



# 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



UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT: FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

PROGRAMA DE DOCTORADO: RECERCA, DESENVOLUPAMENT I  
CONTROL DE MEDICAMENTS

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

Memoria presentada por Daniel Puñal Peces para optar al título de doctor por la  
Universidad de Barcelona

Director de la Tesis

Director de la Tesis

---

Dra. Encarna García Montoya

---

Dr. José M<sup>a</sup> Suñé Negre

Doctorando

---

Daniel Puñal Peces

DANIEL PUÑAL PECES 2014



## **AGRADECIMIENTOS:**

Después de tantos años, al fin se ha completado el proyecto que inicié hace tanto tiempo y que por diferentes vicisitudes personales y laborales se he extendido más de lo inicialmente planificado.

Primeramente quiero agradecer toda la paciencia y cariño que me ha proporcionado M<sup>a</sup> José, haciendo este trabajo mucho más agradable y llevadero.

Por extensión agradecer a toda mi familia y a mis amigos la ayuda que me han proporcionado, no solo en este trabajo, si no en mi desarrollo personal y que me ha permitido poder desarrollarme como persona hasta convertirme en la persona que soy hoy en día.

A la Dra. Encarna García, por su paciencia, tenacidad y por tirar del carro tantas veces durante todos estos años cuando yo me daba por vencido y me flaqueaban las fuerzas.

Al Dr. José María Suñé por hacerme partícipe de su amplio conocimiento en el campo de la Tecnología Farmacéutica y el Desarrollo Galénico.

Al resto del personal del Departamento de Tecnología Farmacéutica y de la Facultad de Farmacia que tanto me ha ayudado para poder finalizar el proyecto iniciado hace tantos años.



El trabajo realizado ha generado las siguientes publicaciones:

- Characterization of disintegrants and diluents with a new experimental system (SeDeM index & diagram) for preformulation proposes. 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. Barcelona. April 2008.
- Herramientas estadísticas útiles para la validación y la optimización farmacéutica en el entorno actual. Industria Farmacéutica. 2011; xxvi (162): 56-69.
- Utilización del sistema SeDeM para optimizar la elaboración industrial de formas farmacéuticas orales por compresión directa. XI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG). Alicante. Febrero. 2013.
- Approach to design space from retrospective quality data. Pharmaceutical Development and Technology. Aceptado: Julio 2014. Índice de impacto: 1.333 (2012).
- SeDeM expert system as a tool for changing the tablet manufacturing technology: from wet granulation to direct compression. European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences. Enviado: Junio 2014.



# ÍNDICE

<b><u>1.- INTRODUCCIÓN</u></b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.- CONTEXTUALIZACIÓN DEL TEMA: PARADIGMA ICH</b> .....	<b>3</b>
<b><u>2.- OBJETIVOS</u></b> .....	<b>9</b>
<b><u>3.- PARTE BIBLIOGRÁFICA</u></b> .....	<b>13</b>
<b>3.1.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE GUÍAS DE CALIDAD</b> .....	<b>15</b>
<b><u>3.1.1.- ICH Q8, Q9, Q10, Q11 y PAT</u></b> .....	<b>15</b>
<b>3.1.1.1.- ICH Q8: Desarrollo Farmacéutico</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1.1.2.- ICH Q9: Gestión de Riesgos de Calidad</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1.1.3.- ICH Q10: Sistema de Calidad Farmacéutico</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1.1.4.- ICH Q11: Desarrollo y Fabricación de</b> <b>Principio Activos</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1.1.5.- Guía para la Industria: Tecnología Analítica</b> <b>de Proceso</b> .....	<b>25</b>
<b><u>3.1.2.- Estudios de Preformulación</u></b> .....	<b>29</b>
<b><u>3.1.3.- Sistemas de experto</u></b> .....	<b>31</b>
<b>3.2.- FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES:</b> <b>COMPRIMIDOS</b> .....	<b>33</b>
<b><u>3.2.1.- Indicaciones</u></b> .....	<b>34</b>
<b><u>3.2.2.- Ventajas e Inconvenientes</u></b> .....	<b>34</b>
<b>3.2.2.1.- Ventajas</b> .....	<b>34</b>
<b>3.2.2.2.- Inconvenientes</b> .....	<b>35</b>
<b><u>3.2.3.- Tecnologías de Fabricación</u></b> .....	<b>36</b>
<b>3.2.3.1.- Granulación vía húmeda</b> .....	<b>38</b>
<b>3.2.3.2.- Granulación vía seca</b> .....	<b>40</b>
<b>3.2.3.3.- Compresión directa</b> .....	<b>41</b>



4.2.1.3.- Caracterización de los lotes viables según herramienta SeDeM .....	100
<b>4.3.- RESULTADOS EXPERIMENTALES .....</b>	<b>103</b>
<b><u>4.3.1.- Estudio retrospectivo del proceso de fabricación actual ..</u></b>	<b>105</b>
4.3.1.1.- Recopilación de los datos de proceso.....	106
4.3.1.2.- Recopilación de los datos analíticos de principio activo, producto intermedio y producto final .....	110
4.3.1.2.1.- Principio Activo (API).....	110
4.3.1.2.2.- Producto Intermedio (Mezcla final).....	114
4.3.1.2.3.- Producto final (comprimidos sin recubrir) .....	116
<b><u>4.3.2.- Estudio estadístico de los datos del proceso actual .....</u></b>	<b>120</b>
<b><u>4.3.3.- Espacio de diseño del proceso actual.....</u></b>	<b>123</b>
4.3.3.1.- Producto Intermedio.....	123
4.3.3.1.1.- Contenido en API .....	123
4.3.3.1.2.- Coeficiente de variación del contenido en API en la mezcla.....	125
4.3.3.1.3.- Humedad de la mezcla .....	126
4.3.3.2.- Producto Final.....	127
4.3.3.2.1.- Contenido en API .....	127
4.3.3.2.2.- Coeficiente de variación del contenido en API.....	128
4.3.3.2.3.- Velocidad de disolución.....	129
4.3.3.2.4.- Contenido en Impureza A.....	130
4.3.3.2.5.- Contenido en Impureza B.....	131
4.3.3.2.6.- Contenido en Impureza C.....	132
4.3.3.2.7.- Contenido en Otras Impurezas Individuales.....	134
4.3.3.2.8.- Contenido en Impurezas Totales.....	135
<b><u>4.3.4.- Estrategia experimental.....</u></b>	<b>136</b>
<b><u>4.3.5.- Parámetros del diagrama SeDeM de Almotriptán .....</u></b>	<b>137</b>
4.3.5.1.- Resultados obtenidos .....	137
4.3.5.2.- Cálculo de Parámetros SeDeM e IGC.....	143

<b><u>4.3.6.- Parámetros del diagrama SeDeM de Excipientes</u></b> .....	<b>143</b>
<b>4.3.6.1.- Resultados obtenidos por familias de excipientes</b> .....	<b>143</b>
<b><u>4.3.7.- Estudio de las propiedades de las fórmulas propuestas</u></b> .....	<b>153</b>
<b>4.3.7.1.- Selección de los excipientes más adecuados para el escalado a lotes piloto</b> .....	<b>153</b>
<b>4.3.7.2.- Cálculo de una formulación viable para cada uno de los excipientes considerados</b> .....	<b>157</b>
<b>4.3.7.3.- Evaluación del IGC de las fórmulas propuestas usando el diagrama SeDeM</b> .....	<b>159</b>
<b><u>4.3.8.- Fabricación de lotes de validación SeDeM a escala piloto</u></b> .....	<b>160</b>
<b>4.3.8.1.- Fabricación de lotes piloto usando Emcompress® como excipiente</b> .....	<b>160</b>
4.3.8.1.1.- Fórmula diseñada para la fabricación del lote .....	160
4.3.8.1.2.- Diagrama de flujo de la fabricación .....	161
4.3.8.1.3.- Proceso de fabricación .....	163
4.3.8.1.4.- Controles en proceso .....	164
4.3.8.1.4.1.- Dureza .....	164
4.3.8.1.4.2.- Peso de los comprimidos .....	170
<b>4.3.8.2.- Fabricación de lotes piloto usando Lactose Fast Flo® como excipiente</b> .....	<b>175</b>
4.3.8.2.1.- Fórmula diseñada para la fabricación del lote .....	175
4.3.8.2.2.- Diagrama de flujo de la fabricación .....	176
4.3.8.2.3.- Proceso de fabricación .....	178
4.3.8.2.4.- Controles en proceso .....	179
4.3.8.2.4.1.- Dureza .....	179
4.3.8.2.4.2.- Peso de los comprimidos .....	185

<b>4.3.8.3.- Fabricación de lotes piloto usando Spherolac® 100 como excipiente</b> .....	<b>191</b>
4.3.8.3.1.- Fórmula diseñada para la fabricación del lote .....	191
4.3.8.3.2.- Diagrama de flujo de la fabricación .....	191
4.3.8.3.3.- Proceso de fabricación .....	193
4.3.8.3.4.- Controles en proceso .....	194
4.3.8.3.4.1.- Dureza .....	194
4.3.8.3.4.2.- Peso de los comprimidos .....	200
<b><u>4.3.9.- Estudio de los parámetros de calidad de los lotes piloto fabricados</u></b> .....	<b>205</b>
<b>4.3.9.1.- Lotes fabricados con Emcompress®</b> .....	<b>205</b>
4.3.9.1.1.- Disgregación.....	205
4.3.9.1.2.- Friabilidad .....	206
4.3.9.1.3.- Uniformidad de masa .....	207
4.3.9.1.4.- Estudio del perfil de disolución .....	208
<b>4.3.9.2.- Lotes fabricados con Lactose Fast Flo®</b> .....	<b>211</b>
4.3.9.2.1.- Disgregación.....	211
4.3.9.2.2.- Friabilidad .....	212
4.3.9.2.3.- Uniformidad de masa .....	212
4.3.9.2.4.- Estudio del perfil de disolución .....	213
<b>4.3.9.3.- Lotes fabricados con Spherolac® 100</b> .....	<b>216</b>
4.3.9.3.1.- Disgregación.....	216
4.3.9.3.2.- Friabilidad .....	217
4.3.9.3.3.- Uniformidad de masa .....	218
4.3.9.3.4.- Estudio del perfil de disolución .....	219
<b>4.4.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	<b>223</b>
<b><u>4.4.1.- Discusión de los resultados del estudio del proceso de fabricación actual</u></b> .....	<b>225</b>
4.4.1.1.- Principio Activo (API) .....	225
4.4.1.2.- Producto Intermedio (Mezcla final) .....	226
4.4.1.3.- Producto final (comprimidos sin recubrir) .....	226
<b><u>4.4.2.- Observaciones del estudio retrospectivo del proceso actual</u></b> .....	<b>227</b>

<b><u>4.4.3.- Espacio de diseño completo</u></b> .....	<b>228</b>
<b><u>4.4.4.- Discusión de los parámetros SeDeM de Almotriptán</u></b> .....	<b>230</b>
<b><u>4.4.5.- Discusiones de los resultados obtenidos por familias de excipientes</u></b> .....	<b>231</b>
<b><u>4.4.6.- Discusiones globales de los excipientes estudiados</u></b> .....	<b>239</b>
<b><u>4.4.7.- Análisis comparativo de Parámetros de Calidad de las formulaciones</u></b> .....	<b>242</b>
<b><u>4.4.8.- Discusión final de los lotes piloto fabricados</u></b> .....	<b>244</b>
<b><u>5.- CONCLUSIONES</u></b> .....	<b>247</b>
<b><u>6.- BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	<b>251</b>
<b><u>ANEXO I: PUBLICACIONES</u></b> .....	<b>279</b>