

Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables

Héctor Rocha Saleme^{1,2}, Jorge Enrique Cuadro Julio², Claudia Elizabeth Mora Huertas¹.

¹ Grupo de investigación en Desarrollo y Calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos. Departamento de Farmacia. Universidad Nacional de Colombia. A. A. 25479, fax 571-3165060, Bogotá, D. C., Colombia. *Correo electrónico: cemorah@unal.edu.co.

² Investigación y Desarrollo. Laboratorios Neo Ltda., Cali, Colombia.

Recibido para evaluación: 11 de agosto de 2013.

Aceptado para publicación: 3 de octubre de 2013.

RESUMEN

El presente trabajo ilustra la implementación de los principios de la calidad basada en el diseño (QbD) en la fabricación industrial de medicamentos. Como caso de estudio se eligió la elaboración de tabletas masticables, cuya formulación y proceso de manufactura se rediseñaron. Se tomó como punto de partida la definición del perfil de calidad para el producto, el que sirvió de base para identificar los atributos críticos de calidad. Posteriormente, se analizó el impacto y la criticidad de cada una de las operaciones de fabricación en la calidad del producto, y para cada una de las operaciones que resultaron críticas, se realizó el análisis de riesgos. De acuerdo con los resultados obtenidos, se diseñaron e implementaron las estrategias de mitigación, logrando una formulación acorde con las expectativas desde el punto de vista organoléptico y la reducción en un 25% de los tiempos de producción.

Palabras clave: calidad basada en el diseño, gestión del riesgo, diseño estadístico experimental, formulación, tabletas masticables.

SUMMARY

Application of Quality by Design (QbD) to reformulation of chewable tablets

This research work illustrates the implementation of Quality by Design (QbD) principles into pharmaceutical industry. The manufacture of chewable tablets was chosen as case study. In this way, product formulation and preparation procedure were reformulated. The starting point was the definition of the product quality profile from which the critical quality attributes were identified. Also, the impact and the criticality of each stage of manufacture for the product were examined regarding to their influence in achieving the critical quality attributes. Risk assessment was made for critical manufacture stages and considering the results, mitigation strategies were proposed and implemented. This leads to a formulation satisfying the requirements for the organoleptic properties like the 25% reduction in the production time.

Key words: Quality by Design (QbD), risk management, statistical experimental design, formulation, chewable tablets.

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es reconocida como una de las más exigentes en cuanto al cumplimiento de estándares de calidad, considerando la criticidad de los productos que elabora. Sin embargo, a pesar de ello, frecuentemente se reportan eventos que comprometen la calidad de los medicamentos [1], los que principalmente se encuentran asociados al diseño tanto del producto como de su proceso de fabricación. Igualmente, la inadecuada estandarización de los procesos obliga a la permanente actualización de la información reportada ante los organismos reguladores para lograr la autorización de comercialización del producto, lo que se traduce en costosas inversiones de recursos, tiempo y esfuerzo tanto para las empresas como para los organismos de control [2]. Por tal razón, durante los últimos años se han enfocado los esfuerzos hacia la búsqueda e implementación de estrategias basadas en la gestión del conocimiento y en la gestión del riesgo en calidad, las que en conjunto se han consolidado en el concepto de calidad basada en el diseño (*QbD, Quality by Design*). QbD se propuso inicialmente por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2004 [3], como parte de las iniciativas de aseguramiento de la calidad orientadas a construir la calidad de los productos desde el momento en el que estos son desarrollados y sus procesos de manufactura son establecidos. Así, este punto de vista aporta un avance significativo a la práctica habitual de eva-

luar la calidad durante el proceso de fabricación o en el producto final (*QbT, Quality by Testing*), permitiendo argumentar con evidencia y análisis las decisiones acerca de qué parámetros de producto y proceso deben ser controlados [2, 4, 5].

Teniendo en cuenta el aporte que significa su implementación, en términos del cumplimiento de exigencias como validación de procesos productivos, el enfoque de QbD forma parte integral de guías tales como las ICH Q8, “Desarrollo de productos farmacéuticos” [6], ICH Q9, “Gestión del riesgo en calidad” [7] e ICH Q10, “Sistema de calidad farmacéutico” [8], donde la calidad del producto es incorporada en cada una de las etapas del ciclo de vida del producto, tal como se demuestra en el conjunto de guías sobre PQLI (*product quality lifecycle implementation*) promulgadas por la International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) [9]. Así, tanto los productos como los procesos son diseñados a partir de la aplicación de técnicas de gestión del riesgo, orientadas a garantizar el cumplimiento de las necesidades de los pacientes, los requerimientos regulatorios y las expectativas de la empresa [10].

Todos los planteamientos de QbD buscan fundamentalmente el diseño de productos y procesos robustos; es decir, insensibles tanto a factores externos difíciles de controlar como a la variación transmitida por factores asociados a la formulación o a las condiciones de procesamiento [2]. Como se sintetiza en la figura 1, implementar la calidad basada en el diseño, requiere definir adecuadamente el producto y los objetivos de calidad que se perseguirán en su diseño, lo que en conjunto se ha denominado el ‘perfil para el producto objetivo’ (*TPP, target product profile*). Igualmente, es necesario disponer de un adecuado conocimiento de los conceptos teóricos y los aspectos prácticos asociados al tipo de producto, en donde la experiencia de quien desarrolla el producto es determinante. Esto servirá de base para identificar los atributos críticos de calidad del producto (*CQA, critical quality attribute*), los atributos críticos de los materiales de partida (*CMA, critical material attribute*) y los parámetros críticos de control del proceso (*CPP, critical process parameter*), para efectuar los análisis de riesgo de producto y proceso y para planear el conjunto de actividades de desarrollo de productos que se consideren pertinentes. Sobre esta base se estandariza el proceso productivo, en donde se estiman los espacios de diseño (*DS, design space*) para los diferentes parámetros críticos del proceso, entendidos estos como los criterios de aceptación de las variables de entrada de cualquier operación unitaria y que aseguran el mismo resultado en las salidas. Igualmente, en la estandarización del proceso se definen las estrategias de control [7].

Los principios de QbD no son solo aplicables en las etapas de investigación y desarrollo en la industria, tal como ha sido reportado por Charoo y col. [10] en el desarrollo de tabletas dispersables, Wolff [11] en la optimización del proceso para la manufactura de sistemas transdermales de liberación de fármacos, Lourenco y col. [12] en el estudio de

la granulación por lecho fluidizado, Ring y col. [13] en el estudio de la etapa de granulación involucrada en la preparación de un producto de liberación modificada, Xu y col. [14, 15] en el desarrollo de liposomas o por McCurdy y col. [16], quienes aplicaron la metodología QbD al desarrollo de un ingrediente activo. También pueden ser incorporados en las prácticas de mejoramiento continuo de una organización, lo que permite una nueva visión hacia la actividad productiva y el rediseño de productos y procesos [4]. En este sentido, el objetivo del presente trabajo es ilustrar la aplicación del enfoque de QbD, en el rediseño de una formulación y como consecuencia de su proceso de elaboración, con el fin de proveer a los lectores una aproximación para el trabajo en la práctica de algunos de los nuevos conceptos que se han integrado durante los últimos años a las prácticas de aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica.

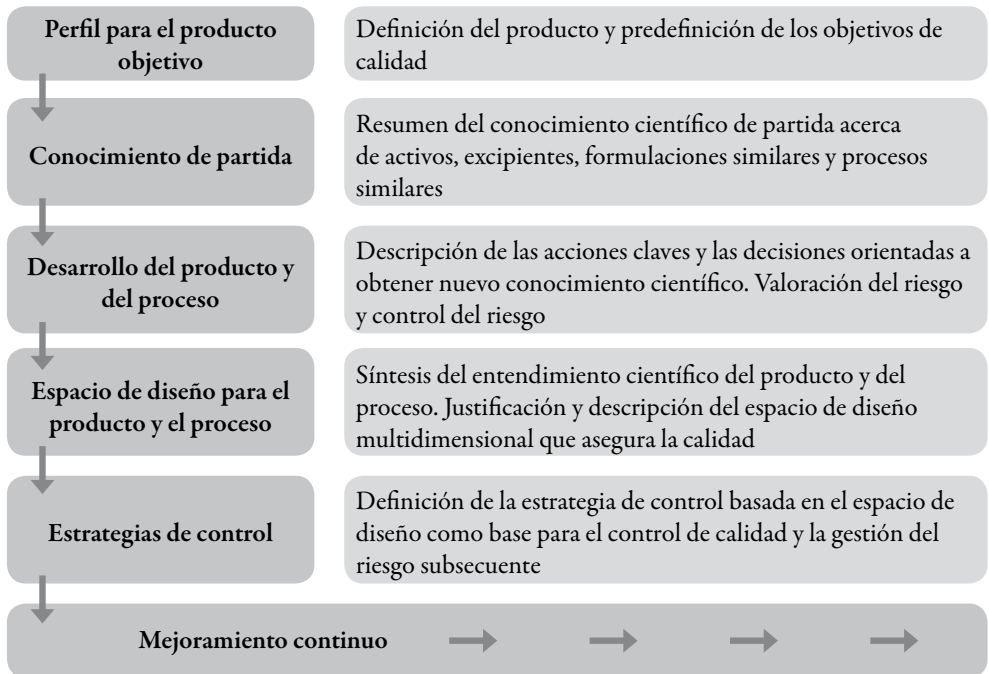


Figura 1. Metodología de calidad basada en el diseño QbD para el desarrollo de productos.

METODOLOGÍA

Como punto de partida para este trabajo, se realizó la revisión de producto, en la que se compilaron la experiencia y las expectativas del laboratorio respecto a la fabricación de

tabletas masticables, producto seleccionado como caso de estudio. Dicha información sirvió de base para adquirir elementos de juicio que sustentaran las decisiones a tomar para el rediseño del producto y su proceso productivo.

Teniendo en cuenta los aspectos metodológicos que respaldan el concepto de QbD, en primer lugar se definió el perfil del producto, se establecieron sus atributos de calidad y se identificaron los atributos críticos de calidad. A continuación se determinó la importancia relativa de los factores del producto y del proceso tradicionalmente empleado y que resultaban críticos para el cumplimiento de los atributos de calidad. Para ello se utilizó la matriz de análisis de riesgos y mitigación (*RAMM, risk analysis and mitigation matrix*).

Los resultados obtenidos hasta ese momento direccionaron las actividades de reformulación y los ensayos se efectuaron tanto en el laboratorio como a escala piloto. Una vez obtenida la nueva formulación y una aproximación a su proceso de fabricación, nuevamente se evaluó la criticidad de los componentes y de las etapas de producción en el cumplimiento de los atributos de calidad. De acuerdo con los resultados, para las etapas de menor criticidad se propusieron las estrategias de control para que estas permitieran su adecuada ejecución. Además, para las etapas consideradas críticas, se llevó a cabo el análisis de riesgos utilizando la matriz de análisis de fallas y efectos (*FMEA, failure mode and effect analysis*). Esto facilitó el análisis en detalle de los factores que podrían incidir en la calidad del producto, diseñar estrategias de mitigación de los riesgos y avanzar en su estandarización. Como ejemplo, en el presente artículo se ilustra la estandarización de las etapas de aglutinación, granulación, regranulación, mezclado final y compresión, utilizando un diseño de experimentos fraccionado.

Las herramientas empleadas en el presente estudio se seleccionaron teniendo en cuenta las características particulares de la empresa en la que se realizó este proyecto, con el fin de buscar su incorporación natural dentro de las prácticas habituales de desarrollo de productos, de fabricación o de aseguramiento de la calidad. Igualmente, los análisis y las decisiones tomadas a lo largo del presente caso de estudio, responden a la situación específica de la empresa, a su tecnología, a la experiencia con su personal y a sus prácticas de trabajo. Es posible que las decisiones sean diferentes en cualquier otro contexto. Además, este estudio no pretende profundizar en los aspectos tecnológicos propios de la fabricación de tabletas masticables, lo que se puede consultar en la literatura especializada. Es nuestro objetivo ilustrar la aplicación de la metodología QbD en una situación particular asociada a las prácticas de mejoramiento continuo de un laboratorio farmacéutico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Implementar QbD para la reformulación de un producto farmacéutico, hace imperativo el adecuado conocimiento del producto mismo y de su proceso de fabricación. Entre otros, es necesario disponer de información acerca de la variabilidad en la calidad de las materias primas, de los problemas más recurrentes que conducen a retrabajos, del historial de quejas y reclamos y del comportamiento de los estudios de estabilidad. Esto, que usualmente es conocido como ‘revisión de producto’ [17], permite adquirir criterio basado en la experiencia, el que será de utilidad para la elaboración de estrategias racionales para el rediseño del producto y del proceso.

En el presente estudio, dicha información se revisó para la producción y comercialización del producto durante el 2011. Aunque no se encontraron desviaciones significativas al procedimiento de fabricación y todos los lotes de producto cumplieron las especificaciones de calidad establecidas, sí se evidenciaron oportunidades de mejoramiento tales como el ajuste de especificaciones a valores que reflejen el verdadero comportamiento del proceso. Por ejemplo, el valor actual de la especificación del producto en proceso indica un máximo de 6% para la humedad del granulado. Sin embargo, el valor histórico no supera el 1,5%. Igualmente, se permite una dureza final de las tabletas entre 6 kgf y 15 kgf y los valores históricos son siempre superiores a 10 kgf.

Además, a pesar de que el tiempo de proceso es una variable que tiene poca incidencia en la calidad de los productos, es de gran relevancia, desde el punto de vista de la oportunidad de mercado, lo que puede reflejarse en rentabilidad para la empresa y, como consecuencia, en el interés que pueda tener el laboratorio para continuar su manufactura. De acuerdo con los registros de producción, el tiempo total requerido para la fabricación del producto es de 30 h. Un análisis fundamentado en la experiencia de producción, sugiere que la composición de la formulación y la secuencia de actividades involucradas en su fabricación podrían ser las causas principales de ese elevado tiempo de producción (figura 2). Por ejemplo, ensayos preliminares demuestran que existe un exceso de aglutinante, lo que demora la etapa de secado y algunas etapas de proceso resultan ilógicas. Igualmente, el peso de las tabletas es elevado comparativamente con productos similares existentes en el mercado. En adición y no menos importante, los pacientes expresan por intermedio de los representantes del departamento comercial, que se debe mejorar el sabor del producto, puesto que la sensación residual es “rara”. Asimismo, consideran que el tamaño de la tableta es “un poco grande”.

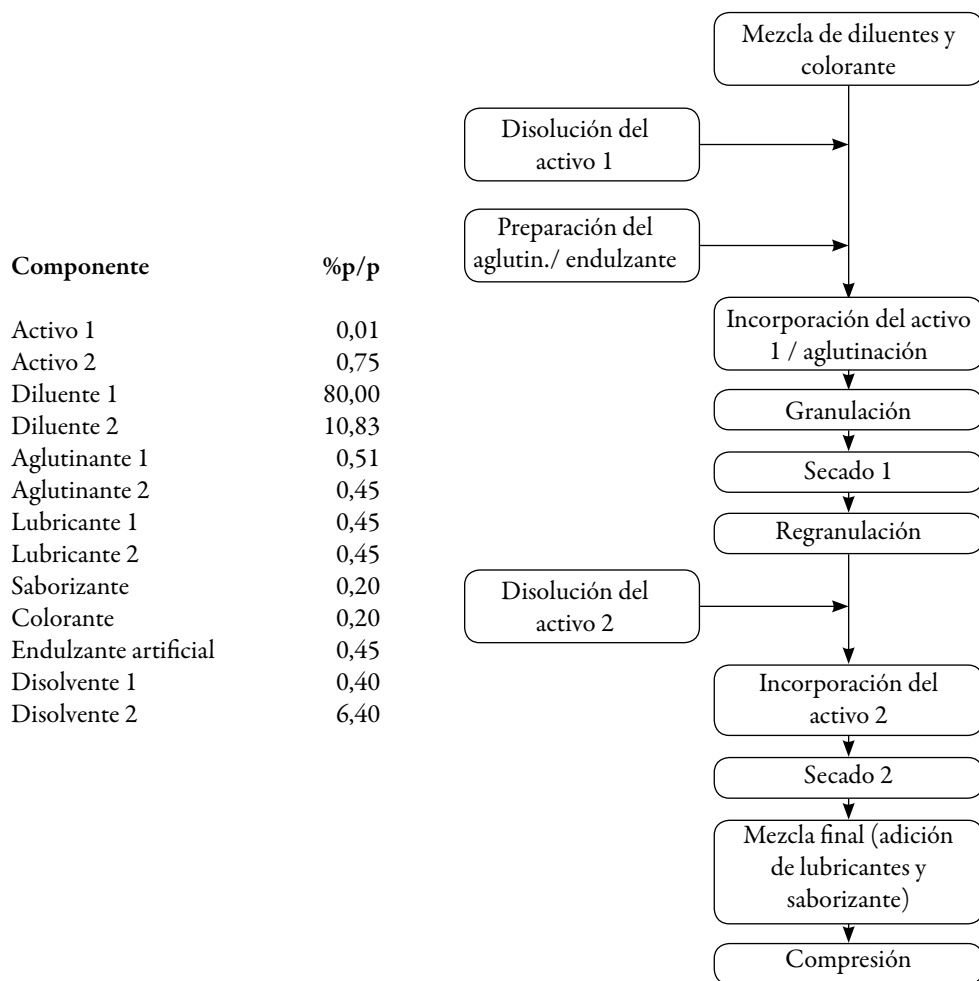


Figura 2. Composición cualicuantitativa y etapas de fabricación del producto tabletas masticables.

Aplicación de QbD para la reformulación del producto

De acuerdo con lo anterior, es pertinente el rediseño de la formulación y del proceso productivo de las tabletas. Para tal fin, teniendo en cuenta los principios de QbD, inicialmente se definieron el perfil del producto, los atributos de calidad y los atributos críticos de calidad.

Perfil del producto objetivo

Involucra todos los objetivos de seguridad y eficacia que se deben lograr con las actividades de desarrollo a fin de obtener productos orientados hacia los pacientes [10].

Igualmente, se pueden incorporar los objetivos de desarrollo relacionados con los requerimientos particulares de la empresa, asociados a los costos de fabricación, la innovación, etc. Según lo anterior, en el presente estudio, el producto que se pretende rediseñar corresponde a las tabletas masticables que contienen los ingredientes activos requeridos, de tamaño, forma y peso adecuados para mantener en la cavidad oral, fáciles de masticar y con propiedades organolépticas agradables. El tiempo total invertido en su fabricación debe ser inferior a 30 h, procurando un flujo lógico de operaciones.

Definición de los atributos de calidad

Como se observa, el perfil del producto busca satisfacer las sugerencias que son claves para el éxito del producto desde el punto de vista de los clientes y de la empresa misma. No obstante, dichas sugerencias, entendidas como objetivos a satisfacer con el rediseño del producto y del proceso, deben ser interpretadas en términos técnicos. La tabla 1 presenta los atributos de calidad asociados al perfil del producto y la definición cuantitativa de los objetivos que hay que alcanzar. Dicha definición de objetivos se ha denominado ‘perfil de calidad para el producto objetivo’ (*TPQP, target product quality profile*) en el lenguaje de QbD.

Tabla 1. Definición de los atributos de calidad asociados al perfil del producto.

Atributos de calidad	Objetivos de calidad		Criticidad
	Perfil del producto objetivo	Objetivo de calidad cuantitativo	
Forma de dosificación	Tableta masticable		Eficacia en la administración de los principios activos
Potencia	Activo 1 Activo 2	Identificación (positiva) Valoración ($\pm 10\%$) Uniformidad de contenido (cumple)	Eficacia en la actividad farmacológica de los principios activos
Sabor y olor	Palatable, no sabor residual desagradable		Aceptación por parte del paciente
Tamaño	Dimensiones adecuadas a la cavidad oral	Diámetro: 19 mm Altura: 5,5 mm	Comodidad del paciente al momento de masticar la tableta

Tabla 1. Definición de los atributos de calidad asociados al perfil del producto (continuación).

Atributos de calidad	Objetivos de calidad		Criticidad
	Perfil del producto objetivo	Objetivo de calidad cuantitativo	
Requerimientos técnicos según el tipo de forma farmacéutica	Dureza Friabilidad Desintegración	10 – 14 kgf < 1% < 30 min	Permite el cumplimiento de especificaciones técnicas asociadas al tipo de forma farmacéutica
Estabilidad	Tiempo de vida útil adecuado para la comercialización	36 meses	Garantía de la calidad del producto en el tiempo
Tiempos de proceso	Reducción en tiempos de fabricación	El tiempo del proceso no debe ser superior a 30 h	Impacta los costos directos de producción
Secuencias de operación lógicas	Facilidad de operación	Las etapas del proceso deben ser en sentido lógico y consecutivo	Impacta los costos directos de producción y las estrategias para el aseguramiento de la calidad

Definición de los atributos críticos de calidad

Los atributos de calidad constituyen el eje para direccionar las actividades de reformulación del producto y su proceso productivo. Sin embargo, uno de los aportes de QbD consiste en reconocer que existen algunos atributos de calidad que determinan, más que otros, la satisfacción de los requerimientos de los pacientes y de la empresa. A dichos atributos se les denomina ‘atributos críticos de calidad’ [2]. A modo de ilustración, en el caso particular de las tabletas masticables, podrían compararse el sabor respecto a la friabilidad. Teniendo en cuenta el historial de fabricación y de comercialización del producto, indudablemente el sabor representa una mayor criticidad, puesto que los pacientes determinan su aceptación. Por el contrario, la friabilidad, aunque es un indicativo de la resistencia mecánica de la tableta, históricamente siempre se ha cumplido la especificación y en caso de que no lo hiciese, excepto si supera los límites perceptibles, no será un factor de rechazo del producto por el paciente debido a que no dispone de elementos de juicio para emitir un concepto al respecto.

La tabla 2 presenta los resultados consensuados por un grupo de expertos del laboratorio, integrado por profesionales de las áreas de producción, desarrollo de productos,

aseguramiento de calidad y control de calidad. A cada atributo de calidad se le asignó una puntuación de uno, tres o nueve, teniendo en cuenta el análisis previamente realizado acerca de la importancia de cada uno de ellos y, fundamentalmente, su incidencia en el desempeño del producto, su aceptabilidad por los pacientes y la satisfacción de las expectativas de la empresa. La puntuación de uno significa bajo impacto, se asignó tres a factores que tienen moderado impacto y nueve, se otorgó a aquellos factores que se perciben como de elevado impacto. Atendiendo a las recomendaciones de Brindle y col. [18] y a nuestra propia experiencia, no son convenientes las escalas de puntuación detalladas, ya que es frecuente la dificultad para decidir la asignación, por ejemplo, de un tres o un cuatro, especialmente cuando no se dispone de una definición cuantitativa para cada una de las posibilidades de calificación. En este mismo orden de ideas, no se utiliza un valor de cinco para calificar el impacto moderado, a fin de facilitar la identificación de aquellos factores que realmente resultan claves para el cumplimiento de los atributos críticos de calidad del producto.

Como se observa en nuestro caso de estudio, se otorgaron los mayores puntajes a las propiedades organolépticas sabor y olor, a la potencia, a la uniformidad de contenido y al tiempo de producción. Para efectos didácticos, se empleó una escala de grises que facilita la identificación de la criticidad de cada atributo de calidad.

Reformulación del producto y del proceso de fabricación

Para realizar la propuesta de modificaciones tanto a la formulación del producto como a su proceso productivo, se identificó el impacto que tienen los componentes de la formulación y las operaciones unitarias, sobre los atributos de calidad. Si bien todos los componentes de una formulación para un producto farmacéutico y todas las etapas involucradas en su fabricación tienen el mismo nivel de importancia en su calidad, algunos de ellos resultan determinantes. Por tal razón, la metodología QbD requiere su identificación y el grado de detalle con el que se realice, depende de la conveniencia en desglosar cada análisis en particular. Con este propósito se ha empleado la matriz de análisis de riesgo RAMM propuesta por Brindle y col. [18]. En la parte superior de la tabla 3, se han listado de forma horizontal los atributos de calidad con su ponderación de criticidad y en la parte izquierda, se relacionan cada una de las entradas al proceso tales como las materias primas y las etapas que integran el proceso de manufactura. Nuevamente se ha utilizado una escala de valoración de uno, tres y nueve, dependiendo del impacto de cada componente de la formulación y de cada etapa de fabricación en la satisfacción de los atributos de calidad (tabla 3). No se ha hecho un análisis detallado de las subetapas teniendo en cuenta que nuestra estrategia de trabajo contempla la realización de análisis de riesgos como una actividad posterior y dicho análisis considera los pormenores del proceso. La importancia relativa de cada componente o etapa de

Tabla 2. Atributos críticos de calidad para el producto tabletas masticables.

Atributos de calidad	Peso	Díámetro	Altura	Color	Sabor	Olor	Potencia	Dureza	Friabilidad	Desintegración	Uniformidad de contenido	Tiempo de fabricación	Secuencia lógica de operaciones
Criticidad	3	3	3	3	9	9	9	1	1	1	9	9	3

Tabla 3. Matriz para determinar la criticidad del impacto sobre los atributos de calidad, de los componentes de la formulación del producto y de las etapas requeridas para su fabricación.

Atributos de calidad	Peso	Díámetro	Altura	Color	Sabor	Olor	Potencia	Dureza	Friabilidad	Desintegración	Uniformidad de contenido	Tiempo de fabricación	Secuencia lógica de operaciones	Criticidad del impacto
Criticidad	3	3	3	3	9	9	9	1	1	1	9	9	3	
Impacto de los componentes de la formulación														
Activos	1	1	1	1	3	1	9	1	1	1	1	NA	NA	141
Diluentes	3	1	3	1	1	1	1	1	1	3	1	NA	NA	65
Aglutinantes	1	1	1	3	3	1	1	3	3	9	1	NA	NA	87
Lubricantes	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	1	NA	NA	57
Saborizante	1	1	1	3	9	3	1	1	1	1	1	NA	NA	147
Colorante	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	NA	NA	57
Endulzante artificial	1	1	1	1	9	1	1	1	1	1	1	NA	NA	123
Disolventes	1	1	1	1	1	1	3	1	1	3	3	NA	NA	87
Impacto de las etapas de fabricación														
Mezcla diluentes/color	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	69
Preparación aglutinante	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	87
Disolución activo 1	1	1	1	1	1	1	9	1	1	1	9	1	3	213
Aglut./Incorp. activo 1	1	1	1	1	3	1	9	1	1	1	9	1	1	225
Granulación	3	1	3	1	1	1	1	3	3	3	3	1	1	99
Secado 1	1	1	1	1	1	1	1	9	9	1	9	3	1	169
Regranulación	3	1	3	1	1	1	1	3	3	3	3	1	1	99
Disolución activo 2	1	1	1	1	1	1	9	1	1	1	9	1	3	213
Incorp. Activo 2	1	1	1	1	3	1	9	1	1	1	9	3	9	267
Secado 2	1	1	1	1	1	1	9	9	9	1	9	9	9	319
Mezcla final	3	1	1	1	9	9	1	9	3	1	1	1	1	223
Compresión	9	1	9	1	1	1	3	9	3	1	3	1	1	157

*NA: No aplica.

fabricación (también llamada ‘criticidad del impacto’), corresponde a la sumatoria del producto entre su impacto en el cumplimiento de los atributos de calidad y el valor de criticidad que previamente se asignó a cada atributo de calidad. Los criterios para asignar el valor de impacto dependen de las condiciones particulares del laboratorio y aunque están fundamentados en conocimiento teórico, dependen en gran medida de la experiencia. Arbitrariamente se estableció que aquellos valores de criticidad del impacto superiores a 200 se considerarían de alto impacto; valores entre 100 y 200, de mediano impacto y aquellos inferiores a 100, de bajo impacto. Así, para el caso de las tabletas masticables, objeto del presente estudio, los principios activos representan un elevado impacto y los aglutinantes, el saborizante y el endulzante artificial, mediano impacto. Respecto a las etapas de fabricación, es claro que la disolución e incorporación de los activos, las etapas de secado y la mezcla final son determinantes para el cumplimiento de los atributos críticos.

Una vez analizado el impacto de la composición del producto y del proceso de fabricación, se efectuaron ensayos experimentales en el laboratorio y a escala piloto, enfocados estos a incorporar materias primas que cumplieran la funcionalidad requerida y que permitieran el rediseño del método de preparación, a fin de lograr un flujo lógico de las operaciones. En síntesis, se consideró el cambio de uno de los activos. Aunque esta modificación exige en Colombia el trámite de un nuevo registro sanitario, permite modernizar la fórmula, ya que en el mercado se encuentran disponibles moléculas de mejor desempeño farmacológico. Igualmente, esta nueva molécula facilita la adición simultánea con el otro principio activo, debido a que tienen una solubilidad similar. Para mejorar las propiedades organolépticas, el sabor se reforzó con una esencia, combinando las dos condiciones fisiológicas en la sensación gustativa al momento de consumir un producto: el estímulo de las papilas gustativas y de las células olfativas. Asimismo, se seleccionó un endulzante artificial que le aporta al producto una dulzura suave sin el sabor residual metálico característico del endulzante artificial de la fórmula original. Además, la naturaleza de las nuevas materias primas facilitó la disminución de la concentración del agente aglutinante empleado. La formulación resultante se presenta en la figura 3 y permitió reducir el número de etapas simplificando el proceso de fabricación. Como consecuencia, también se logró una reducción en los tiempos de proceso al menos en 8 h, se eliminaron los contraflujos característicos del proceso inicial y teniendo en cuenta que el peso de la tableta disminuyó, con el mismo tamaño de lote trabajado hasta ahora, se logra un mayor rendimiento (40%, aproximadamente 60.000 tabletas).

En la tabla 4 se presentan los niveles de criticidad de los componentes de la formulación y de las etapas de fabricación una vez efectuado el rediseño. Como se observa, el impacto de los activos, de los excipientes y de las operaciones unitarias cambió signi-

ficativamente. Es más, ninguno de los factores de producto o de proceso alcanzaron puntuaciones superiores al umbral de 200, que se había definido inicialmente como de elevada criticidad. De acuerdo con esto, en términos generales debe darse especial atención a los componentes activos, pues de ellos depende la potencia del producto, y respecto al proceso, las etapas de aglutinación e incorporación de los activos, el secado, la mezcla final y la compresión resultan ser las más relevantes.

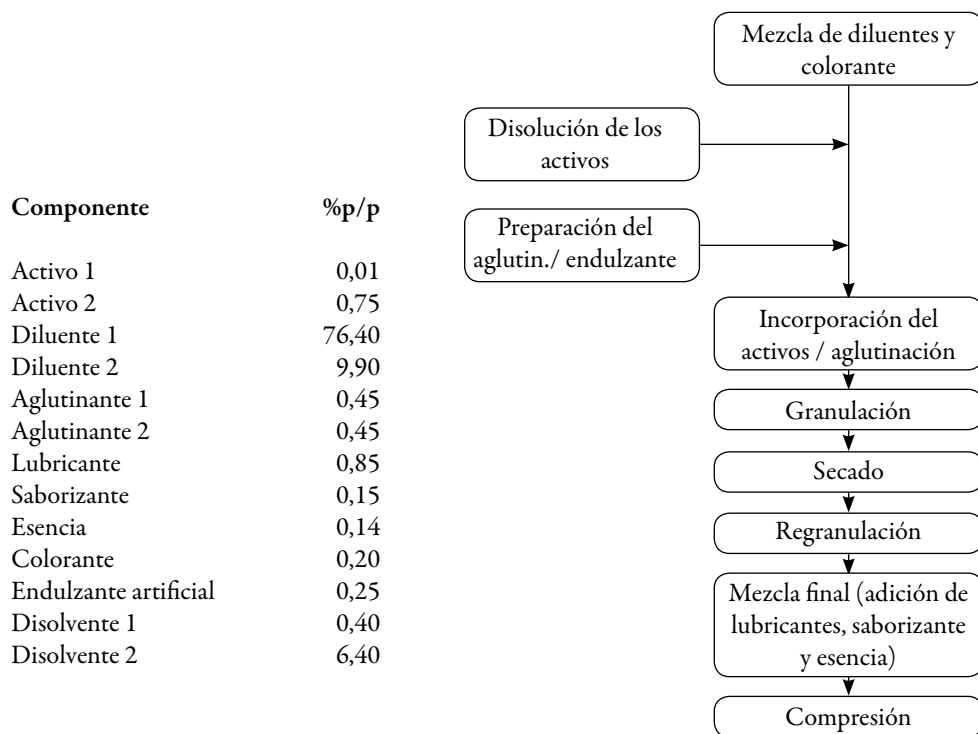


Figura 3. Composición cualicuantitativa y etapas de fabricación del producto tabletas masticables rediseñado.

Aunque los niveles de criticidad obtenidos son calificados como de mediano nivel, según la escala definida inicialmente en este trabajo, es conveniente disminuirlos hasta lograr una calificación correspondiente a baja criticidad. Con este propósito, se procedió al diseño de estrategias de mitigación del riesgo de que esos factores impacten la calidad del producto en la rutina de producción.

Es así como, desde el punto de vista de las materias primas utilizadas, es de esperarse que tales estrategias incluyan la atención especial al cumplimiento de las especificaciones de

Tabla 4. Matriz para determinar la criticidad del impacto sobre los atributos de calidad, de los componentes de la formulación del producto reformulado y de las etapas requeridas para su fabricación.

Atributos de calidad	Peso	Diámetro	Altura	Color	Sabor	Olor	Potencia	Dureza	Friabilidad	Desintegración	Uniformidad de contenido	Tiempo de fabricación	Secuencia lógica de operaciones		Criticidad del impacto
Impacto de los componentes de la formulación															
Criticidad	3	3	3	3	9	9	9	9	1	1	9	9	3		
Activos	1	1	1	1	3	1	9	1	1	1	1	NA	NA	NA	141
Diluentes	3	1	3	1	1	1	1	1	1	3	1	NA	NA	NA	65
Aglutinantes	1	1	1	3	3	1	1	3	3	3	1	NA	NA	NA	81
Lubrificante	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	1	NA	NA	NA	57
SabORIZANTE	1	1	1	3	3	1	1	1	1	1	1	NA	NA	NA	75
Esencia	1	1	1	3	3	1	1	1	1	1	1	NA	NA	NA	75
Colorante	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	NA	NA	NA	57
Endulzante artificial	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	NA	NA	NA	69
Disolventes	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	3	NA	NA	NA	87
Impacto de las etapas de fabricación															
Mezcla de diluente/color	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	69
Preparación aglutinante	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	87
Disolución activos	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	3	1	1	3	105
Aglut./Incorp. activos	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	3	1	1	1	99
Granulación	3	1	3	1	1	1	1	3	3	3	3	1	1	1	99
Secado	1	1	1	3	1	1	1	9	9	1	9	3	1	1	175
Regranulación	3	1	3	1	1	1	1	3	3	3	3	1	1	1	99
Mezcla final	3	1	1	1	9	1	1	9	3	1	1	1	1	1	151
Compresión	9	1	9	1	1	1	3	9	3	1	3	1	1	1	157

*NA: No aplica.

calidad de los ingredientes activos, especialmente su potencia. Es decir, la potencia es el atributo crítico del material. Respecto al procedimiento de fabricación, las estrategias de mitigación se identificaron a partir del análisis de riesgos de las etapas calificadas como de mediana criticidad, utilizando una matriz FMEA. Dicha matriz realiza un análisis más detallado de cada etapa a partir de la respuesta a la pregunta “¿qué puede salir mal?”. De acuerdo con la respuesta a esta pregunta, se estima la severidad de las consecuencias que se tendrían, la probabilidad de que ocurra en las condiciones normales de operación de la planta y la eficacia de las estrategias establecidas para detectar a tiempo aquello que podría salir mal [19, 20]. A título de ejemplo, la tabla 5 presenta el análisis de riesgos realizado para la etapa de mezcla final.

Una vez más se utilizó la escala de uno, tres y nueve para calificar la severidad de la consecuencia y la ocurrencia de la falla, según estas fuesen bajas, medias o elevadas, respectivamente. Para detectar la falla o sus consecuencias, se empleó la escala inversa, asignando la calificación de nueve cuando no se contaba con medidas para controlar la falla o las existentes no eran muy efectivas, y la calificación de uno cuando las estrategias de control disponibles resultaban ser muy efectivas. Como umbrales para determinar la criticidad del riesgo según el número de prioridad de riesgo (NPR), se eligió arbitrariamente un NPR mayor a 200 para calificarlo como riesgo elevado o grave, que requería acciones correctivas inmediatas, NPR entre 100 y 200 para considerar el riesgo como de gravedad media y para los cuales se debía prestar atención y diseñar acciones correctivas que se debían ejecutar en tiempo mediano, y NPR menor a 100 se consideró un riesgo bajo, aceptable, cuyas estrategias de control no deberían ser descuidadas y formarían parte de los programas de mantenimiento de las buenas prácticas de manufactura.

Cuando se aplica de forma correcta, el análisis de riesgos permite conocer los diferentes factores que determinan la calidad de un producto en un contexto específico (*i. e.*, en una empresa en particular). Aunque el conocimiento teórico es un buen referente, el verdadero análisis de riesgos es el que aúna la experiencia de la empresa y permite repensar y cuestionar las prácticas de producción que se han empleado hasta ahora y proponer acciones coherentes con las situaciones particulares de aseguramiento de la calidad de los productos [21, 22, 23, 24].

De acuerdo con lo anterior, para el caso de la etapa de mezcla final, era necesario de forma inmediata llevar a cabo actividades de entrenamiento en las que se concientice al operario de la importancia de cumplir el tiempo de mezclado definido en el protocolo de fabricación. En dicha actividad, debe explicársele a partir de la evidencia en los históricos de fabricación, el impacto que podría tener dicha condición de operación, también llamada ‘parámetro crítico de proceso’, sobre el adecuado desarrollo de las etapas subsecuentes de fabricación (compresión) y en la calidad del producto final.

Tabla 5. Análisis de riesgos para el proceso rediseñado para la fabricación del producto tabletas masticables – Etapa de mezcla final.

¿Qué puede salir mal?	Causas		Estrategias de control actuales		NPR (O*SD)	¿Es aceptable el riesgo?	Acciones de mitigación
	O	D	O	D			
Adicionar las materias primas sin tamización	9	Descuido del operario	1	Seguir los pasos establecidos en el instructivo	3	Sí	Refuerzos en la capacitación del operario
		Tamiz no disponible al momento requerido	1	Alisamiento previo de los utensilios requeridos para el proceso	1	Sí	Solicitar reposición de utensilio si el existente está dañado
Velocidad de mezclado superior o inferior	9	Descuido del operario	1	Seguir los pasos establecidos en el instructivo	3	No	Concientizar al operario sobre la importancia del cumplimiento de tiempo de mezclado
		Mal funcionamiento del equipo	1	Visual o por inspección al momento de ponerlo en funcionamiento	1	Sí	Aplicar el procedimiento manejo de anomalías y reportarlo a mantenimiento para su reparación
Tiempo superior o inferior de mezclado	9	Descuido del operario	9	Registro de la hora inicio y hora termina	3	No	Concientizar al operario sobre la importancia del cumplimiento del tiempo de mezclado
		Mal funcionamiento del equipo	1	Verificación de funcionamiento al inicio del proceso	1	Sí	Aplicar el procedimiento manejo de anomalías y reportarlo a mantenimiento para su reparación
Suspensión del fluido eléctrico	3	Por daño de la empresa proveedora del servicio	1	Situación incontrolable no se cuenta con planta eléctrica	9	Sí	Aplicar el procedimiento manejo de anomalías
		Por daño interno de la compañía en la red eléctrica	1	Situación incontrolable no se cuenta con planta eléctrica	9	Sí	Aplicar el procedimiento manejo de anomalías

*S: Severidad de la falla; O: Ocurrencia de la causa; D: Detectabilidad de la falla.

Igualmente, el nivel de riesgo encontrado hace necesario dar instrucciones al supervisor de planta acerca del requerimiento de vigilar el cumplimiento del protocolo de fabricación, específicamente en ese punto. Además, las medidas que requieren acciones en el mediano plazo incluyen el programa de capacitación y motivación del personal, acerca de los aspectos propios de su trabajo en planta y el diseño de estrategias asociadas al mantenimiento. Igualmente, la empresa no puede descuidar la capacitación de los encargados de producción en el manejo de imprevistos en planta.

Asimismo, el análisis de riesgos efectuado para las otras etapas del proceso de fabricación evidencia la necesidad de definir condiciones de operación. Para tal fin se elaboró un plan de experimentación basado en un diseño factorial, el que, para el caso del presente estudio, buscó estandarizar algunas de las condiciones identificadas como críticas en las etapas de aglutinación, granulación, regranulación, mezcla final y compresión. Así, se eligieron cuatro variables de estudio (factores): la cantidad de agua empleada para la aglutinación, el tiempo de mezcla, la relación de mallas (granulación/regranulación) y la velocidad de compresión. Teniendo en cuenta la experiencia de producción y los ensayos desarrollados para definir la nueva formulación y el nuevo proceso, se definieron los niveles a los que cada una de dichas variables serían ensayadas (tabla 6). Los ensayos a escala piloto se planearon utilizando un diseño experimental reducido (tabla 7) y se elaboraron 2,5 kg de producto siguiendo el protocolo de fabricación rediseñado. El orden de realización de los ensayos se estableció aleatoriamente. Como variables respuesta se eligieron las densidades aparente y apisonada del gránulo, la fluidez del gránulo expresada como ángulo de reposo, el tamaño de gránulo determinado por tamización clasificándolo en gruesos (retenido en malla No. 20), medios (retenido en mallas No. 40 y No. 60) y finos (aquellos que pasaron la malla No. 60) y la uniformidad del peso de las tabletas, ya que permitían conocer el comportamiento de los granulados y de las tabletas obtenidas. En realidad, la variable más importante, desde el punto de vista de la calidad del producto, es la uniformidad de peso de las tabletas. Sin embargo, se consideraron los ensayos de caracterización del granulado, debido a que a partir de ellos sería posible explicar los comportamientos de variación de peso. De esta forma se logra un mejor entendimiento del proceso, tal como lo proponen Hamad y col. [25], en sus investigaciones acerca de la influencia del comportamiento de los materiales sobre las propiedades finales de la tableta.

En el presente estudio, se hicieron los ensayos de caracterización farmacotécnica siguiendo los procedimientos estandarizados en nuestros laboratorios [26], garantizando las condiciones de repetibilidad (seis réplicas). La determinación de la uniformidad de peso de las tabletas se realizó mediante el muestreo durante la compresión, de diez tabletas cada 15 minutos, obteniendo un total de 120 determinaciones independientes.

Tabla 6. Variables de estudio para optimizar el proceso de fabricación de tabletas masticables.

Factores	Dominio experimental	
	Nivel (-)	Nivel (+)
A: Agua para aglutinación	38 ml	48 ml
B: Relación de mallas*	No. 8 / No. 10	No. 10 / No. 12
C: Tiempo de mezcla	15 min	20 min
D: Velocidad de tableteado	24 rpm	28 rpm

*Granulación/regranulación.

Tabla 7. Matriz de diseño experimental reducido para cuatro variables y ocho experimentos.

Ensayo	Variables de ensayo y confusiones						
	BCD	ACD	ABD	ABC	CD	BD	BC
	A	B	C	D	AB	AC	AD
1	-	+	+	-	-	-	+
2	+	+	-	-	+	-	-
3	+	-	+	-	-	-	-
4	-	-	-	-	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+
6	-	-	+	+	+	+	-
7	+	-	-	+	-	+	+
8	-	+	-	+	-	-	-

La tabla 8 presenta los resultados de valor promedio, desviación estándar relativa y rango obtenidos para las variables respuesta en cada ensayo. El efecto de una variable de estudio específica corresponde a la diferencia entre el promedio de las respuestas cuando la variable se encuentra en su nivel positivo y el promedio de las respuestas cuando se trabaja en su nivel negativo (tabla 9). Se consideraron las interacciones entre variables, ya que en algunos casos facilitaron la interpretación de los resultados. Los efectos estimados a partir de los valores promedio para cada variable respuesta permitieron conocer la incidencia de las variables de ensayo (factores) sobre el resultado obtenido, por ejemplo, sobre el valor de densidad aparente del granulado. Para decidir acerca de su significancia, se calculó el error experimental con un nivel de confianza del 95% (error experimental = $1,7 \times$ rango promedio) [27]. Además, los efectos estimados a partir de los valores de desviación estándar relativa, proporcionaron información acerca de la incidencia de cada variable de ensayo (factores) sobre la variación que podría tener cada

Tabla 8. Resultados consolidados para las variables respuesta seleccionadas para la estandarización de las etapas aglutinación, granulación, regranolación, mezcla final y compresión en la fabricación del producto tabletas masticables.

Ensayo	Densidad aparente (g/ml)		Densidad apisonada (g/ml)		Ángulo de reposo (°)		Granulometría (%)						Variación de peso (DER)				
	Promedio	Rango	Promedio	Rango	Promedio	Rango	Gruesos	DER	Rango	Medios	DER	Rango	Finos	DER	Rango		
1	0,525	4,031	0,062	0,046	32,07	2,52	2,30	28,1	25,2	13,7	56,2	22,8	28,6	16,3	3,0	1,1	1,816
2	0,604	4,667	0,069	0,040	30,70	2,20	1,64	35,3	17,4	12,1	48,8	22,8	22,7	15,9	19,0	7,9	3,855
3	0,538	4,565	0,047	0,070	30,14	1,57	1,22	27,9	24,6	13,2	55,9	22,9	28,6	16,2	3,2	1,3	3,009
4	0,543	4,802	0,079	0,064	30,35	1,38	1,22	43,8	31,0	27,1	48,1	30,6	35,6	8,1	15,3	3,0	2,804
5	0,563	1,896	0,027	0,074	30,76	1,64	1,25	23,7	12,5	5,9	61,4	23,3	29,0	14,9	8,7	3,3	2,886
6	0,530	3,144	0,043	0,061	31,11	1,44	1,28	22,5	12,7	5,7	69,5	26,6	39,2	8,1	20,1	4,0	1,804
7	0,574	2,249	0,033	0,041	30,90	1,72	1,68	37,7	5,3	4,0	49,5	24,4	23,9	12,8	10,0	3,1	4,649
8	0,564	2,249	0,002	0,034	32,52	1,72	1,38	16,0	27,0	8,6	69,5	20,7	30,0	14,5	9,1	3,8	4,022

*DER: Desviación estándar relativa

Tabla 9. Efectos para las variables respuesta seleccionadas para la estandarización de las etapas aglutinación, granulación, regranolación, mezcla final y compresión en la fabricación del producto tabletas masticables.

Variables respuesta	Variables de ensayo y confusiones										Error experimental							
	A/BCD	B/ACD	C/ABD	D/ABC	AB/CD	AC/BD	AD/BC											
Densidad aparente granulado	Promedio	0,029	0,017	-0,032	0,005	0,010	-0,005	-0,008										
	DER	-0,212	-0,479	-0,083	-2,132	0,354	-0,855	-0,412										0,077
Densidad apisonada granulado	Promedio	0,021	0,026	-0,020	-0,023	0,001	-0,025	-0,002										
	DER	0,039	-0,789	0,816	-0,144	0,570	0,725	0,236										0,091
Ángulo de reposo granulado	Promedio	-0,885	0,885	-0,094	0,508	-0,679	-0,577	-0,098										
	DER	0,022	0,493	0,038	-0,289	-0,218	-0,457	0,085										2,542
Granulometría granulado	Gruesos	3,58	-7,21	-7,64	-8,80	3,88	5,10	7,91										19,17
	DER	-9,02	2,15	-1,39	-10,16	-2,10	-8,17	-1,93										
	Medios	-6,93	3,21	6,76	10,22	-0,83	-0,48	-7,13										50,50
	DER	-1,84	-3,72	-0,72	-1,02	3,11	3,90	1,99										
	Finos	3,22	4,13	1,02	-1,55	-3,19	-4,76	-0,65										5,88
	DER	-1,66	-2,20	-4,60	1,88	9,48	4,99	-3,58										
Variación de peso tabletas	DER	0,988	0,079	-1,454	0,469	-0,537	-0,140	-0,134										

variable respuesta; es decir, cómo varía la densidad aparente del granulado cuando se trabaja a diferentes condiciones de operación.

Como se observa en la tabla 9, ninguna de las variables de ensayo, es decir, cantidad de agua para la aglutinación, tipo de mallas empleadas para la granulación y la regranulación, tiempo de mezcla y velocidad de compresión, tiene influencia significativa sobre los valores de densidad aparente, densidad apisonada, fluidez y granulometría. No obstante, cuando se realiza la estandarización de los procesos productivos, quizá el impacto que dichas variables tienen sobre la variación de las características del material es más importante que el impacto de las variables de ensayo sobre los valores de tendencia central de las variables respuesta. Teniendo en cuenta que no se dispone de un valor estadístico que permita decidir acerca de su significancia, es pertinente construir los gráficos de efectos correspondientes (figura 4).

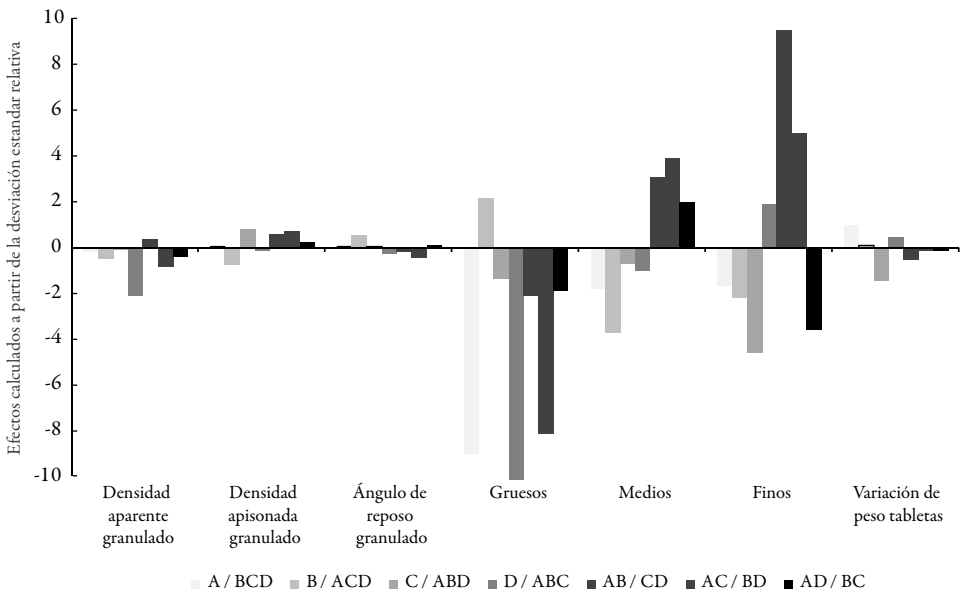


Figura 4. Gráfica de efectos para las variables respuesta seleccionadas para la estandarización de las etapas aglutinación, granulación, regranulación, mezcla final y compresión en la fabricación del producto tabletas masticables.

Como se puede concluir a partir de la figura 4, las variables de ensayo y sus interacciones influyen de forma importante en la distribución granulométrica del material (los efectos presentan los valores más elevados). Sin embargo, dicha variación no afecta en gran medida la variación del peso de las tabletas, lo que podría deberse gracias a un ade-

cuado empaquetamiento del material. Centrando la atención en los resultados correspondientes a la variación del peso de las tabletas, es importante considerar los efectos de la cantidad de agua para aglutinación. A mayor cantidad de agua empleada en la aglutinación, se obtiene una mayor variación del peso de las tabletas. Igualmente, es interesante el comportamiento de la variable de ensayo tiempo de mezcla. En este caso, los menores tiempos de mezcla generan una mayor variación en el peso de las tabletas. El comportamiento de los efectos obtenidos para las otras dos variables principales, sugiere que la velocidad de compresión elevada genera mayor variación en el peso de las tabletas y que la relación de mallas seleccionadas para la granulación y la regranulación, no influye de forma importante en el comportamiento del material en la compresión. El análisis detallado de las interacciones entre variables corrobora estas conclusiones.

Evidentemente, lo ideal en la fabricación de las tabletas masticables es lograr baja variación en su peso. Por ello, las condiciones de trabajo más recomendadas, según el diseño de experimentos, son las siguientes: cantidad de agua empleada para la aglutinación: 38 mL; tiempo de mezcla: 20 min; relación de mallas (granulación/regranulación): No. 10 / No. 12, y velocidad de compresión: 24 rpm. Para corroborar la conveniencia de estas condiciones de trabajo, se preparó un lote piloto a partir del cual se obtuvieron tabletas con un peso promedio de 1.221 mg y una desviación estándar relativa de 2,2%; es un valor bajo si se tienen en cuenta los resultados obtenidos en los ensayos realizados aplicando la matriz de diseño experimental.

Además, la aplicación del diseño de experimentos para la estandarización del proceso de fabricación permite un acercamiento al concepto de espacio de diseño, el que es clave para QbD [15, 16, 28]. Según la ICH Q8, el espacio de diseño se define como la combinación multidimensional y la interacción de las variables de entrada (*e. g.*, atributos de las materias primas), y parámetros del proceso que proveen el aseguramiento de calidad [6]. Aplicado al presente caso de estudio, el espacio de diseño se entiende como la variación que puede permitirse en las condiciones de operación sin que la calidad del producto se vea comprometida. Así, podría afirmarse que la relación de las mallas utilizadas para la granulación y la regranulación, puede modificarse en las dos condiciones que se evaluaron en el diseño experimental, sin que se produzca mayor efecto en la variación del peso de las tabletas. Para el caso del agua que se emplea para aglutinar y del tiempo de mezcla, los resultados del diseño de experimentos advierten que su espacio de diseño es reducido y, por tanto, debe insistirse en el cumplimiento de la condición identificada como la más conveniente, hasta tanto se adelanten estudios dirigidos a conocer las variaciones permitidas.

Una vez definidas las condiciones de operación y las estrategias de control para cada una de las etapas de fabricación del producto, se procedió a estructurar el procedi-

miento maestro para la fabricación del producto. Dicho procedimiento se utilizó para la fabricación de los lotes piloto para el desarrollo de los estudios de estabilidad, que sustentarán la vida útil del producto reformulado y constituye el punto de partida para el escalamiento del proceso hasta el nivel industrial. Es de esperar que en esta última etapa (que no cubre el presente estudio) sea necesario realizar pequeños ajustes a las condiciones de operación o a la formulación cualicuantitativa, propias del cambio de escala. En tales casos, cualquiera de las decisiones que se tome, debe sustentarse en los resultados aquí presentados respecto a la criticidad de los materiales de partida y de las etapas de fabricación, así como en los análisis de riesgo efectuados.

CONCLUSIONES

El presente estudio ilustra la implementación de los principios de la metodología de calidad basada en el diseño a la reformulación de un producto farmacéutico tipo tableta masticable. La importancia de esta herramienta radica, fundamentalmente, en la posibilidad de integrar de forma metódica y armónica, el conocimiento científico y la experiencia práctica para el análisis de una formulación y de un proceso productivo, a fin de identificar los factores que resulten críticos para cumplir las especificaciones de calidad del producto. Sobre esta base, la revisión de producto evidenció que aunque el producto cumplió las especificaciones en el período en estudio, la composición de la formulación presentaba desventajas especialmente desde el punto de vista organoléptico y el diseño del proceso le restaba competitividad y dificultaba la elaboración del producto a escala industrial. Así, con el objetivo de mejorar tanto el producto como el proceso, se adelantaron actividades experimentales apoyadas por el análisis de riesgos y el diseño estadístico experimental. Los resultados finales permitieron lograr una formulación y un proceso productivo que satisface las expectativas de la empresa y facilita el cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se desarrolló dentro del marco del Programa de Maestría en Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Ciencias, Área Curricular de Farmacia, sede Bogotá y de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la sede Palmira, de la Universidad Nacional de Colombia.

REFERENCIAS

1. Food and Drug Administration, Warning letters. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLetterstoPharmaceuticalCompanies/default.htm>, agosto 2013.
2. L.X. Yu, Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control, *Pharm. Res.*, **25**, 781 (2008).
3. Food and Drug Administration, U. S., Department of Health and Human Services, "Pharmaceutical cGMPs for the 21st century. A risk based approach", FDA, Rockville, 2004.
4. R. Díaz, G. Fernández, C. Muzzio, Practical application of quality risk management to the filling process of betamethasone injections, *Pharmaceutical Engineering*, **32**, 4, art. 9 (2011).
5. J. Fraser, G. Kerboul, A holistic approach to pharmaceutical manufacturing: Product lifecycle management support for high yield processes to make safe and effective drugs, *Pharmaceutical Engineering*, **32**, 2, art. 3 (2012).
6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, "Pharmaceutical development Q8(R2). ICH Harmonised tripartite guideline", ICH, Ginebra, 2009.
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, "Quality risk management Q9. ICH Harmonised tripartite guideline", ICH, Ginebra, 2005.
8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, "Pharmaceutical quality system Q10. ICH Harmonised tripartite guideline", ICH, Ginebra, 2007.
9. International Society for Pharmaceutical Engineering, "Product quality lifecycle implementation (PQLI), Part 1: Product realization using Quality by Design (QbD): Concepts and principles", ISPE, Tampa, Florida, 2011.
10. N.A. Charoo, A.A. Shamsheer, A.S. Zidan, Z. Rahman, Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets, *Int. J. Pharm.*, **423**, 167 (2012).

11. H.M. Wolff, Optimal process design for the manufacture of transdermal drug delivery systems, *PSTT*, **3**, 173 (2000).
12. V. Lourenco, D. Lochmann, G. Reich, J.C. Menezes, T. Herdling, J. Schewitz, A quality by design study applied to an industrial pharmaceutical fluid bed granulation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **81**, 438 (2012).
13. D.T. Ring, J.C.O. Oliveira, A. Crean, Evaluation of the influence of granulation processing parameters on the granule properties and dissolution characteristics of a modified release drug, *Adv. Powder Technol.*, **22**, 245 (2011).
14. X. Xu, M.A. Khan, D.J. Burgess, A Quality by Design (QbD) case study on liposomes containing hydrophilic API: I. Formulation, processing design and risk assessment, *Int. J. Pharm.*, **419**, 52 (2011).
15. X. Xu, M.A. Khan, D.J. Burgess, A Quality by Design (QbD) case study on liposomes containing hydrophilic API: II. Screening of critical variables, and establishment of design space at laboratory scale, *Int. J. Pharm.*, **423**, 543 (2012).
16. V. McCurdy, M.T. Ende, F.R. Busch, J. Mustakis, P. Rose, M.R. Berry, Quality by Design using and integrated active pharmaceutical ingredient – drug product approach to development, *Pharmaceutical Engineering*, **30**, 4, art. 1 (2010).
17. World Health Organization, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, “WHO good manufacturing practices: Main principles for pharmaceutical products”, Forty-fifth report, Technical Report Series No. 961, Annex 3, WHO Press, Geneva, 2011, pp. 94-147.
18. A. Brindle, S. Davy, D. Tiffany, Risk analysis and mitigation matrix (RAMM) – A risk tool for quality management, *Pharmaceutical Engineering*, **32**, 1, art. 3 (2012).
19. T.A. Carbone, D.D. Tippet, Project risk management using the project risk FMEA, *Eng. Manag. J.*, **16**, 28 (2004).
20. I. Campbell, D. Thibeault, A quality risk management approach to review and monitor cleaning processes, *Pharmaceutical Engineering*, **32**, 1, art. 5 (2012).
21. F.H. van Duijne, D. van Aken, E.G. Schouten, Considerations in developing complete and quantified methods for risk assessment, *Safety Sci.*, **46**, 245 (2008).
22. B. Andreasen, J. Blasi, H. Fabritz, H. Feldthusen, N. Guldager, G. Moelgaard, Risk-MaPP, ICH Q9, ASTM 2500 in action: Project advantages of practical

- quality risk management approaches, *Pharmaceutical Engineering*, **31**, 1, art. 4 (2011).
23. B. Schroeder, J. Alkemade, G. Lawrence, Risk management – A key requirement for project success, *Pharmaceutical Engineering*, **31**, 1, art. 3 (2011).
 24. World Health Organization, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, “WHO guidelines on quality risk management”. Forty-seventh report, Technical Report Series No. 981, Annex 2, WHO Press, Geneva, 2013, pp. 61-92.
 25. M.L. Hamad, K. Bowman, N. Smith, X. Sheng, K.R. Morris, Multi-scale pharmaceutical process understanding: From particle powder to dosage forms, *Chem. Eng. Sci.*, **65**, 5625 (2010).
 26. M.F. Zuluaga, Y. Baena, C.E. Mora, L.F. Ponce D’León, Physicochemical characterization and application of yam (*Dioscorea cayensis-rotundata*) starch as a pharmaceutical excipient, *Starch*, **59**, 307 (2007).
 27. L. Saderra, “El secreto de la calidad japonesa. El diseño de experimentos clásico, Taguchi y Shainin”, Marcomobo S. A., Barcelona, 1993.
 28. J. Lepore, J. Spavins, PQLI design space, *J. Pharm. Innov.*, **3**, 79 (2008).