas

Con esta investigación se logró implementar la estrategia Six Sigma para el mejoramiento del desempeño de la prueba de desintegración en tabletas elaboradas por el **Laboratorio Farmacéutico X**. Se obtuvo la información necesaria del proceso de desintegración para definir los problemas asociados en la desintegración de tabletas.

Mediante control estadístico se midieron las variables del proceso y se encontró que la causa crítica de variación es el control de temperatura en la prueba de desintegración, entre otras fuentes como el personal no calificado, los ajustes de compresión y la caducidad de las materias primas utilizadas.

Se logró implementar una propuesta de mejora a estas variables y se propusieron ideas para el monitoreo de dicho proceso.

11. Referencias

1. Díaz I, et al. (2002). Caracterización de un sistema acuoso de recubrimiento de película para tabletas. *Rev Cubana Farm* v.36 n.3 Ciudad de la Habana. Centro de investigación y desarrollo de medicamentos
2. Fonseca J, Garzón P. (2017). Efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de furosemida. *Rev Colomb. Cienc. Quím. Farm*, Vol 46(2), 235-255. Artículo de investigación tecnológica
3. García M, Santos D. (2001). En: *Tecnología Farmacéutica*. Vol. II, Madrid: Editorial Síntesis, Editor Vila Jato JL. pp: 87-105
4. Garfias P, et al (2010). ¿Qué sabe Ud. Acerca de tabletas de desintegración oral (ODT's)? Facultad de farmacia UAEM. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* vol 41 No 2 pp 50-55
5. Hernández A. (2019). Propuesta de Implementación del Modelo Six Sigma Para Mejorar el Proceso de Manejo y Control de Desperdicios de Materia Prima en la Empresa Cartones América. Universidad Católica de Colombia
6. Herrera RJ, Fontalvo TJ. (2006). *Seis Sigma Métodos Estadísticos y sus Aplicaciones*. Barranquilla Colombia.
7. Montoya A, et al (2008). Aplicación de Six Sigma en las Organizaciones. *Scientia Et Technica*, vol. XIV, núm. 38pp.
8. Navarro Albert, E., Gisbert Soler, V. y Pérez Molina, A.I. (2017). Metodología e implementación de Six Sigma. *3C Empresa: investigación y pensamiento crítico*, Edición Especial, 73-80
9. Pérez, G; Quiroga G. (2013). *Industria Farmacéutica Unidad de inteligencia de Negocios*. Secretaría de Economía México inversión y comercio.
10. Ramírez, CE. (2015). Control de calidad en la industria farmacéutica. Pontificia Universidad católica del Ecuador. Escuela de Ciencias Químicas 265-270 Universidad Tecnológica de Pereira Pereira, Colombia
11. Ruíz A (2009). Herramientas estadísticas comparación de más de dos muestras: ANOVA. Universidad Pontificia Comillas Madrid
12. Secretaría de Salud (2018). Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)* 12 ed. México
13. Sharma O.P. et al. (2011). Six Sigma in Pharmaceutical industry and Regulatory Affairs: A Review/ *Journal of Natura Conscientia*, 2(1), 273-293
14. Tolagasí G. (2018). Mejoramiento de la capacidad del proceso de impresión en la compañía sigmaplast a través de la aplicación de la metodología seis sigma. Facultad de ingeniería química y agroindustria. Escuela Politécnica Nacional
15. Villar J (2017). Factores que afectan a la compresión de comprimidos. Departamento de farmacia y tecnología farmacéutica

ANEXO 1

CUESTIONARIO PROBLEMAS DE DESINTEGRACIÓN EN TABLETAS

Contestar con un **SI** o **NO** las siguientes preguntas, tomando en cuenta cuál de estos factores puede influir en la desintegración total de las tabletas.

VARIABLE	PREGUNTA	SI	NO	NO LO SÉ
Ajustes de compresión	¿Una fuerza de compresión mayor puede afectar la desintegración total de la tableta?			
	¿Una mayor dureza en la tableta no permite la desintegración total de estas?			
Prueba de desintegración	¿Las temperaturas fuera de especificación durante la prueba afectan la desintegración de la tableta?			
	¿Los tiempos y la velocidad con que trabaja el desintegrador puede influir en la desintegración de la tableta?			
Personal	¿El personal no calificado en el proceso influye en el problema de desintegración de tabletas al no realizar la prueba correctamente?			
Recubrimiento	¿El recubrimiento estético puede afectar la desintegración de la tableta?			
	¿Si se pasa la fecha de caducidad de las materias primas utilizadas para la suspensión de recubrimiento, puede verse afectada la desintegración de la tableta?			