



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) i a través del Dipòsit Digital de la UB (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) y a través del Repositorio Digital de la UB (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) service and by the UB Digital Repository (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

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- CONTEXTUALIZACIÓN DEL TEMA: PARADIGMA ICH

La industria farmacéutica invierte anualmente muchos millones de euros en la búsqueda y desarrollo de nuevos medicamentos que poner en el mercado para ocupar los nichos terapéuticos existentes. Por ello resulta clave, como política de supervivencia a largo plazo, la optimización de todo el dinero y tiempo asignado a los campos de Investigación y Desarrollo (I+D) y Desarrollo Industrial (DI) a fin de poder tener un retorno (económico o de otro tipo) de las inversiones que realiza.

A raíz de estos requerimientos por parte de la Industria farmacéutica, a principios de la década de los 90's surgió una organización internacional de carácter no vinculante denominada "*International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*", conocida popularmente por las iniciales ICH [www.ich.org]. El esfuerzo llevado a cabo por esta organización se centra en los principales atributos de calidad que definen a un medicamento: Calidad, Seguridad y Eficacia. Con ello, ha contribuido de forma significativa, con el paso del tiempo, al establecimiento de un sólido paradigma regulatorio común para las principales Autoridades Regulatorias: Europa, Estados Unidos y Japón. El trabajo realizado en las diferentes áreas, ha tenido como resultado una interpretación más homogénea de las guías técnicas y requerimientos regulatorios para el registro de productos, logrando de esta forma, una optimización de las pruebas e informes realizados durante las fases de Investigación y Desarrollo de los nuevos medicamentos.

¿El resultado? Se han desarrollado una serie de guías técnicas para obtener la información y resultados necesarios para completar los apartados y módulos que componen el dossier de un producto, que son aceptadas por las principales agencias reguladoras de todo el mundo, si bien ese proceso de implementación no está siendo tan rápido como se esperaba [Beneyto & Manzano, 2012]. Ello repercute, desde un punto de vista industrial, en la requerida optimización de costes ya que se pueden diseñar pruebas y ensayos que van a satisfacer los requerimientos regulatorios de forma global y armonizada.

Las guías se han agrupado en torno a los principales atributos de calidad del medicamento, de tal forma que abarcan una gran cantidad de temas y tópicos relacionados con la fabricación industrial de medicamentos. Las guías existentes a fecha Junio de 2014, se detallan a continuación [www.ich.org]:

Guías relacionadas con la Calidad de los medicamentos (Guías “Q”):

- Q1A-Q1F: Estabilidad
- Q2: Validaciones analíticas
- Q3A-Q3D: Impurezas
- Q4-Q4B: Farmacopeas
- Q5A-Q5E: Calidad de productos biotecnológicos
- Q6A-Q6B: Especificaciones
- Q7: Normas de correcta fabricación para fabricantes de principios Activos
- Q8: Desarrollo farmacéutico
- Q9: Gestión de riesgos para la calidad
- Q10: Sistema de calidad farmacéutico
- Q11: Desarrollo y fabricación de nuevos principios activos

Guías relacionadas con la Seguridad de los medicamentos (Guías “S”):

- S1A-S1C: Estudios de carcinogenicidad
- S2: Estudios de genotoxicidad
- S3A-S3B: Toxicocinética y farmacocinética
- S4: Ensayos de toxicidad
- S5: Toxicología reproductiva
- S6: Productos biotecnológicos
- S7A-S7B: Estudios farmacológicos
- S8: Estudios inmunotoxicológicos
- S9: Evaluación no-clínica de medicamentos anticancerosos
- S10: Evaluación de fotoseguridad

Guías relacionadas con la Eficacia de los medicamentos (Guías “E”):

- E1-E2F: Seguridad clínica
- E3: Informes de ensayos clínicos
- E4: Estudios dosis-respuesta
- E5: Factores étnicos
- E6: Buenas prácticas clínicas
- E7-E11: Ensayos clínicos
- E12: Evaluación clínica por categorías terapéuticas
- E14: Evaluación clínica
- E15-E16: Farmacogenómica

Paralelamente se han desarrollado una series de guías, que no pueden ser clasificadas únicamente en alguna de las categorías anteriores, por lo que se ha generado una categoría multidisciplinar para aquellas guías que abarcan varios aspectos (Guías “M”):

- M1: Terminología MedDRA
- M2: Estándares electrónicos
- M3: Estudios de seguridad no-clínicos
- M4: Documento técnico común (CTD)
- M5: Diccionarios de terminología
- M6: Terapia génica
- M7: Impurezas genotóxicas
- M8: Documento técnico común electrónico (eCTD)

El trabajo llevado a cabo en esta tesis doctoral se centra en los esquemas de trabajo descritos en las guías ICH Q8, Q9, Q10 y Q11 [ICH Q8, 2009], [ICH Q9, 2005], [ICH Q10, 2008], [ICH Q11, 2012]. Dicha metodología se centra en la definición de una estrategia de pruebas tal, que permita la minimización de ensayos y maximización del conocimiento obtenido a fin de optimizar los recursos existentes y acortar los tiempos de las etapas del desarrollo de un producto.

Partiendo de estas consideraciones y de la publicación de las nuevas GMP's por parte de la *Food & Drug Administration* [US FDA, 2004], ha surgido una nueva forma de interpretar el concepto de calidad de los productos farmacéuticos basado en el conocimiento científico y respetando, al menos, los niveles de calidad existentes. La calidad de un producto ha pasado de ser evaluada de una forma meramente experimental basada en la verificación, mediante los ensayos correspondientes de los atributos de calidad de producto final, a ser construida desde las etapas más iniciales del desarrollo de los productos mediante una metodología sistemática basada en el diseño y desarrollo de formulaciones y procesos de fabricación capaces de asegurar la calidad esperada [ICH Q8, 2009]. Para ello es necesario profundizar en las características del producto y en el proceso diseñado para evaluar todas las variables que pueden tener impacto y que pueden provocar una pérdida de la calidad esperada para el producto y estudiarlas empleando técnicas eficientes, ya que los estudios de las variables de una en una empleando el método universal de ensayo-error son las que consumen más tiempo y dinero [Beneyto, 2007], [Charoo et al., 2012]. Para la FDA, la opción de no hacer nada y mantener la situación actual de los productos no es una opción [IBM, 2005].

Este cambio en la manera de entender la calidad del producto, se resume en la idea de pasar de la calidad obtenida mediante análisis (del inglés, *Quality by Testing–QbT–*) [Yu, 2008] a la calidad obtenida desde el desarrollo del producto (*Quality by Design–QbD–*), con la intención de asegurar siempre la calidad del producto final (*Quality for Future*) [Beneyto & Manzano, 2012]. Este cambio ha evolucionado el concepto de que un producto es bueno si cumple

las especificaciones con independencia del camino recorrido para llegar a ese punto, por un modelo de gestión y valoración de la calidad de los productos farmacéuticos basado en el conocimiento.

Para poder desarrollar el concepto de Calidad por Diseño, existen una serie de herramientas y metodologías de trabajo. Entre ellas destacan:

- El diseño de experimentos (*Design of Experiments – DoE –*). La herramienta más popular y de más amplio uso ya que es la que presenta la mejor relación coste beneficio [Snee, 2011] y que puede optimizarse más si cabe, ejecutándose de forma reducida [Vishwas et al., 2012].
- Simulaciones de escalado.
- Evaluación y gestión de riesgos (mediante herramientas como FMEA, PHA, etc).
- La Tecnología Analítica de Procesos (*Process Analytical Technology – PAT –*).

La forma de emplear y combinar las herramientas existentes no está establecida ni fijada de manera formal. Sin embargo, sí que existe un esquema general de etapas y pasos ampliamente aceptado que detalla la posible metodología a seguir. Dicho esquema cuenta con los siguientes puntos [Huang et al, 2009], [Charoo et al, 2012], [Charoo & Ali, 2012]:

1. Definir el perfil deseado de calidad del producto (*Target Product Profile– TPP–*). En esta etapa se va a establecer la relación entre las actividades que van a realizarse durante la etapa de desarrollo y las características y atributos de calidad deseados en el producto final.
2. Diseño del producto y desarrollo. En esta etapa han de identificarse los atributos de calidad críticos (*Critical Quality Attributes–CQA´s–*) y sus fuentes de variabilidad.
3. Diseño del proceso y desarrollo. En esta etapa han de identificarse los parámetros de proceso críticos (*Critical Process Parametres–CPP´s–*) y sus fuentes de variabilidad.
4. Establecer el espacio de diseño (*Design Space–DS–*) del producto. Se entiende por DS, la combinación e interacción multidimensional y multiparamétrica de todas las variables de partida y los parámetros de proceso, que han demostrado proporcionar y asegurar la calidad del producto final [ICH Q8, 2009]. Para definir un DS se puede emplear y combinar tanto conocimientos ya existentes (provenientes de experimentos similares previos o revisiones bibliográficas) como los obtenidos de verificaciones experimentales mediante herramientas como el diseño de experimentos (*Design of Experiments-DoE-*). El DoE permite la obtención de datos experimentales y establecer como los

parámetros críticos de proceso (CPP'S) afectan a los atributos de calidad críticos (CQA's) del producto [Lebrun et al., 2012]

5. Desarrollo de una estrategia de control que permita obtener de forma consistente y repetitiva el producto con la calidad esperada.
6. Reevaluación del diseño con los datos generados en las pruebas experimentales del desarrollo, estableciendo así un sistema de mejora continua.

Esta sistemática de trabajo ha de estar soportada por una serie de herramientas para la evaluación y gestión del riesgo, a fin de priorizar acerca de las verificaciones experimentales a realizar con las variables de partida y los parámetros de proceso.

De forma esquemática, se pueden representar las diferentes etapas del proceso como se muestra en la figura 1.1.

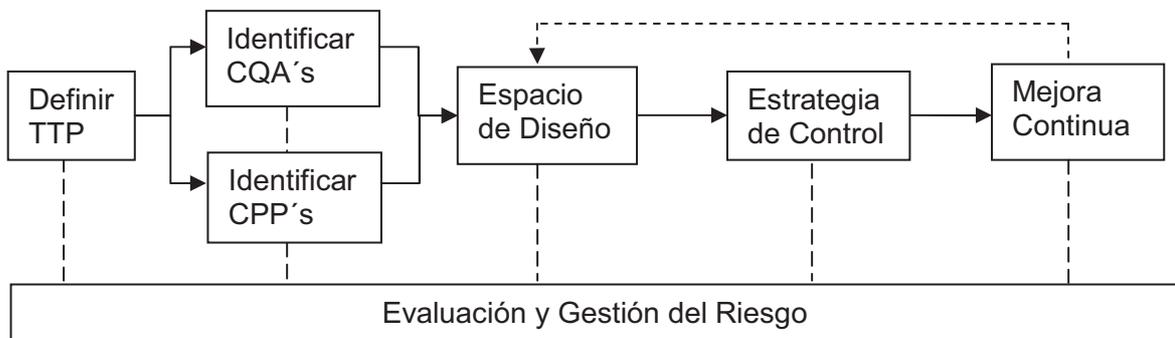


Figura 1.1: Enfoque de Calidad por Diseño para el desarrollo de productos y procesos [Huang et al, 2009]

A modo de resumen, se puede establecer que es necesario diseñar y desarrollar formulaciones y procesos de fabricación que aseguren que se van a obtener productos con la calidad prevista. Mediante el QbD se identifican las características que son críticas para la calidad desde el punto de vista del usuario final del producto (paciente) y se traslada a los atributos de calidad que debería tener el producto final. Además, se establecen como pueden variar los parámetros de proceso críticos para obtener de forma repetitiva un producto con las características de calidad esperadas.

Con toda esta información se pretende conseguir e implantar un proceso de fabricación flexible y robusto que pueda producir el producto esperado todo el tiempo. Bajo este enfoque, los controles de producto final sirven para confirmar la calidad del producto obtenido, por tanto no sirven y no forman parte ni del sistema de evaluación de la consistencia del proceso ni del control del proceso.

Si bien toda esta metodología está enfocada al estudio y desarrollo de nuevos productos, se puede generar un espacio de diseño para productos ya comercializados de forma retrospectiva [ICH, 2010]. En este caso, el espacio de diseño puede ser definido a partir de la recopilación de los datos históricos de proceso y de producto existentes, que servirán como retroinformación para confirmar el análisis de riesgos previo del proceso.