

# Mejora en el Rendimiento del Proceso de Extrusión del Producto X

Virginia Alvarez Cruz  
Maestría en Gerencia de Ingeniería  
Dr. Héctor J. Cruzado  
Escuela Graduada  
Universidad Politécnica de Puerto Rico

---

**Resumen** — A través de este proyecto se buscó mejorar el rendimiento del proceso de extrusión del producto X, el cual es utilizado para tratar cáncer. Extrusión es un proceso de fabricación en el que un material polimérico, enriquecido con los aditivos deseados, se funde y se forma en un proceso continuo. El producto X tiene un corte final en la etapa de extrusión de 6 kg. Sin embargo, no hay data que demuestre que el producto en efecto se degrada o pierde potencia en estos últimos 6 kg. Se evaluó los últimos 6 kg de tres lotes del producto X en extrusión para hacerle prueba de degradantes y potencia. La data fue analizada analíticamente y utilizando herramientas estadísticas tales como graficas de control y capacidad del proceso. Es recomendado reducir el corte final de 6 kg a 1 kg, dejando una ganancia a la compañía de \$215,200 al año.

**Términos Claves** — Corte final, Degradación, Extrusión, Potencia

## INTRODUCCIÓN

El proyecto se desarrolló en una compañía farmacéutica en Puerto Rico. La compañía se dedica hacer medicamentos en tabletas para diferentes tipos de enfermedades tales como el cáncer, VIH, bipolaridad, etc. A través de este proyecto se trabajó con el proceso de extrusión del producto X. El proceso de extrusión es un proceso de fabricación en el que un material polimérico, enriquecido con los aditivos deseados, se funde y se forma en un proceso continuo. El extruder se compone de un túnel de 8 barriles con vacío que se ponen a ciertas temperaturas por cada barril para convertir este material en un polímero, con lo cual se logra una dispersión sólida de la formulación. Esto da una ventaja increíble en el proceso de manufactura ya que el activo no se segrega y como resultado el material es mucho más uniforme.

El proceso de extrusión del producto X es un proceso contenido lo cual por naturaleza la pérdida del producto durante su manufactura es mínima. Durante su desarrollo se estableció que el producto iba a tener un corte final en el área de extrusión de 6 kg para asegurarse de que el producto este en buenas condiciones. Sin embargo, no hay data que demuestre que el producto en efecto se degrada o pierde potencia en estos últimos 6 kilogramos.

El objetivo del proyecto es aumentar el rendimiento del área de manufactura del proceso de extrusión del producto X. Con esto se busca mejorar la ganancia que genera este producto para la compañía. Beneficios tales como aumento en el rendimiento y eficiencia en el proceso de manufactura son esperado con la implantación de este proyecto.

## REVISIÓN DE LITERATURA

El proceso de extrusión es un proceso continuo que ofrece varias ventajas tales como como un tiempo más corto y eficiente para lograr el producto final, ventajas ambientales debido a la eliminación del uso de solventes y una mayor eficiencia en la administración del fármaco al paciente [1].

El equipo de extrusión se clasifica en tres categorías principales: extrusoras de ariete, de pantalla radial y de rodillo y tornillo [1]. Siendo así el de tornillo el más importante en la industria farmacéutica ya que tiene la capacidad de convertir el material que entra al extruder en lentejas, tubos, etc. Durante las últimas tres décadas, la adaptabilidad industrial ha permitido que la extrusión por fusión en caliente (HME) gane una amplia aceptación y ya ha establecido su lugar en el amplio espectro de operaciones de fabricación y desarrollos de investigación farmacéutica [2].

El proceso de extrusión ha revolucionado el área de la farmacéutica ya que provee un sustituto

con muchos más beneficios en el proceso de granulación mojada. La granulación húmeda ha sido el proceso de fabricación más utilizado, especialmente porque mejora las propiedades de flujo, reduce el polvo y la segregación de partículas, y mejora la compresibilidad de la mezcla de polvo [2]. Los beneficios de usar TSE para la granulación húmeda en la industria farmacéutica fueron identificados por primera vez por Gamlen y Eardley [3]. Con el proceso de extrusión se obtiene una dispersión sólida lo que garantiza que no haya segregación del ingrediente activo (API) en el proceso de manufactura siempre y cuando el producto no se salga de estabilidad. Por lo que las condiciones ambientales a la que se maneja el producto tienen un gran impacto. Por otra parte, es importante tener presente que para que el proceso logre ser exitoso el mezclado antes de introducir el material al extruder es vital. Se establece que la segregación o el desmezclado pueden ocurrir en varios puntos a lo largo del sistema de transporte de sólidos, por lo que generalmente es mejor mezclar los sólidos con los polímeros base lo más cerca posible de la entrada al tornillo del extruder [4].

La humedad tiene un impacto significativo en los productos extrudados. La mayoría de los sistemas de dispersión sólidos amorfos que contienen solo el API y el polímero portador son difíciles de estabilizar en condiciones ambientales con humedad y temperatura cercanas a la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) [5]. Por lo tanto, la temperatura vítrea del producto juega un papel crucial ya que exponerlo a humedades altas provoca que la temperatura vítrea disminuya lo que en consecuencia aumenta la movilidad molecular y facilita la recristalización del API.

En conclusión, los parámetros críticos del proceso de extrusión son la velocidad a la cual se alimenta el material al extruder, la velocidad del tornillo y la temperatura del barril. El mezclado del material justo antes de alimentarlo al extruder juega un papel importante ya que evita segregaciones en la dispersión sólida. Por otra parte, es de conocimiento que la humedad es clave en la estabilidad de la dispersión sólida, por lo que hay

que tener en cuenta las condiciones ambientales a la cual manejamos el producto.

## **METODOLOGÍA**

Esta sección se enfoca en la estrategia tomada para desarrollar el proyecto y el análisis de la data recopilada.

### **Evaluación del Corte Final**

Tras identificar que el proceso de extrusión del producto X tiene un corte final de 6 kg y no hay data para sustentarlo, se decidió evaluar los mismos para determinar si existe la posibilidad de reducirlo o eliminarlo por completo.

Actualmente, el rendimiento del producto X en la etapa de extrusión es de un 96% y con la implementación de este proyecto podría aumentar a un 99%. En términos económicos, el producto X es bien costoso; cada 1 kg del producto cuesta unos \$1,076. Así que en la actualidad se están perdiendo unos \$6,456 por lote.

### **Plan de Muestreo**

La estrategia establecida fue tomar muestras de tres lotes en cada kg del corte final (un total de 6 muestras por lote). Las muestras colectadas fueron llevadas al laboratorio analítico para hacerle pruebas de potencia y degradantes. En adición, durante la corrida se hizo inspecciones visuales del corte final.

### **Herramientas Estadísticas**

Una de las herramientas utilizadas para analizar la data recopilada fue la gráfica de control. La grafica de control es un gráfico que se usa para estudiar cómo cambia un proceso con el tiempo. Un gráfico de control siempre tiene una línea central para el representar el promedio, una línea superior que representa el límite de control superior y una línea inferior que representa el límite de control inferior. Los límites de control son calculados con la data utilizada para hacer el grafico o por data histórica. Es una manera de poder comparar data, identificar variabilidad y tendencias en el proceso.

Regularmente los límites de control son a base de tres sigmas.

La capacidad del proceso es otra de las herramientas utilizadas para analizar la data recopilada. Se utiliza para averiguar qué tan bien un proceso dado cumple con un conjunto de límites de especificación. En otras palabras, mide qué tan bien funciona un proceso. El índice de Cpk fue utilizado para determinar la capacidad que tiene el proceso de lograr resultados dentro de las especificaciones del producto X. El Cpk significa índice de capacidad de proceso y teóricamente se estipula que un proceso que tenga un  $Cpk \geq 1.33$  es considerado capaz. En general mientras más grande es el Cpk más capaz es el proceso de producir producto dentro de su especificación.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las siguientes secciones resumen las pruebas y observaciones realizadas durante las corridas experimentales utilizando el corte final de tres lotes de extrusión del producto X. Además, los resultados de los datos históricos de producto considerado bueno se compararon con los resultados experimentales del corte final.

#### Resultados de Potencia

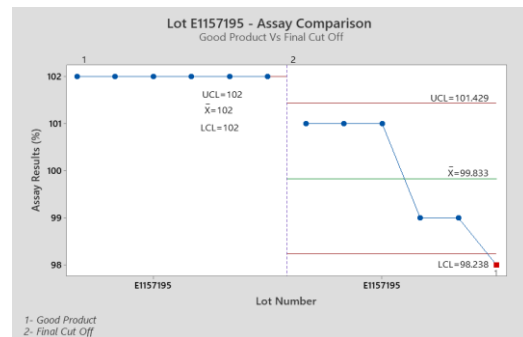
El propósito de la prueba de potencia fue demostrar que la cantidad de ingrediente activo se mantiene a través del corte final en niveles aceptables (dentro de la especificación del producto X) y compararlo con los resultados de potencia del material considerado bueno. Todas las muestras individuales de potencia estuvieron dentro de especificación (97%-104%). La Tabla 1 muestra los resultados de potencia del corte final de los tres lotes utilizados para el estudio.

Los resultados de potencia del corte final fueron comparados con el producto bueno de su mismo lote. En las Figuras 1, 2 y 3 se muestra los resultados de potencia del corte final para los lotes E1157195, E1155008 y E1157197 de cada kg en comparación con el producto considerado bueno. Los resultados muestran que en efecto el corte final

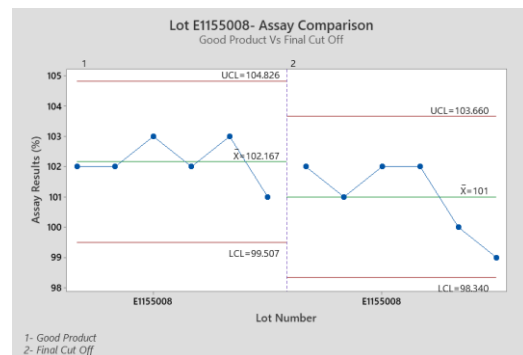
en términos de promedio corre más bajo que el producto bueno. Los límites de control fueron calculados con la misma población. De igual manera, los resultados individuales del corte final off están dentro de especificación, pero se puede observar que los resultados de kilogramo 6 del corte final de tres lotes van decreciendo, acercándose al límite inferior de la especificación.

**Tabla 1**  
**Resultados de Potencia Corte Final**

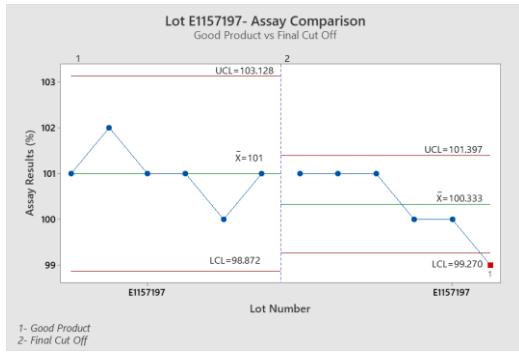
Muestra	Lote E1157195	Lote E1155008	Lote E1157197	Criterio de Aceptación
1	1 kg			97- 104%
	101	102	101	
2	2 kg			
	101	101	101	
3	3 kg			
	101	102	101	
4	4 kg			
	99	102	100	
5	5 kg			
	99	100	100	
6	6 kg			
	98	99	98	



**Figura 1**  
**Lote E1157195 Corte Final Vs. Producto Bueno**



**Figura 2**  
**Lote E1155008 Corte Final Vs. Producto Bueno**



**Figura 3**

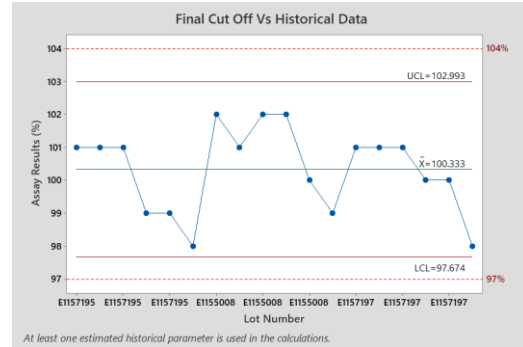
**Lote E1157197 Corte Final Vs. Producto Bueno**

Los resultados muestran que los lotes en el corte final tienen un comportamiento similar, tienden a decrecer mientras van pasando los kg. Sin embargo, están cumpliendo con la especificación (97-104%). En adición, el corte final de los tres lotes fue comparado con la data histórica de potencia del producto bueno. Para comparar la data obtenida del corte final, los límites de control de potencia del documento de referencia fueron utilizados. El producto X tiene un documento de referencia que se hace con un mínimo de 25 lotes para establecer una referencia del comportamiento del producto X.

La Figura 4 presenta la comparación de los resultados de potencia del corte final versus la data histórica del producto bueno (los límites de control en la Figura 4 representa el comportamiento de la data histórica). Puede observarse que el último kg de los lotes E1157195 y E1157197 se obtuvo un resultado de potencia de 98% que, aunque este dentro de la tendencia, está muy cerca a al límite inferior de la especificación que es 97%. Esto refleja que existe un riesgo de salirse de especificación por el lado bajo. Basado en los datos recopilados, se observó que los primeros 5 kg del corte final produjeron atributos de calidad aceptables y un rendimiento similar al producto clasificado como bueno.

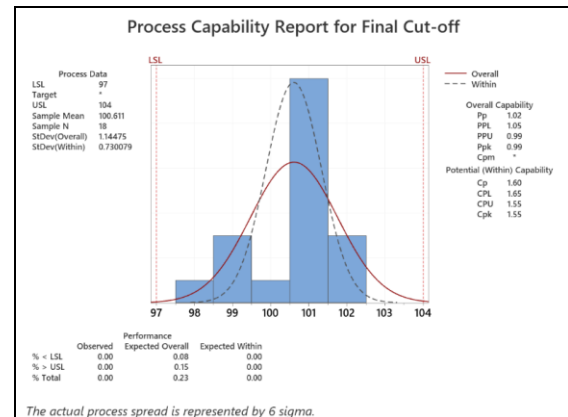
Por otra parte, un análisis de capacidad del proceso fue hecho para evaluar la capacidad del proceso de producir el corte final dentro de los límites de la especificación. La Figura 5 muestra la capacidad del proceso para los resultados de potencia del corte final. El Cpk obtenido de las

muestras de potencia del corte final fue de 1.55 con una probabilidad de fallo de 0.23%. El resultado obtenido es mayor de 1.33 lo que significa que el proceso es capaz de producir el corte final dentro de especificación con una probabilidad de 99.77%. Por lo tanto, el riesgo asociado de producir un corte final fuera de especificación es relativamente bajo.



**Figura 4**

**Resultados de Potencia del Corte Final vs. Data Histórica de Producto Bueno**



**Figura 5**

**Análisis de Capacidad de Proceso para el Corte Final**

**Resultados de Degradantes**

Muestras de cada kg del corte final fueron tomadas y llevadas al laboratorio analítico para hacerle la prueba de degradación. Todas las muestras colectadas cumplieron con la especificación. Basado en los resultados, el corte final de los lotes del producto X en extrusión no se degrada. La Tabla 2, 3 y 4 muestra los resultados obtenidos para cada lote evaluado.

**Tabla 2**  
**Resultados de Degradantes del Corte Final (E1157195)**

Sample Number	Degradation Products, Any Individual Impurity (NMT 0.20)	Degradation Products, Total Degradation Products (NMT 0.50%)
1 kg	None Detected	≤ 0.05
2 kg	None Detected	≤ 0.05
3 kg	None Detected	≤ 0.05
4 kg	None Detected	≤ 0.05
5 kg	None Detected	≤ 0.05
6 kg	None Detected	≤ 0.05

**Tabla 3**  
**Resultados de Degradantes del “final cut off” (E1155008)**

Sample Number	Degradation Products, Any Individual Impurity (NMT 0.20)	Degradation Products, Total Degradation Products (NMT 0.50%)
1 kg	None Detected	≤ 0.05
2 kg	None Detected	≤ 0.05
3 kg	None Detected	≤ 0.05
4 kg	None Detected	≤ 0.05
5 kg	None Detected	≤ 0.05
6 kg	None Detected	≤ 0.05

**Tabla 4**  
**Resultados de Degradantes del “final cut off” (E1157197)**

Sample Number	Degradation Products, Any Individual Impurity (NMT 0.20)	Degradation Products, Total Degradation Products (NMT 0.50%)
1 kg	None Detected	≤ 0.05
2 kg	None Detected	≤ 0.05
3 kg	None Detected	≤ 0.05
4 kg	None Detected	≤ 0.05
5 kg	None Detected	≤ 0.05
6 kg	None Detected	≤ 0.05

### **Análisis de Costos**

Como parte de la evaluación, un análisis de costos fue realizado para tener mejor visibilidad de las ganancias monetarias que va a tener la compañía con la implementación de este proyecto. La demanda anual del producto X es de 40 lotes al año. El precio por kg es de \$1,076 y un lote se compone

de 480 kg. Actualmente las pérdidas por cada lote del corte final son de \$ 6,456, lo que representa una pérdida anual de \$258,240. Basado en el análisis de la data recopilada, se recomienda hacer un corte final de 1 kg para evitar el riesgo de fallar el límite inferior de la especificación. Por lo tanto, se puede estimar que este proyecto va a darle una ganancia monetaria anual a la compañía de \$215,200.

### **CONCLUSIÓN**

Basado en los resultados, se encontró que el corte final por potencia corre un poco más bajo que el producto bueno en términos de promedio, sin embargo, los resultados están dentro de los criterios de aceptación (97-104%). Además, los datos de potencia del corte final fueron comparados con los datos históricos, se observó que el sexto kg de los lotes E1157195 y E1157197 está muy cerca del límite inferior de la especificación.

Para sustentar la data obtenida del análisis de potencia del corte final se realizó un análisis de la capacidad del proceso para predecir si el corte final puede producir de forma repetitiva material que cumplan con las especificaciones. El Cpk obtenido para estos datos fue de 1.55 que está por encima de 1.33, que es el valor recomendado, con una probabilidad de falla de 0.23%.

Por la parte de degradantes, no se observó degradación significativa.

En conclusión, el corte final de los tres lotes de extrusión del producto X cumplió con las especificaciones para las pruebas de potencia y degradación. Sin embargo, debido a la cercanía al límite inferior de la especificación de la última muestra (6 kg), se recomienda reducir el corte final de 6 kg a 1 kg. Basado en la implementación de este proyecto la compañía vera una ganancia de \$215,200 al año.

### **REFERENCIAS**

- [1] Patil, H., Tiwari, R. V., & Repka, M. A. (2015). Hot-melt extrusion: From theory to application in pharmaceutical formulation. *AAPS PharmSciTech*, 17(1), 20–42. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0360-7>

- [2] Maniruzzaman, M., Boateng, J. S., Snowden, M. J., & Douroumis, D. (2012). A review of hot-melt extrusion: Process technology to pharmaceutical products. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 1–9. <https://doi.org/10.5402/2012/436763>
- [3] Gamlen M, Eardley C. Continuous extrusion using a raker perkins MP50 (multipurpose) extruder. *Drug Dev Ind Pharm.* 1986;12(11–13):1701–13. doi: 10.3109/03639048609042604.
- [4] Frankland, J. (2018, November 1). *Extrusion: Better mix in means better mix out*. *Plastics Technology*. Retrieved April 2, 2022, from <https://www.ptonline.com/articles/extrusion-better-mix-in-means-better-mix-out>
- [5] Feng, X., Vo, A., Patil, H., Tiwari, R. V., Alshetaili, A. S., Pimparade, M. B., & Repka, M. A. (2016). The effects of polymer carrier, hot melt extrusion process and downstream processing parameters on the moisture sorption properties of amorphous solid dispersions. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 68(5), 692–704. <https://doi.org/10.1111/jphp.12488>