



# Aplicación del sistema experto SeDeM a la optimización de la fabricación de medicamentos según ICH Q8, Q9 y Q10

Daniel Puñal Peces

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA  
FACULTAT DE FARMÀCIA  
DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

APLICACIÓN DEL SISTEMA EXPERTO SeDeM A LA  
OPTIMIZACIÓN DE LA FABRICACIÓN DE  
MEDICAMENTOS SEGÚN ICH Q8, Q9 Y Q10

DANIEL PUÑAL PECES  
2014

# **3.- PARTE** **BIBLIOGRÁFICA**



### 3.1.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE GUÍAS DE CALIDAD

Una de las grandes influencias a la hora de cambiar el concepto tradicional de gestión de la calidad por un modelo de gestión basado en el conocimiento científico y en los riesgos, ha sido el trabajo conciliador y de armonización entre requerimientos de las diferentes regiones reguladoras (Europa, Estados Unidos y Japón) que ha realizado la *International Conference of Harmonization* [www.ich.org].

Esta entidad ha desarrollado una serie de conceptos que posteriormente ha plasmado en forma de guías para consulta en las que también ha colaborado tanto la industria farmacéutica como las propias autoridades regulatorias [Yin, 2007]. Con ello ha conseguido proponer un modelo de gestión de la calidad de los productos que se basa en tres premisas:

- La gestión de la calidad ha de ser transversal durante todas las etapas del ciclo de vida del producto
- La calidad de los productos ha de ser construida desde las etapas del desarrollo
- Se ha de potenciar el desarrollo de herramientas y sistemas para la adquisición de datos que permitan una toma de decisiones basada en la información

#### **3.1.1.- ICH Q8, Q9, Q10, Q11 y PAT**

Para implantar estos conceptos, la ICH ha desarrollado y difundido una serie de guías dentro de la rama de la calidad de los medicamentos donde detalla y da herramientas para la implantación de dichos conceptos. Estas guías son:

- ICH Q8: *Pharmaceutical Development* [ICH Q8, 2009]
- ICH Q9: *Quality Risk Management* [ICH Q9, 2005]
- ICH Q10: *Pharmaceutical Quality System* [ICH Q10, 2008]
- ICH Q11: *Development And Manufacture Of Drug Substances (Chemical Entities And Biotechnological/Biological Entities)* [ICH Q11, 2012]

Además de los documentos mencionados, cabe destacar otra guía que ha contribuido de forma importante en el desarrollo de la nueva filosofía de trabajo acerca de la calidad en la industria farmacéutica. Esta guía ha sido editada por la *Food and Drug Administration* (FDA) bajo el título de *Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance* [US FDA, 2004], y proporciona herramientas y estrategias para la implementación de técnicas e

instrumentación adecuada para la adquisición de datos de proceso y lograr así un estado óptimo de control del proceso.

A continuación, se va a realizar un breve resumen y análisis de las guías clave indicadas para ayudar a comprender las ideas que exponen y que se utilizarán como referencia en la parte experimental de la investigación.

### **3.1.1.1.- ICH Q8: Desarrollo Farmacéutico**

Esta norma está centrada en describir los contenidos necesarios para completar el apartado correspondiente al desarrollo farmacéutico de un dossier de registro de un medicamento (3.2.P.2).

En la primera parte del documento se indica la información que se debe aportar sobre las materias primas, principio activo, excipientes y producto terminado: desarrollo de la fórmula, sobredosificación, propiedades físico-químicas y biológicas, desarrollo del proceso de fabricación, sistema de cierre, características microbiológicas y compatibilidad con diluyentes de reconstitución.

En la segunda parte, se explican con mayor profundidad algunos conceptos clave que se nombran en la primera parte y sobre todo se describen los principios de la calidad por diseño (QbD).

Esta parte, se centra en la idea de que cuanto mayor información se proporcione sobre el producto y su proceso de fabricación (basado en construir la calidad del producto desde la fase de diseño y en un análisis de riesgos exhaustivo) más fácil será la evaluación de un dossier de registro por parte de las autoridades competentes. En este sentido, la segunda parte explica varias aproximaciones o enfoques que pueden ayudar a un mejor entendimiento del producto y del proceso:

- Resumen prospectivo de las características de calidad que idealmente debe tener el producto final (*Quality Target Product Profile*).
- Identificación de los atributos de calidad críticos (*Critical Quality Attributes*), es decir, características físico-químicas y microbiológicas con límites definidos que aseguren la calidad deseada del producto.
- Evaluación de riesgos que ayude a identificar las propiedades de los materiales y los parámetros del proceso que potencialmente tienen efecto sobre los atributos de calidad críticos del producto.
- Definición del Espacio de diseño (*Design Space*). Establecer los intervalos en los que pueden moverse los atributos de calidad de entrada y los parámetros de control de proceso, dentro de los cuales se puede asegurar que el producto final va a satisfacer los atributos de calidad definidos.

- Concretar la estrategia de control diseñada para asegurar que el producto se va a fabricar de forma consistente con la calidad deseada.
- Detallar la gestión del ciclo de vida del producto y la mejora continua del proceso.

### **3.1.1.2.- ICH Q9: Gestión de Riesgos de Calidad**

El objetivo de este documento es introducir una sistemática a la gestión de riesgos de calidad. Proporciona una guía con los principios y herramientas que permiten la toma de decisiones basada en la gestión de riesgos de calidad efectivos y que consideran la calidad del principio activo y del producto terminado a lo largo del ciclo de vida del producto.

Los principios de la gestión de riesgos de calidad giran en torno a dos ideas:

- El conocimiento científico como herramienta para asegurar la protección del paciente.
- El empleo de recursos para la gestión de los riesgos de calidad de un producto debe ser proporcional al nivel de riesgo.

La gestión de riesgos de calidad puede ser definida como un proceso sistemático para la evaluación, el control, la comunicación y la revisión de riesgos de calidad del producto terminado a lo largo de su ciclo de vida.

En la guía se muestra un ejemplo de proceso de gestión de riesgos con una serie de etapas, si bien, se tendrán que ajustar las etapas a las características propias de cada organización.

De forma general, independientemente del modelo de gestión definido, hay una serie de etapas o pasos comunes que han de cumplir todos los sistemas. Dentro de esas etapas se incluye: definir el problema y/o riesgo; reunir información y/o datos acerca del potencial peligro, daño o impacto sobre la salud humana relevante para la valoración del riesgo; identificar un líder y los recursos necesarios y especificar un cronograma.

Para la implementación de las etapas definidas es necesario conocer y desarrollar una serie de conceptos:

- Valoración del riesgo. Identificación de peligros y el análisis y la evaluación de los riesgos asociados con la exposición a esos peligros. Para ello se emplean las tres preguntas claves de la gestión de riesgos: ¿qué podría ir mal?; ¿cuál es la probabilidad de que vaya mal?; ¿cuáles son las consecuencias?
- Identificación del riesgo. Uso de la información disponible para identificar los peligros asociados a los riesgos.

- Análisis del riesgo. Estimación de los riesgos asociados a los peligros identificados. Incluye el proceso cualitativo o cuantitativo de relacionar la probabilidad de que ocurra y la severidad de los daños.
- Evaluación del riesgo. Comparación del riesgo identificado y analizado frente al criterio establecido.
- Control del riesgo. Decisión acerca del riesgo evaluado: se actúa sobre este para reducirlo o se considera aceptable.
- Reducción del riesgo. Diseño e implantación de medidas a fin de mitigar la severidad, disminuir la probabilidad y/o aumentar la capacidad de detección de peligros.
- Aceptación del riesgo. Decisión de aceptar el riesgo cuando las prácticas de gestión de riesgos de calidad no pueden eliminar completamente dicho riesgo.
- Comunicación del riesgo. La información acerca de los riesgos y su gestión, deben ser comunicados a la(s) persona(s) y/o entidad(es) en las que dicha información tenga impacto o pueda ser relevante.
- Revisión del riesgo. Los resultados del proceso de gestión de riesgos se deben revisar teniendo en cuenta los nuevos conocimientos y experiencia adquiridos sobre el proceso.

La gestión de riesgos de calidad se puede aplicar a muchas operaciones de la industria farmacéutica, como instalaciones, equipos de producción, servicios limpios para producción, gestión de calidad, laboratorio de control y estudios de estabilidad, entre otros, de modo que puede contribuir a proporcionar más información a las autoridades competentes.

En la parte final del documento, se encuentran detalladas algunas de las herramientas que pueden ser empleadas para una adecuada gestión de los riesgos para la calidad, entre las que destacan:

- *Failure Mode Effects Analysis (FMEA).*
- *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA).*
- *Fault Tree Analysis (FTA).*
- *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP).*
- *Hazard Operability Analysis (HAZOP).*
- *Preliminary Hazard Analysis (PHA).*
- *Risk ranking and filtering.*
- *Statistical tools.*

### **3.1.1.3.- ICH Q10: Sistema de Calidad Farmacéutico**

La guía ICH Q10 desarrolla un modelo de sistema de calidad farmacéutico que puede ser implantado a lo largo de las distintas etapas del ciclo de vida de un producto y que es complementario a los requerimientos de las GMP's. La



implantación de este modelo debería facilitar la innovación y la mejora continua y fortalecer la conexión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.

La implantación del modelo de calidad de la Q10 debería alcanzar 3 objetivos principales que se complementan con los requerimientos de las GMP's:

1. Lograr la comprensión del producto, del proceso y de la calidad: establecer y mantener un sistema que permita entregar el producto con los atributos de calidad apropiados.
2. Establecer y mantener un estado de control: desarrollar y utilizar sistemas de monitorización y control efectivos durante el proceso y para asegurar la calidad del producto.
3. Facilitar la mejora continua: identificar e implantar mejoras apropiadas en el proceso y en los sistemas de calidad para obtener, de forma consistente, productos con los requerimientos de calidad definidos.

Para lograr estos objetivos es necesario utilizar la gestión del conocimiento del producto y del proceso desde el desarrollo, pasando por la fase de explotación comercial del producto y hasta su retirada o suspensión.

Este modelo de sistema de calidad tiene en cuenta una serie de consideraciones similares a las descritas en la ISO 9001 [ISO, 2008], como por ejemplo la estructuración del sistema documental, las responsabilidades de gestión, la gestión de cambios, las acciones preventivas y correctivas o el uso de indicadores para monitorizar la efectividad del proceso.

Todas estas intenciones han de ser recogidas en un Manual de Calidad que describa el sistema de calidad, incluyendo la política de calidad, el objetivo del sistema de calidad, identificación del proceso del sistema de calidad y la gestión de responsabilidades.

En cuanto a la Responsabilidad de la Dirección (*Management Responsibility*), el liderazgo es esencial para establecer y mantener el compromiso de la compañía con la calidad. Para lograrlo es necesario:

- Compromiso de la dirección. La alta dirección tiene la responsabilidad de asegurar que un sistema de calidad eficiente está implantado para alcanzar los objetivos de calidad, y que los roles, responsabilidades y autoridades están definidas, comunicadas e informadas en toda la compañía.

La dirección debe participar en el diseño, implantación y mantenimiento del sistema de calidad así como demostrar un fuerte apoyo al mismo.

- Política de calidad. La alta dirección debe establecer una política de calidad que describa la orientación de la compañía en los temas de calidad. Esta política debe ser revisada periódicamente y dada a conocer a todo el personal.
- Planificación de la calidad. La alta dirección debe asegurar que los objetivos de calidad necesarios para implantar la política de calidad están definidos y comunicados. Se deben establecer, mantener y comunicar regularmente indicadores que midan el progreso de los objetivos de calidad.
- Gestión de los recursos. La dirección debe determinar y proporcionar recursos adecuados (humanos, económicos, materiales, instalaciones y equipos) para implantar y mantener el sistema de calidad y mejorar continuamente su eficacia.
- Comunicación interna. La dirección debe asegurar que se implantan procesos apropiados de comunicación en la organización.
- Revisión de gestión: La alta dirección debe responsabilizarse de la revisión del sistema de calidad para asegurar que continúa siendo adecuado y eficaz.
- Gestión de las actividades subcontratadas y de los materiales comprados. Donde se incluye: evaluaciones previas, selección de proveedores, definición de responsabilidades y/o procesos de comunicación.
- Gestión del cambio de titularidad. En caso de venta del producto a otra compañía, han de definirse las responsabilidades de cada parte.

Uno de los puntos importantes dentro de la ICH Q10 es promover la mejora continua del proceso de fabricación y de la calidad del producto. Para ello, se detalla:

- A) Los objetivos o metas de las diferentes etapas a lo largo del ciclo de vida del producto: Desarrollo, Transferencia de Tecnología, Producción de lotes comerciales y Retirada del producto.
- B) Los elementos específicos del sistema de calidad farmacéutico encaminados a alcanzar los objetivos propuestos.

B.1) Sistema de monitorización del proceso de producción y de la calidad del producto (*Process performance and product quality monitoring system*). Para ello es necesario establecer la estrategia de control basándose en un análisis de riesgos de calidad; proporcionar herramientas de medida y análisis de los parámetros y atributos identificados en la estrategia de control; analizar los parámetros y atributos identificados en la estrategia; identificar fuentes de variabilidad que tienen impacto en el proceso y en la calidad del producto; tener en

cuenta la información proveniente de fuentes internas y externas; proporcionar conocimientos para el entendimiento del proceso y la optimización del espacio de diseño.

B.2) Sistema de Acciones Correctivas y Preventivas (CAPA). Utilizar un enfoque estructurado y sistemático del proceso de investigación para determinar las causas raíz y así implementar un sistema eficaz. El nivel de esfuerzo y de documentación debe ser adecuado con respecto al nivel de riesgo. La metodología CAPA debe resultar en mejoras del producto y del proceso.

B.3) Sistema de control de cambios. El sistema de gestión de cambios efectivo para evaluar, aprobar e implantar cambios debe incluir análisis de riesgos para evaluar los cambios propuestos y una evaluación del cambio para confirmar que se han alcanzado los objetivos del mismo y que no ha producido un impacto perjudicial sobre la calidad del producto.

B.4) Revisión de la gestión del proceso de producción y de la calidad del producto (*Management review of process performance and product quality*). Según el tamaño y la complejidad de la compañía, la revisión puede realizarse a varios niveles y debe incluir un oportuno y efectivo proceso de comunicación para elevar adecuadamente los problemas de calidad a los altos niveles de dirección para su revisión. Esta revisión debería incluir entre otros: resultados de inspecciones, auditorías, reclamaciones y retiradas, conclusiones de los sistemas de monitorización de proceso y atributos de calidad o efectividad de los cambios introducidos.

El otro gran punto dentro de la ICH Q10 es promover la mejora continua del sistema de calidad. Ello, se basa en tres pilares:

1. Revisión del sistema de calidad. Basado principalmente en:
  - Medir los logros de los objetivos del sistema de calidad
  - Evaluaciones de los indicadores utilizados para monitorizar la efectividad del sistema de calidad farmacéutico.
2. Seguimiento de los factores internos y externos que tienen impacto sobre el sistema de calidad farmacéutico.
3. Resultados de la revisión del sistema de calidad farmacéutico y la monitorización de factores internos o externos que pueden afectar a los procesos o los atributos de calidad de los productos.

### 3.1.1.4.- ICH Q11: Desarrollo y Fabricación de Principios Activos

Este documento proporciona una guía de la información que se debe remitir en el módulo 3 del CTD (*Common Technical Document*). Adicionalmente, proporciona más información acerca de los principios y conceptos descritos en las ICH Q8, Q9 y Q10 relacionados con el desarrollo y fabricación del principio activo.

La ICH Q11 describe los distintos enfoques que puede seguir una compañía en el desarrollo de un principio activo, el enfoque “tradicional” y el “mejorado”. En el enfoque tradicional, las consignas y los intervalos de operación para los parámetros del proceso están definidos y la estrategia de control del principio activo está basada en la demostración de la reproducibilidad del proceso y en realizar ensayos para verificar si se alcanzan los criterios de aceptación establecidos.

En el enfoque “mejorado”, los análisis de riesgos y los conocimientos científicos se utilizan para identificar y entender los parámetros del proceso y las operaciones que tienen impacto sobre los atributos críticos de calidad (CQA's, *Critical Quality Attributes*), y desarrollar estrategias adecuadas de control aplicables durante todo el ciclo de vida del producto, que pueden incluir el establecimiento del espacio de diseño. El documento detalla los principales aspectos sobre los que es necesario incidir a fin de lograr un nuevo producto bajo el enfoque “mejorado”:

1.- Desarrollo del proceso de fabricación. El objetivo principal es diseñar un proceso de fabricación comercial capaz de producir consistentemente principios activos de la calidad requerida. Para ello, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones:

- a) La calidad del principio activo está ligada a la calidad del producto terminado.
- b) Se pueden utilizar herramientas que ayuden al desarrollo de proceso, como las de gestión de los riesgos de calidad (ICH Q9) y las de gestión del conocimiento (ICH Q10).
  - Se puede utilizar el enfoque tradicional, el mejorado o una combinación de ambos para el desarrollo del proceso de fabricación. Pero siempre, es necesario tener en cuenta: identificar los potenciales CQA's; definir un proceso de fabricación adecuado; definir la estrategia de control.
  - El enfoque mejorado, incluye además:
    - Una sistemática para evaluar, comprender y perfeccionar el proceso de fabricación identificando los atributos materiales y los parámetros del proceso que puedan tener efecto en los CQAs del principio activo.

- Utilizar el análisis de riesgos para establecer una estrategia de control adecuada que permita definir el espacio de diseño.
- c) Los CQA's han de ser utilizados para guiar el desarrollo del proceso.
- d) Identificar, con ayuda del análisis de riesgos, los atributos de materiales de partida y parámetros del proceso que tienen impacto en los CQA's y que por tanto, han de ser controlados.
- e) Establecer el espacio de diseño, entendido como la combinación e interacción de las variables de entrada (por ejemplo los atributos de los materiales) y los parámetros del proceso que se ha demostrado que proporcionan de forma consistente, un producto con la calidad esperada.

A la hora de trasladar toda esta información obtenida al dossier de registro del producto, hay que tener en cuenta que es necesario organizarla para facilitar la revisión y evaluación de la misma. Por ello, en este mismo documento, se propone realizar:

- Resumen general del desarrollo del proceso. Incluyendo: CQA's del principio activo; evolución del proceso de fabricación; cambios relevantes de la estrategia de control; atributos de los materiales y de los parámetros del proceso con impacto en los CQA's; desarrollo de los espacios de diseño.
- CQA's del principio activo y su justificación.
- Historia del proceso de fabricación. Descripción y cambios significativos del proceso de fabricación respecto a los lotes presentados en la autorización de comercialización. Han de incluirse también, todos los datos analíticos de dichos lotes.
- Estudios de desarrollo de la fabricación. Listar e indicar el propósito de los estudios y análisis de riesgos utilizados para establecer el proceso de fabricación comercial y la estrategia de control citada en el dossier de registro.

2.- Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso. La descripción del proceso de fabricación debe presentarse en forma de diagrama de flujo junto con la descripción escrita. Se deben indicar también los controles en proceso y los espacios de diseño.

3.- Selección de los materiales de partida y de los proveedores de los materiales.

- a) Principios activos sintéticos. Para estas materias hay que tener en cuenta los siguientes principios:
  - Los cambios en los atributos de los materiales o en las condiciones de operación que ocurren cerca del comienzo del proceso de fabricación tienen menor probabilidad de tener impacto sobre la calidad del principio activo.

- Las autoridades reguladoras evalúan si son adecuados los controles sobre el principio activo y su proceso de fabricación, incluido si hay controles adecuados de las impurezas.
- Las etapas del proceso de fabricación que tienen impacto sobre el perfil de impurezas del principio activo deben estar incluidas en la descripción del proceso que se proporciona en el dossier.
- Un material de partida debe ser una sustancia de estructura y propiedades químicas definidas.
- Se considera material de partida, aquél que se incorpora como un fragmento significativo en la estructura final del principio activo. Bajo esta definición es fácil diferenciar los materiales de partida de otros componentes como reactivos o solventes.

b) Principios activos semi-sintéticos. Se necesita información acerca de la fuente del material (microorganismo o material botánico), el perfil de impurezas y el detalle de los riesgos de contaminación microbiana u otros tipos de contaminación.

c) Principios activos biológicos o biotecnológicos. La fuente y punto de partida de estos productos son los bancos celulares, tal y como se describe en las guías ICH Q5A [ICH Q5A, 1999], ICH Q5B [ICH Q5B, 1995] e ICH Q5D [ICH Q5D, 1997].

4.- Estrategia de control. Conjunto definido de controles que aseguran el proceso de producción y la calidad del producto final [ICH Q10, 2008]. Dicha estrategia abarca:

- Controles de los atributos de calidad de materiales de partida, materias primas, reactivos, material de acondicionamiento primario, etc.
- Controles implícitos al propio proceso de fabricación.
- Controles en proceso.
- Controles en el principio activo.

Consideraciones para desarrollar una estrategia de control. Se debe asegurar que cada CQA del principio activo está dentro del intervalo, límite o distribución apropiado para asegurar la calidad final del principio activo. Las especificaciones del principio activo son una parte de la estrategia de control total y no necesariamente todos los CQA's necesitan estar incluidos en ellas.

Los CQA's pueden:

1. Estar incluidos en las especificaciones y ser confirmados a través del análisis final del principio activo.
2. Estar incluidos en las especificaciones y ser confirmados a través de controles posteriores (*upstream controls*).
3. No estar incluidos en las especificaciones y ser confirmados a través de controles posteriores.

La Tecnología Analítica de Proceso (PAT, *Process Analytical Technology*) se puede utilizar para mejorar el control del proceso y mantener la calidad final.

La información de la estrategia de control, debe incluir descripciones detalladas de los elementos individuales de la estrategia de control y un resumen general que explique cómo los elementos individuales trabajan juntos para asegurar de forma global la calidad del producto final.

5.- Validación/Evaluación del proceso. La validación del proceso es la evidencia documental de que el proceso, operando con parámetros establecidos, puede ejecutarse de forma efectiva y reproducible para fabricar un principio activo o un intermedio cumpliendo con las especificaciones predeterminadas y los atributos de calidad [ICH Q7, 2000]. La validación del proceso incluye la recolección y evaluación de datos desde la etapa del diseño del proceso hasta la producción comercial, para establecer evidencia científica de que el proceso es capaz de proporcionar de forma consistente un principio activo de calidad.

En el caso de principios activos biológicos o biotecnológicos, se debe incluir información adicional en el dossier en apoyo a la validación del proceso, incluyendo estudios de la validación del proceso a escala comercial y a pequeña escala o escala piloto.

El sistema de calidad y las responsabilidades descritas en la ICH Q10 promueven el uso de enfoques y toma de decisiones basados en el conocimiento científico (*science-based*) y en el análisis de riesgos (*risk-based*). Esto no se limita únicamente a la fase de desarrollo del producto, si no que tiene que continuar durante todo el ciclo de vida del producto, incluyendo por tanto, la fase de producción comercial como fuente de retroalimentación de la estrategia de control y la validación del proceso, así como herramienta para mejorar y actualizar el conocimiento sobre el proceso.

### **3.1.1.5.- Guía para la Industria: Tecnología Analítica de Proceso**

La guía sobre Tecnología Analítica de Proceso (PAT, *Process Analytical Technology*) [US FDA, 2004] pretende ser un soporte para la innovación y mejora de eficiencia durante las etapas de desarrollo, fabricación y garantía de calidad de los productos y procesos.

La guía va a proporcionar un marco para definir el conjunto de principios científicos y herramientas de soporte a la innovación y la estrategia para su implementación en los diferentes fabricantes (principios activos, medicamentos, productos biológicos, etc).

Se define PAT como un sistema para el diseño, análisis y control de la fabricación mediante la realización de mediciones, cada cierto intervalo de tiempo, de los atributos críticos de calidad y los parámetros de proceso con el objetivo asegurar la calidad del producto final.

El concepto analítico hace referencias a métodos químicos, físicos, microbiológicos, matemáticos y análisis de riesgos integrados. El fin de estas herramientas y principios es incrementar el conocimiento acerca del proceso y puede ser usado para cumplir con los requerimientos de validación y control del proceso.

De esta manera, es posible construir la calidad de un producto mediante el profundo conocimiento de:

- Los objetivos terapéuticos del producto: pacientes diana, vía de administración y características farmacológicas, toxicológicas y farmacocinéticas del principio activo.
- Las características químicas, físicas y biofarmacéuticas del principio activo.
- Diseño y selección de excipientes y material de acondicionamiento basado en las propiedades y características previamente estudiadas del principio activo.
- Diseño del proceso de fabricación basándose en los principios de ingeniería, conocimiento de materiales y garantía de calidad para asegurar una calidad del producto final aceptable y reproducible a lo largo de toda la vida útil de un producto.

Este proceso de construcción de la calidad permite estudiar en profundidad las relaciones multi-factoriales entre las materias que componen el producto, el proceso de fabricación, las variables del entorno y sus efectos sobre los atributos de calidad, ayudando así al desarrollo de estrategias efectivas para la mitigación de los riesgos.

La guía, además, facilita la innovación en el desarrollo, fabricación y garantía de calidad centrándose en el conocimiento del proceso mediante 3 pilares:

#### 1) Conocimiento sobre el proceso.

Se considera que un proceso es conocido cuando: (1) todas las fuentes de variabilidad están identificadas y explicadas; (2) la variabilidad es gestionada por el propio proceso; y (3) los atributos de calidad del producto se pueden predecir mediante el espacio de diseño establecido a partir de los materiales utilizados, los parámetros del proceso, el entorno y otros factores.



## 2) Principios y herramientas

En el ámbito farmacéutico, los métodos analíticos para propiedades químicas son bien conocidos y están bien implantados. Por contra, las propiedades físicas y mecánicas de las materias, no siempre están bien definidas y caracterizadas. Con estas herramientas, se pretende mejorar el conocimiento acerca de estas propiedades físicas y evaluar su impacto sobre los atributos críticos de calidad del producto final.

Los ensayos tradicionales, a menudo están enfocados a determinar un solo atributo del API tras la correspondiente preparación de la muestra. Durante esta preparación de la muestra, se pierde información valiosa acerca de la interacción de unas variables con otras. Por tanto, la gran ventaja de las tecnologías empleadas en las determinaciones PAT radica en ofrecer, con una nula o mínima preparación de la muestra, información de múltiples atributos de forma simultánea, pudiendo por tanto estudiar el efecto de las interacciones entre los atributos. Además, a menudo emplea ensayos no destructivos, por lo que la misma muestra puede emplearse en varias determinaciones.

### a. Herramientas PAT

Utilidades para la adquisición de información a fin de facilitar el conocimiento sobre el proceso, la mejora continua y el desarrollo de estrategias para la mitigación del riesgo. Puede aplicarse a operaciones aisladas o a procesos completos de fabricación.

- i. Herramientas multivariable para el diseño, adquisición y análisis de datos. Aquí se pueden incluir: Diseño de Experimentos (DoE, *Design of Experiments*); estudios de superficie de respuesta; simulaciones de proceso; reconocimientos de patrones de respuesta y/o sistemas de gestión de conocimiento.

Los experimentos basados en principios estadísticos de ortogonalidad, distribuciones estadísticas de referencia y la aleatorización, proporcionan medios eficaces para identificar y estudiar el efecto y la interacción de los productos y las variables de proceso.

- ii. Analizadores de Proceso

Proporcionan mediciones no destructivas que contienen información relacionada con los atributos biológicos, físicos y químicos de los materiales que están siendo procesados. Las mediciones pueden realizarse:

- *At-line*: medición en donde se extrae la muestra, se aísla y se analiza cerca del lugar donde tiene lugar el proceso.

- *On-line*: medición, en donde se desvía la muestra del flujo del proceso de fabricación, y tras su medición, puede ser devuelto al proceso de nuevo.
- *In-line*: medición en donde la muestra no es retirada del flujo de proceso mientras se realiza. Puede ser invasiva o no invasiva.

Los datos obtenidos son importantes para el control del proceso a tiempo real, para asegurar la calidad y para establecer los puntos finales de las etapas del proceso.

La instalación de los elementos de medida en los equipos de proceso existentes, se debe hacer después de un análisis de riesgos para asegurar que su instalación no afecte negativamente a la calidad del producto o proceso.

### iii. Herramientas de Control de Proceso

Las estrategias de monitorización y control de proceso están destinadas a vigilar la situación de un proceso y actuar sobre él para mantener el estado deseado. Para ello se puede establecer una metodología de trabajo como la descrita a continuación:

- Identificar y medir los atributos críticos de los materiales y de proceso relacionados con la calidad del producto
- Diseñar un sistema de medición del proceso para permitir la monitorización de los atributos críticos en tiempo real o casi en tiempo real.
- Diseñar controles de proceso que ayuden a realizar modificaciones para asegurar el control de todos los atributos críticos
- Desarrollar correlaciones matemáticas entre los atributos de calidad del producto y las mediciones realizadas en las materias y los parámetros de proceso.

### iv. Mejora Continua y Gestión del Conocimiento

El aprendizaje continuo a través de la recopilación y análisis de datos a lo largo del ciclo de vida de un producto es importante. Estos datos pueden contribuir a justificar las propuestas de cambios y mejoras.

### b. Estrategia basada en riesgos

Se puede esperar una relación inversamente proporcional entre el nivel de comprensión del proceso y el riesgo de producir un producto de mala calidad

### c. Estrategia global de sistemas

El desarrollo, fabricación, garantía de calidad y gestión del conocimiento han de trabajar y coordinarse de manera conjunta e integrada.

#### d. Liberación a tiempo real

La liberación en tiempo real es la capacidad de evaluar y garantizar la calidad de producto intermedio y / o producto final en base a los datos del proceso. Se podría considerar la liberación en tiempo real como un procedimiento analítico alternativo para la liberación final del producto.

La comprensión del proceso, las estrategias de control, medición en línea de los atributos críticos que tienen relación con la calidad del producto proporciona un enfoque científico, basado en riesgos, para justificar como la garantía de calidad a tiempo real es, al menos, equivalente o mejor que los ensayos de laboratorio basados en las muestras tomadas.

#### 3) Estrategia de implementación

Lo ideal es que los principios y herramientas PAT se introduzcan durante la fase de desarrollo.

Se puede evaluar la idoneidad de las herramientas PAT previo a su uso de forma rutinaria. Para ello se pueden instalar los elementos designados (previo análisis de riesgo de su impacto) y emplearlos durante un tiempo para evaluar la idoneidad de la herramienta y de la utilidad de la información obtenida.

Se deben evaluar científicamente estos datos para determinar cómo estos conjuntos de datos afectan a la calidad y a la implantación de herramientas PAT. Estos datos pueden ser considerados como datos de investigación.

Finalmente se detalla la forma de comunicación con la agencia para optimizar los tiempos de respuesta y no acumular retrasos, empleando portales y direcciones de las secciones de trabajo para PAT creadas para tal efecto en la Agencia reguladora americana (FDA, *Food & Drug Administration*).

#### **3.1.2.- Estudios de Preformulación**

Se define como estudios de Preformulación aquellos relacionados con la investigación de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de un principio activo sólo o cuando se combina con excipientes, con el objetivo de generar la mayor cantidad de información útil para su formulación en una forma farmacéutica estable y biodisponible.

Dentro de los estudios que pueden ser abordados para la obtención de toda la información relacionada con el principio activo se encuentran:

A) Estudio de las propiedades químicas del principio activo que puedan tener impacto en la forma de dosificación:

1. Estado natural: sólido, líquido o gaseoso
2. Propiedades organolépticas: color, olor, aspecto, etc.

3. Pureza
    - i. Impurezas inorgánicas: cloruros, sulfatos, fosfatos, metales pesados
    - ii. Contenido en agua
    - iii. Residuos de solventes de síntesis
    - iv. Productos relacionados con el propio principio activo
  4. Reactividad
  5. Estabilidad en múltiples entornos y/o condiciones:
    - i. Temperatura
    - ii. Humedad
    - iii. Oxígeno
    - iv. Luz
    - v. pH
    - vi. Microbiológica
    - vii. En disolución
- B) Estudio de las propiedades físicas del principio activo que puedan tener impacto en la forma de dosificación:
1. Descripción física del producto (diagrama de fases)
  2. Estudio de la conformación de su estructura: cristalina, amorfa, existencia de polimorfos, etc
  3. Características de las partículas individuales:
    - i. Tamaño
    - ii. Forma
    - iii. Fluidez
    - iv. Superficie específica
    - v. Carga electrostática
  4. Características de las partículas como conjunto:
    - i. Distribución (Percentiles)
    - ii. Fluidez y Deslizamiento
    - iii. Tamaño medio
    - iv. % de finos
    - v. % de gruesos
  5. Solubilidad
    - i. Determinación de pKa
    - ii. Influencia de la temperatura
    - iii. Perfil de solubilidad frente a pH
    - iv. Mecanismos de solubilización
  6. Velocidad de disolución
  7. Coeficiente de reparto
  8. Punto de fusión

- C) Estudio de las propiedades biológicas del principio activo que puedan tener impacto en la biodisponibilidad del producto:
1. Lugar de absorción
  2. Velocidad de acceso al lugar de acción farmacológica
  3. Estudios de compatibilidad:
    - i. Fármaco-excipiente
    - ii. Fármaco-materiales de acondicionamiento
  4. Interacciones entre el principio activo y otros fármacos

Con todos estos estudios y toda esta información, se pretende seleccionar la forma farmacéutica más adecuada al principio activo así como los excipientes y materiales de acondicionamiento más óptimos. Además se busca detectar lo antes posible posibles interacciones físicas y/o químicas entre el principio activo y los excipientes y entre el principio activo y otros elementos que intervienen en la elaboración de la forma farmacéutica.

### **3.1.3.- Sistemas de experto**

A la vista de la gran cantidad de ensayos que hay que realizar previos a la formulación de un principio activo y debido a la gran cantidad de información que se genera, a veces es necesario buscar herramientas que permitan optimizar el gran esfuerzo que es necesario realizar.

Una buena opción en estos casos puede ser recurrir a un “sistema de experto”. Esta herramienta es una aplicación informática capaz de solucionar un conjunto de problemas que exigen un gran conocimiento sobre un determinado campo. Dicha aplicación puede ser de baja complejidad (basada en hojas de cálculo, por ejemplo) o de altísima complejidad (algunos software pioneros en este ámbito fueron “Dipmeter Advisor®”, “Dendral®” o “Mycin®”) en función de la finalidad de la misma, los datos que gestione y el detalle que se espere de sus respuestas.

Estos sistemas pueden ser entendidos como una rama de la inteligencia artificial, donde el poder de resolución de un problema radica en la existencia de un algoritmo que integre los datos que entran en el sistema, los procese mediante una base de conocimiento (previamente configurada con la experiencia y conocimiento que se quiere gestionar) y genere una respuesta o solución que sea razonable y concorde a los datos aportados.

Los sistemas de experto, principalmente se pueden dividir en tres categorías:

- A) Basados en reglas previamente establecidas.
- B) Basados en casos o CBR (*Case Based Reasoning*).
- C) Basados en redes bayesianas.

Entre las variadas ventajas que los sistemas de experto pueden aportar, se pueden destacar las siguientes:

- No alterabilidad: un sistema experto no envejece, y por tanto no sufre pérdida de facultades con el paso del tiempo
- Replicación: Una vez programado un sistema experto se puede replicar infinidad de veces.
- Rapidez: Un sistema experto puede obtener información de una base de datos y realizar cálculos numéricos mucho más rápido que cualquier ser humano.
- Bajo coste: A pesar de que el coste inicial pueda ser elevado, gracias a la capacidad de duplicación el coste finalmente es bajo.
- Fiabilidad: Los sistema experto no se ven afectados por condiciones externas (cansancio, presión, pereza, etc.).

Por el contrario, también hay que tener en cuenta las limitaciones que estas herramientas pueden tener:

- Sentido común: Para un sistema experto no hay nada obvio, a no ser que se especifique que algo no es posible.
- Capacidad de aprendizaje limitada: El aprendizaje de un sistema experto es muy complicado, haciendo que no sean capaces de aprender de sus errores y de errores ajenos.
- Perspectiva global: Un sistema experto no es capaz de distinguir cuales son las cuestiones relevantes de un problema y separarlas de cuestiones secundarias.
- Capacidad sensorial: Un sistema experto carece de sentidos.
- Flexibilidad: Un sistema experto no es flexible a la hora de aceptar datos para la resolución de un problema, solo admite el formato esperado.
- Conocimiento no estructurado: Un sistema experto no es capaz de manejar conocimiento poco estructurado.

### 3.2.- FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES: COMPRIMIDOS

Los comprimidos son formas de dosificación sólidas normalmente obtenidas mediante compresión única o múltiple de polvos o granulados [WHO, 2011]. También pueden ser obtenidos mediante otras técnicas tales como extrusión, molduración o liofilizado [Ph. Eur. 8.0, 2014]. Los comprimidos contienen una unidad de dosificación de uno o más principios activo [RFE 3ª, 2005]. Los comprimidos son normalmente cilindros sólidos, con caras superficiales lisas o convexas y cuyos bordes pueden ser biselados o no [WHO, 2011], [Ph. Eur. 8.0, 2014]. Son preparaciones en forma de dosis unitarias diseñadas para la administración oral que pueden ser recubiertas o no [WHO, 2011]. Cuando no tienen intención de modificar la liberación normal del principio activo, se consideran comprimidos de liberación inmediata [USP37, 2014].

Los comprimidos pueden variar respecto a la forma, tamaño y peso de su presentación [Voight & Bornschein, 1982], [Ansel et al., 2004], si bien sus dimensiones más comunes están entre los 5 y los 17 mm y su peso entre 50 mg y 1 gramo [García & Santos, 1993]. Estos valores dependen de factores como la dosis de principio activo a administrar o la vía de administración y del uso al que esté destinado el comprimido. Los comprimidos pueden llevar grabados o impresiones con su denominación, dosis, marca de identificación o una ranura o cruz para favorecer su división. [WHO, 2011], [Ph. Eur. 8.0, 2014]. Si las ranuras se realizan para facilitar la rotura del comprimido con la única intención de facilitar la administración (y no con fines de fraccionar la dosis), no es necesario demostrar la cantidad de principio activo contenida en las partes resultantes [WHO, 2011]. Esta gran variedad de presentaciones permite formular de un modo óptimo, prácticamente cualquier principio activo [Vila, 1997].

Las formas más habituales de presentación de comprimidos suelen ser lenticulares, redondas o cilíndricas (de cara plana o biconvexa) si bien en la actualidad se ha ampliado enormemente las posibilidades con formas, dimensiones, colores y marcas identificativas diversas [USP37, 2014].

Acorde a las indicaciones de la Farmacopea Internacional [WHO, 2011] y la Farmacopea Europea actual [Ph. Eur. 8.0, 2014], los comprimidos pueden ser clasificados como se muestra a continuación:

- Comprimidos no recubiertos.
- Comprimidos recubiertos. Donde se encuentran:
  - o Comp. con recubrimiento de azúcar o grageas.
  - o Comp. con recubrimiento o cubierta pelicular (*film-coated*).
- Comprimidos solubles.
- Comprimidos dispersables.

- Comprimidos efervescentes.
- Comprimidos masticables.
- Comprimidos para utilizar en la cavidad bucal. Donde se encuentran:
  - o Comprimidos sublinguales.
  - o Comprimidos bucales.
  - o Comprimidos bucodispersables
- Comprimidos de liberación modificada (*modified-release*). Que incluye:
  - o Comprimidos de liberación retardada (*delayed-release*): con recubrimiento gastrorresistente o entérico.
  - o Comprimidos de liberación sostenida (*sustained-release*).
- Liofilizados orales.

### **3.2.1.- Indicaciones**

Los comprimidos orales pueden ejercer su acción de forma local, como ocurre con aquellos que contienen antisépticos o antiácidos [García & Santos, 1993]; si bien, lo más frecuente es que estén destinados a ejercer, previa absorción del principio activo por parte del organismo, efectos sistémicos. Estos últimos pueden ser de liberación inmediata, dispersables en agua previamente a la ingesta o de liberación controlada en función de la patología a tratar.

Ciertos comprimidos son administrados por otras vías. Esto, condiciona a la vez que define, su función; por ejemplo los comprimidos vaginales, que están diseñados para acciones locales y suelen contener antifúngicos y antisépticos [García & Santos, 1993]; o los comprimidos de implantación que suelen emplearse para la administración de hormonas en veterinaria [Voight & Bornschein, 1982], [King & Schwartz, 2000].

### **3.2.2.- Ventajas e Inconvenientes**

#### **3.2.2.1.- Ventajas**

Los comprimidos presentan una serie de cualidades que les hacen ser la forma farmacéutica de elección para la gran mayoría de tratamientos. Entre las cuales se puede destacar:

- Dosificación. Constituye la forma farmacéutica de administración oral con la mayor precisión en la dosificación (para la mayor parte de dosis) [Banker & Anderson, 1986].
- Características organolépticas. Se pueden enmascarar con gran facilidad características desagradables de olor, sabor [USP37, 2014] y palatabilidad mediante técnicas de recubrimiento o incorporando excipientes correctivos a la formulación [Olivero, 1982], [Rubinstein, 1988], [Rawlñins, 1977].



- Administración. Dado que se suministra por ingesta directa, no es necesario ningún tipo de dispositivo, tecnología o ayuda de otras personas para su administración. Adicionalmente, por su forma, estructura compacta y pequeño tamaño, pueden ser ingeridos fácilmente [Olivero, 1982], [Rubinstein, 1988], [Banker & Anderson, 1986].
- Estabilidad. Son las formas orales con mejores propiedades de estabilidad mecánica, química y microbiológica. Por ello, los medicamentos formulados en forma de comprimidos, suelen presentar periodos de validez muy prolongados [Olivero, 1982], [Rubinstein, 1988], [Banker & Anderson, 1986].
- Identificación. La gran variedad de formas así como el empleo de marcas, letras, colores, biselados, etc; permite una fácil identificación de los diferentes comprimidos. Los colorantes son añadidos en los comprimidos a menudo con fines estéticos o para facilitar la identificación del producto [USP37, 2014], [Olivero, 1982], [Rubinstein, 1988], [Banker & Anderson, 1986].
- Liberación controlada. Es posible modular, empleando la tecnología adecuada, la velocidad y lugar de liberación [USP37, 2014] del principio activo en función del objetivo terapéutico del mismo [Rubinstein, 1988], [Banker & Anderson, 1986].
- Costes. Los actuales métodos industriales de fabricación permiten producciones a gran escala con rendimientos muy altos, lo cual hace que los comprimidos sean una forma farmacéutica muy eficiente en cuanto al coste de producción [Rubinstein, 1988], [Banker & Anderson, 1986], [Rawlñins, 1977].

### **3.2.2.2.- Inconvenientes**

La administración de los comprimidos presenta algunas deficiencias, que hace que no pueda ser considerada la forma farmacéutica de administración ideal para todo tipo de situaciones:

- Características del fármaco. A veces el principio activo a formular presenta una baja humectabilidad o una baja capacidad de compresión [Banker & Anderson, 1986], [Rawlñins, 1977], [Nogueira et al., 1981].
- Biodisponibilidad. Los principios activos han de absorberse a través del sistema digestivo y pasar por el hígado, lo cual puede hacer disminuir considerablemente la cantidad de principio activo disponible para realizar la actividad prevista (efecto primer paso hepático). Los comprimidos sublinguales evitan este inconveniente al ser absorbidos directamente al torrente sanguíneo desde la mucosa de la cavidad oral [Voight & Bornschein, 1982].
- Velocidad de acción. Debido a la fase de disgregación, disolución y absorción del fármaco, la velocidad de actuación del mismo cuando es

administrado por esta vía no es excesivamente rápida [Rubinstein, 1988], [Ansel et al., 2004].

- Ingestión. No es la vía de administración adecuada para ciertos segmentos de población de personas con problemas de deglución (como por ejemplo ancianos, lactantes, personas inconscientes, pacientes con disfunciones digestivas, etc) [Olivero, 1982], [Rubinstein, 1988], [Rawlñins, 1977].

### **3.2.3.- Tecnologías de Fabricación**

Los comprimidos están constituidos por uno o más principios activos, a los que se ha añadido o no excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, sustancias capaces de modificar el comportamiento del preparado en el tracto digestivo, colorantes autorizados y aromatizantes [RFE 3ª, 2005], [USP37, 2014], [Ph. Eur. 8.0, 2014]. El proceso de fabricación de los comprimidos es simple, pero plantea algunos puntos críticos que hay que solventar durante el desarrollo de la formulación. No solo es necesario poder dosificar la cantidad de polvo o granulado necesario en la máquina de comprimir, también es preciso que ese polvo o granulado reúna una serie de condiciones: 1) las partículas deben poseer unas características de compresibilidad tales que sea posible que se mantengan unidas de forma estable para garantizar una resistencia mecánica suficiente como para permitir las diversas manipulaciones a las que se les somete, sin desmenuzarse ni romperse [RFE 3ª, 2005], [WHO, 2011], [Ph. Eur. 8.0, 2014]; 2) deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras partes; y 3) el mezclado con los excipientes debe ser llevado a cabo de tal manera que se asegure la homogeneidad de la mezcla [WHO, 2011]. Los comprimidos obtenidos han de permanecer estables física y químicamente durante todo el período de vida del producto, no viéndose afectados por el aire, la luz, así como ciertas temperaturas y grados de humedad. Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes [USP37, 2014] y habitualmente también una etapa de proceso denominada granulación, para poder ser comprimidos. Tanto durante el proceso de fabricación como en las etapas posteriores, se tienen que tomar las medidas necesarias para asegurar la calidad microbiológica de los comprimidos [Ph. Eur. 8.0, 2014].

Entre las principales clases de excipientes [Le Hir, 1997] que pueden formar parte de un comprimido, se tienen los siguientes:

- Diluyentes. Los diluyentes son sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos [Olivero, 1982], [Marshall, 1979], [Rubinstein, 1988]. Son añadidos cuando la cantidad de principio activo es muy pequeña o

las propiedades del principio activo no permiten una compactación adecuada [USP37, 2014]. Entre los más utilizados se pueden destacar la lactosa, la celulosa microcristalina o el almidón.

- Aglutinantes. Sustancias que favorecen la unión de las partículas de la mezcla y favorece la conformación del comprimido. [USP37, 2014]. La mayoría de los aglutinantes necesitan ser humectados para ser adhesivos [Olivero, 1982], [Denoel & Jaminet, 1971], [Rubinstein, 1988], [Nogueira et al., 1981]. Los más utilizados son la polivinilpirrolidona, el almidón de maíz, la gelatina o los derivados de celulosa como la metilcelulosa.
- Lubrificantes (deslizantes y antiadherentes). Eliminan o reducen la fricción [USP37, 2014] entre las partículas de la mezcla para comprimir y entre ésta y la superficie de las matrices y los punzones [WHO, 2011]. Debe evitarse el uso excesivo de este tipo de sustancias, ya que pueden reducir la resistencia mecánica del comprimido final y/o prolongar el tiempo de desintegración y de solución [WHO, 2011]. Se suele emplear en forma de mezcla de dos o más, a fin de corregir todos los problemas de flujo, fricción, y adherencia de la masa a comprimir [Marshall, 1979], [Denoel & Jaminet, 1971], [Seth et al., 1980], [Gunsel & Kanig, 1976]. Los lubricantes más usados son el estearato magnésico, el talco, la sílice coloidal anhidra y el estearil fumarato sódico.
- Disgregantes. Facilitan la reducción del comprimido en pequeñas partículas una vez que se pone en contacto con agua o fluidos biológicos [USP37, 2014]. Los disgregantes se utilizan para acelerar el proceso de disgregación del comprimido en el agua y jugos digestivos, facilitando así su liberación, previa a su disolución y absorción [Rubinstein, 1988], ya que la velocidad de liberación del fármaco es mayor a partir de las partículas disgregadas que del comprimido entero o de sus fragmentos [Voight & Bornschein, 1982], [Olivero, 1982], [Rawlñins, 1977], [Nogueira et al., 1981], [Seth et al., 1980], [Banker et al., 1980], [Gunsel & Kanig, 1976]. Disgregantes de uso frecuente son el almidón de maíz, la croscarmellosa y la crospovidona.

Existen más clases de excipientes, si bien son de menor uso y no siempre están presentes en todos los comprimidos, como por ejemplo los humectantes, las sustancias reguladoras de pH, los colorantes, los aromatizantes, los antioxidantes o los adsorbentes.

En lo relativo a las máquinas de comprimir empleadas, si bien existen dos tipos (excéntricas y rotatorias), las empleadas de forma generalizada en los procesos industriales de fabricación son las de tipo rotatorio, por ser las de mayor rendimiento. Este tipo de máquinas se caracterizan por tener un sistema de alimentación o tolva que permanece fijo y una matriz móvil. Dispone de una platina horizontal cilíndrica y giratoria en la que se alojan las matrices y los

punzones inferiores [Sinka et al., 2009]. Sobre ella, se sitúa un tambor que gira a igual velocidad y donde están ubicados los punzones superiores. Al girar todo el sistema, las matrices pasan por debajo de la tolva. La compresión tiene lugar a medida que ambos punzones pasan entre un par de rodillos que imprimen a ambos la misma presión, con lo que la masa resulta comprimida simétricamente por ambas caras [Voight & Bornschein, 1982], [King & Schwartz, 2000], [Olivero, 1982], [Marshall, 1979], [Denoel & Jaminet, 1971], [Rawlins, 1977], [Gunsel & Kanig, 1976], [Loeffler & Ebey, 1990].

Como todos los procesos industriales de fabricación de comprimidos emplean este tipo de máquinas, las diferentes formas de fabricación de los comprimidos (desde un punto de vista tecnológico) se deben realmente a la forma de obtención de la masa a comprimir.

Por tanto, se puede realizar una clasificación de los comprimidos en función del proceso tecnológico empleado para obtener la masa pulverulenta a comprimir, obteniéndose tres métodos generales: granulación húmeda, granulación seca y compresión directa [USP37, 2014].

### **3.2.3.1.- Granulación vía húmeda**

La forma de general de elección a la hora de elaborar un granulado para su compresión, es la granulación por vía húmeda ya que facilita la formulación y la resolución de problemas presentes en el principio activo y que no pueden ser corregidas empleando las otras vías. El proceso se considera vía húmeda acuosa cuando el solvente empleado es agua, por el contrario se considera vía húmeda anhidra cuando se emplea un solvente orgánico. Este proceso es especialmente útil para conseguir mezclas uniformes en el caso de principios activos dosificados en cantidades muy bajas [USP37, 2014]. También facilita la humectación y disolución de principios activos poco soluble o hidrofóbicos [USP37, 2014]. Los procesos de granulación húmeda reducen también el riesgo de segregación de los componentes de la mezcla durante el proceso de compresión [WHO, 2011]. Durante este proceso, es necesario seguir una serie de pasos o etapas:

- Pulverización y mezclado de componentes. El primer paso para la granulación (y en general para la fabricación de comprimidos, independientemente del proceso tecnológico empleado) es el tamizado previo (opcional) y mezcla de los componentes que componen la formulación. Con ello se consigue una mezcla homogénea de polvos.
- Humectación de la mezcla. Mediante la adición de un solvente, se busca que las partículas adquieran características/capacidad de adhesividad. La cantidad de disolvente a añadir es un factor decisivo, por lo que hay que buscar la cantidad más adecuada (un exceso de disolvente provocará que la masa se quede adherida a la malla de granulación; y

un defecto de disolvente provocará que los gránulos no sean consistentes y que parte del polvo no sea granulado). Las cantidades teóricas de disolvente a emplear en el proceso de granulación dependen de la naturaleza de los componentes y del tamaño de gránulo deseado, pero en general oscilan entre el 10% y el 20% de la masa a granular [García & Santos, 1993].

La humectación puede realizarse empleando únicamente el solvente de humectación o bien una solución de un agente aglutinante en dicho solvente.

Este proceso tiene que realizarse en equipos adecuados para este proceso: equipos de amasado o amasadores [García & Santos, 1993].

- Granulación. Es el proceso de forzar el paso de la masa húmeda obtenida anteriormente, a través de un tamiz de una determinada abertura de malla, para obtener unos pequeños cilindros que constituyen el granulado [Olivero, 1982], [Marshall, 1979], [Gunsel & Kanig, 1976], [Rotteglia, 1966]. Esta operación puede realizarse en diferentes tipos de equipos en función del resultado deseado. Dicho tamaño de gránulo también va a depender del tamaño final del comprimido [Olivero, 1982], [Marshall, 1979], [Gunsel & Kanig, 1976], [Banker & Anderson, 1986]. En los equipos de amasado/granulado de alta velocidad, esta etapa puede obviarse al obtenerse directamente un producto granulado húmedo.
- Deseccación. Una vez obtenido el granulado, se procede a eliminar el exceso de humedad. El control de la humedad residual al finalizar la etapa de secado es importante [WHO, 2011]. El grado de humedad óptimo se sitúa en torno al 2-3%, aunque dependerá de cada formulación [García & Santos, 1993]. Normalmente, el proceso de secado se realiza por incremento de temperatura (aunque existen otras opciones como vacío, radiaciones infrarrojas o microondas). Para evitar problemas con aumento de los productos de degradación, inestabilidad o formación de una costra exterior que impida el secado, es recomendable realizar el incremento de temperatura de forma lenta y gradual [García & Santos, 1993].
- Tamización final. Tras el secado del granulado, se procede a un tamizado por dos o más tamices en función del tamaño de partida, el tamaño final deseado y el peso final que tendrá el comprimido. Suele ser recomendable efectuar una tamización progresiva por diferentes diámetros de luz de tamiz con el fin de evitar la formación excesiva de polvo fino. De forma general, el primer tamiz empleado suele ser de la misma luz que el empleado en el paso final de la granulación [García & Santos, 1993].

Una vez realizados todos estos pasos, el granulado obtenido es mezclado con los excipientes extragranulares, dando lugar a la mezcla final que puede pasar

a la siguiente etapa de producción y ser comprimida. En la figura 3.1 se muestra un esquema de la fabricación de comprimidos mediante granulación vía húmeda.

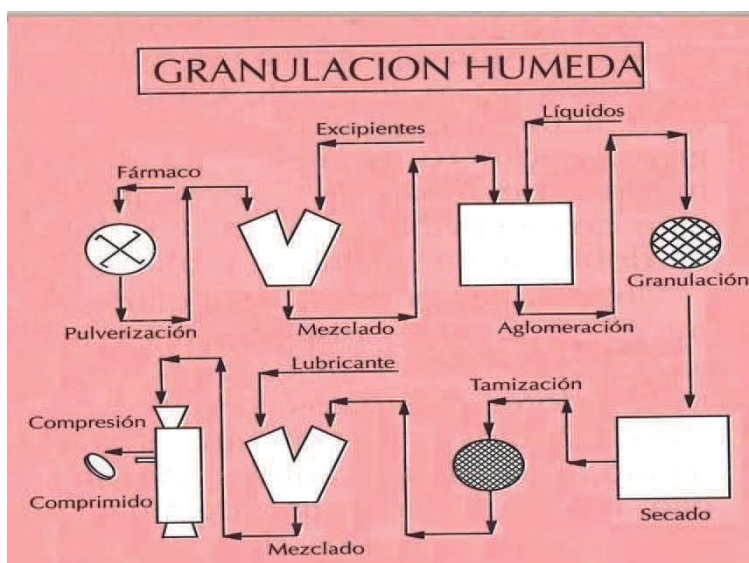


Figura 3.1: Proceso de fabricación de comprimidos obtenidos mediante granulación vía húmeda [Ansel et al., 2004].

### 3.2.3.2.- Granulación vía seca

Proceso que se lleva a cabo cuando los componentes del comprimido son sensibles a la humedad o no soportan las temperaturas de la fase de secado y además poseen suficientes propiedades cohesivas. En estos casos puede recurrirse a la vía seca para formar el granulado [King & Schwartz, 2000], [Olivero, 1982], [Ansel et al., 2004]. El proceso de granulación seca mejora las propiedades de flujo de la mezcla [USP37, 2014]. Una vez seguidos los pasos comunes de tamización y mezclado de componentes, se emplea una de las dos técnicas más habituales para realizar este tipo de granulación: el briqueteado y la compactación por rodillos [King & Schwartz, 2000], [Ansel et al., 2004], [Banker & Anderson, 1986], [Rawlins, 1977], [Nogueira et al., 1981], [Seth et al., 1980], [Casadio, 1972], [Gunsel & Kanig, 1976].

En el briqueteado se comprime directamente el polvo constituido por una mezcla del principio(s) activo(s), los excipientes y los lubricantes. Al menos uno de los excipientes ha de tener propiedades cohesivas. La obtención de las briquetas o comprimidos de gran tamaño se realiza en máquinas de comprimir equipadas con punzones planos de gran diámetro. Los elementos obtenidos son posteriormente fraccionados en un molino obteniéndose el granulado. Dicho granulado ha de someterse posteriormente a un tamizado (en uno o varios pasos) a fin de lograr el tamaño de partícula deseado [Banker & Anderson, 1986], [Seth et al., 1980], [Gunsel & Kanig, 1976].

El método de compactación se basa en pasar la mezcla de materias por unos rodillos a gran presión [García & Santos, 1993], obteniéndose una lámina compactada. Si la presión ejercida durante el proceso es excesiva, se corre el riesgo de prolongar el tiempo de disolución del comprimido [King & Schwartz, 2000], [Seth et al., 1980]. Dicha lámina sufre los mismos procesos que los antes descritos de fragmentación en molino y tamizado para alcanzar el tamaño de partícula requerido.

Una vez obtenido el granulado con el tamaño de partícula adecuado, es mezclado con los excipientes extragranulares seleccionados y se obtiene el polvo adecuado para la máquina de comprimir. En la figura 3.2 se muestra un esquema de la fabricación de comprimidos mediante granulación vía seca.

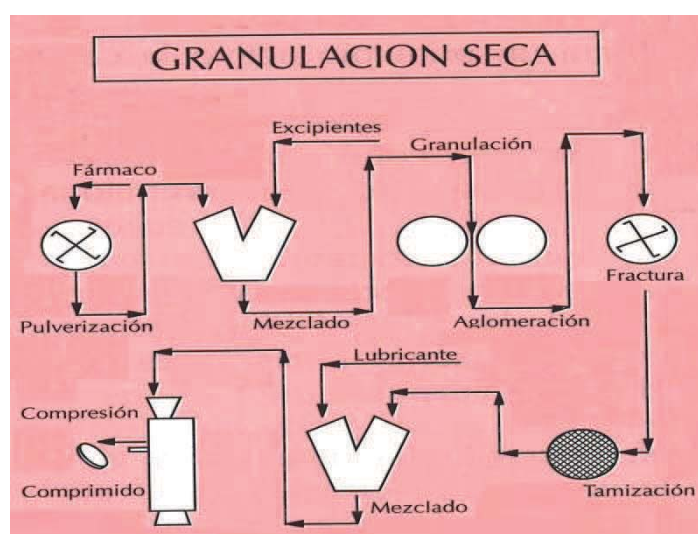


Figura 3.2: Proceso de fabricación de comprimidos obtenidos mediante granulación vía seca [Ansel et al., 2004].

### 3.2.3.3.- Compresión directa

Se entiende por compresión directa la compresión de principios activos pulverulentos o mezclas de estos con excipientes, sin ninguna etapa intermedia adicional. El proceso de mezcla puede hacerse en uno o varios pasos.

El proceso de compresión directa conlleva un mezclado en seco del principio activo los excipientes seguido de un proceso de compresión [USP37, 2014]. Este sencillo proceso solo puede ser llevado a cabo cuando el principio activo y los excipientes poseen unas características de flujo y de compresión adecuadas y por tanto no requieren ninguna etapa previa [USP37, 2014]. En general, esta tecnología de fabricación se emplea menos ya que no hay muchos principios activos que puedan ser comprimidos por vía directa con buenos resultados, si bien es la más rentable desde un punto de vista económico, con lo cual las empresas están muy interesadas en su desarrollo a

nivel industrial. Esta característica depende, en gran medida, del sistema de cristalización de la sustancia (ya que condiciona su deformación plástica y la reorganización de las partículas). Las sustancias cristalizadas en un sistema isométrico pueden, en la mayoría de los casos, comprimir directamente. Por el contrario, partículas que cristalizan en sistemas monoclinicos o triclinicos, es muy difícil comprimir las directamente [Olivero, 1982], [Denoel & Jaminet, 1971], [Nogueira et al., 1981], [Seth et al., 1980], [Casadio, 1972]. Estas consideraciones acerca de la estructura de cristalización y la capacidad de compresión hay que tomarla como orientación ya que en ambos casos hay excepciones [Olivero, 1982]. A la hora de evaluar la capacidad de compresión directa de un principio activo, también han de tenerse en cuenta otros parámetros que aporten información acerca de su cohesión intramolecular (como los parámetros evaluados en el sistema de experto SeDeM que se detallan en el apartado 4.2.1.2.2.).

Otros de los inconvenientes para aplicar la compresión directa es la distribución del tamaño de partícula de los componentes y la escasa o mala capacidad de flujo del polvo [WHO, 2011]. Para paliar esto, existen básicamente dos estrategias:

- A) Emplear dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de la mezcla pulverulenta [King & Schwartz, 2000].
- B) Adicionar excipientes capaces de dotar a la formulación de las características requeridas para la compresión directa (excipientes de compresión directa). Esta es la forma más fácil y habitual para poder conferir a un polvo la capacidad de deslizamiento necesaria para comprimir directamente.



En la figura 3.3 se muestra un esquema de la fabricación de comprimidos mediante compresión directa.

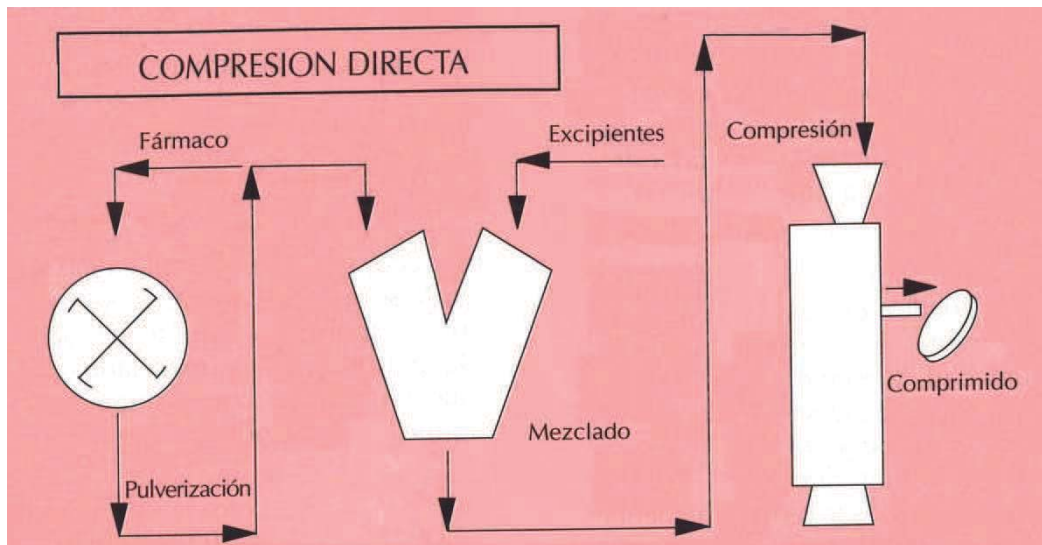


Figura 3.3: Proceso de fabricación de comprimidos obtenidos mediante compresión directa [Ansel et al., 2004].

