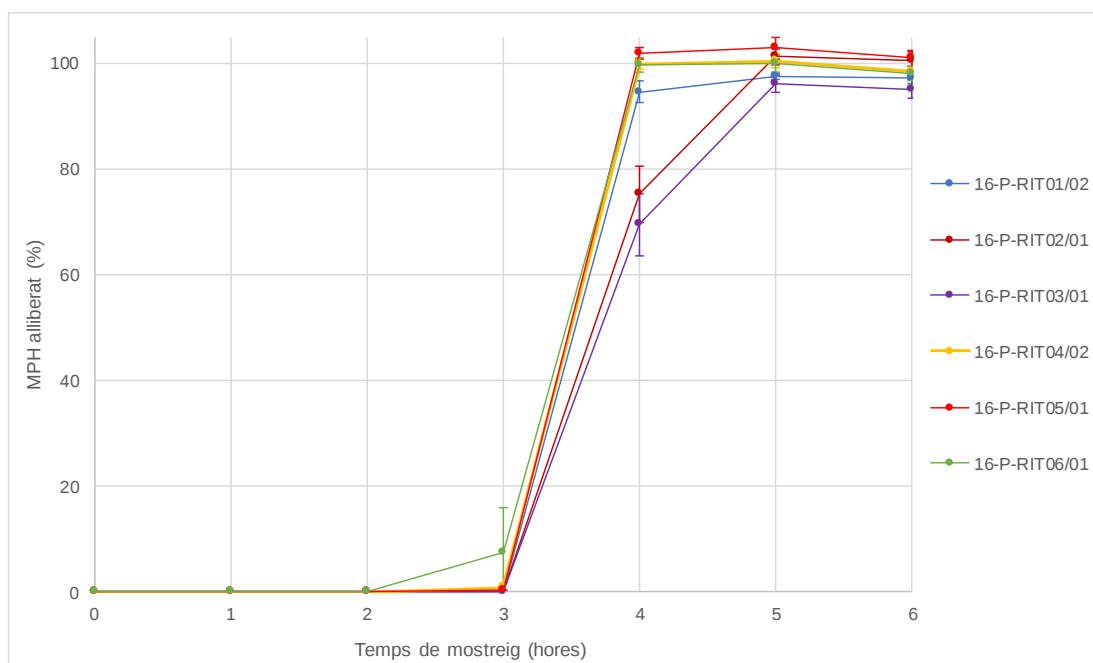


pes durant el curat. Pel que fa als anàlisis, val la pena mencionar que la dissolució del perfil a la quarta hora és més baix pels lots que utilitzen metilfenidat HCl de Finortex (RIT01, RIT02 i RIT03), mentre que els lots d'IPCA ja mostren certa alliberació a la tercera hora.

En la Figura 52, s'observa l'existència de 2 experiments (RIT02 i RIT03) amb alliberacions entre 60 % i 80 % a la quarta hora. Tot i complir especificacions, presenten valors bastant baixos i desviacions estàndard majors. Tanmateix, no es pot assegurar que les diferències observades siguin significatives entre proveïdors.

Figura 52: Perfils de dissolució de la robustesa preliminar dels comprimits MR



En resum, el procés de recobriments és bastant robust. Per a poder conèixer l'extensió i la importància de les diferències entre proveïdors s'ha de realitzar una robustesa més extensa durant un període de temps més prolongat.

6.1.5.4. DEFINICIÓ DE PRODUCTE INTERMEDI

Com a resum, i per a poder seguir endavant amb l'aplicació dels conceptes QbD, les taules 102 i 103 i la Figura 53 mostren: les especificacions dels comprimits MR, la formulació preliminar i el diagrama de procés.

Taula 102: Especificacions comprimits MR

Test	Crítéri d'acceptació (alliberació)	Crítéri d'acceptació (caducitat)
Descripció	Comprimits biconvexes, circulars i recoberts de color lleugerament rosa o rosa	
Identificació	<u>IR</u> : L'espectre de la mostra exhibeix màxims únicament a les mateixes longituds d'ona que els estàndards de MPH. <u>HPLC</u> : el temps de retenció del pic principal de la mostra correspon al de l'estàndard de MPH	-
Valoració	95,0 – 105,0 %	
Productes de degradació		
Impuresa A	≤ 0,50 %	
Impuresa B	≤ 0,50 %	
Especificats no identificats	≤ 0,20 %	
No especificats	≤ 0,20 %	
Totals	≤ 1,0 %	
Uniformitat de dosis unitàries	AV ≤ 15	-
Test de dissolució		
Etapa 1 (àcida): taula 2.9.3.-3	1 i 2 h ≤ 5 %	
Etapa 2 (pH 6,8): taula 2.9.3.-2	3 h ≤ 10 % 4 h ≥ 60 % 5 h ≥ 80 %	
Pèrdua per dessecació	≤ 5,0 %	
Increment de pes sec	7,2 mg ± 7,5 %	
Qualitat microbiològica		
TAMC	≤ 10 ³ UFC/g	
TYMC	≤ 10 ² UFC/g	
<i>E. coli</i>	Absència en 1 g	

Taula 103: Fórmula preliminar comprimits MR

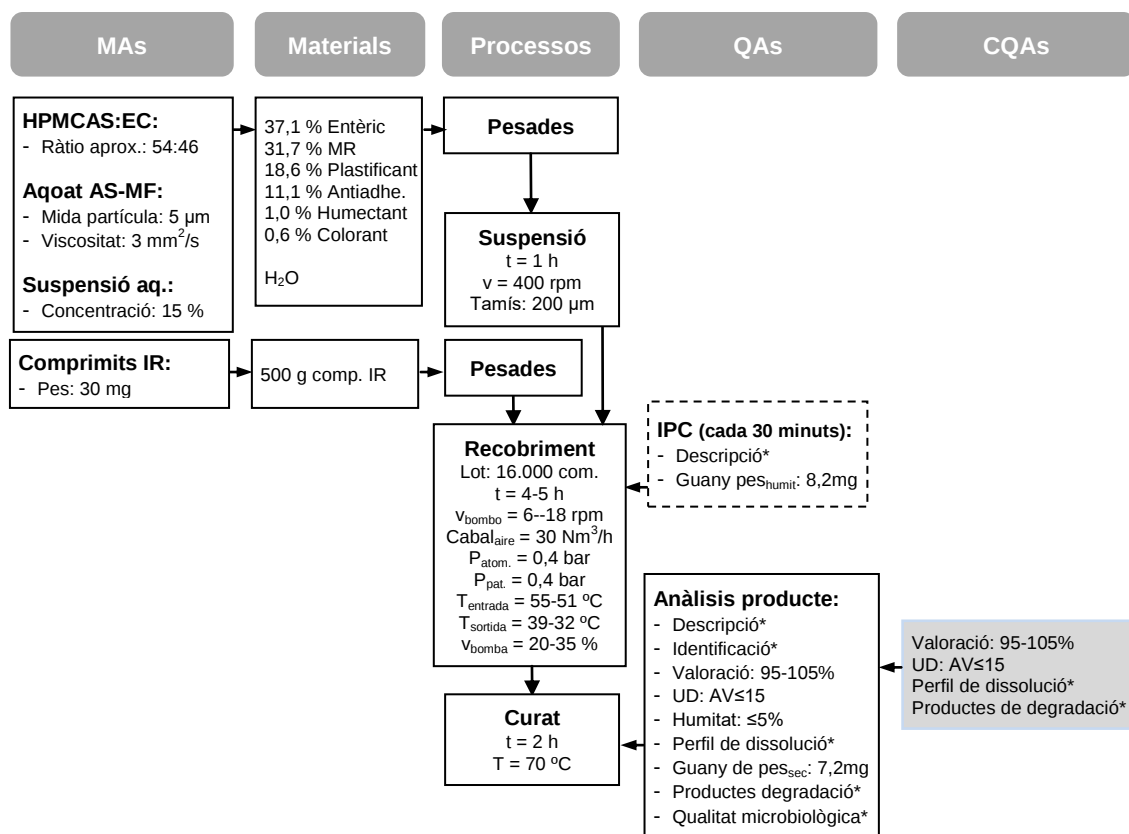
	Ingredients	Funció	Composició		
			mg/comp.	% w/w**	% w/w***
Comprimet IR	Metilfenidat HCl	Actiu	5,0	-	13,44
	Cel·lulosa microcristal·lina M212	Diluent i aglutinant	13,2	-	35,48
	Lactosa anhidra	Diluent	11,6	-	31,18
	Estearat de magnesi	Lubricant	0,2	-	0,54
Capa MR	HPMCAS	Agent de recobrimet entèric	2,67	37,1	7,18
	EC dispersió aquosa 30 %	Agent d'alliberació modificada	2,28*	31,7	6,13
	Trietilcitrat	Plastificant	1,34	18,6	3,60
	Talc	Antiadherent	0,80	11,1	2,15
	Lauril sulfat de sodi	Humectant	0,07	1,0	0,19
	Pols vermella de suc de remolatxa	Colorant	0,04	0,6	0,11
Pes total per a cada comprimit (mg)			37,2	NA	NA

* Pes dels sòlids.

** Proporció d'excipient en la suspensió d'alliberació modificada utilitzada pel recobrimet.

*** Proporció d'excipient en el comprimit MR, tenint en compte el pes de capa MR i la composició dels comprimits IR.

Figura 53: Diagrama de procés comprimits MR



* Veure els valors en les especificacions (Taula 102)

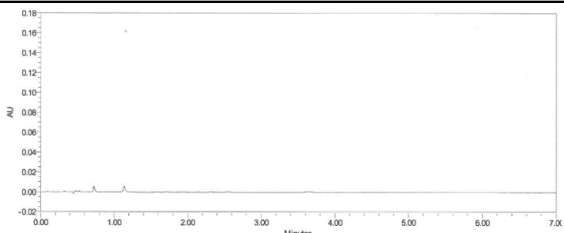
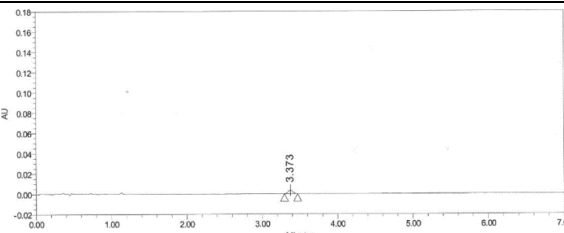
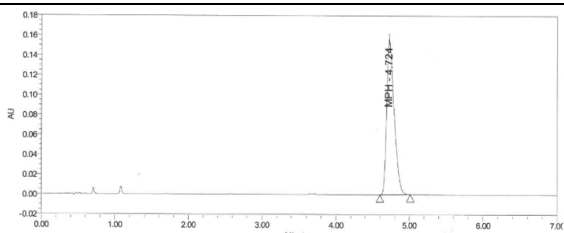
Degut a la complexitat del procés de fabricació, es defineixen els paràmetres crítics dels següents passos: punt final del recobriment (increment de pes humit de 8,2 mg) i curat (temps de 2 h i temperatura de 70 °C). Aquests punts s'hauran d'estudiar més en detall amb l'aplicació del DoE. El diagrama de procés correspon als lots fabricats a escala pilot pels assajos clínics de PK. Més endavant, es fixaran definitivament els equips, els paràmetres, els controls en procés i els límits per a cada atribut.

6.1.6. Desenvolupament dels mètodes analítics

6.1.6.1. VALORACIÓ-UD

A partir del mètode proposat per la valoració i la uniformitat de dosi, basat en la Farmacopea Europea i el mètode intern ja existent, s'estudia en primer lloc l'especificitat. La Taula 104 representa els pics observats en els cromatogrames del placebo i de l'estàndard d'API per a comparar-los i demostrar l'especificitat del mètode.

Taula 104: Resultats de l'especificitat del mètode de valoració-UD

Producte	Temps retenció (min)	Cromatograma
Blanc	Cap pic observat	
Placebo	3,4 (TEC)	
Estàndard API	4,7 (API)	

Els excipients només presenten 1 pic detectable procedent del TEC de la formulació MR, el qual no coincideix amb el temps de retenció del MPH. Així doncs, el mètode és específic pel producte acabat i els productes intermedis.

Demostrada l'especificitat del mètode utilitzat, es comença amb la optimització del pretractament de les mostres per al seu anàlisi. Durant el desenvolupament de les diferents formulacions, s'observa que els resultats de valoració obtinguts dels comprimits IR són inferiors als esperats, sobretot en comparació als valors del TD i de la UD del mateix lot (Taula 105).

Taula 105: Discrepàncies de resultats entre valoració, TD i UD

Número de lot	Valoració (%)	Test de dissolució (%)	UD (%)
16-P-RIT01	94,0	99,6	97,7
16-P-RIT02	97,3	102,1	100,3
16-P-RIT03	99,3	102,4	98,5
16-P-RIT04	96,6	102,6	98,4
16-P-RIT05	98,2	102,8	98,5
16-P-RIT06	97,8	102,3	99,7

Degut a la no coincidència observada a la taula anterior i considerant les diferències de preparació de la mostra, es duen a terme una sèrie d'experiments per a investigar l'impacte del pretractament de la mostra en la valoració. El mètode inicial dicta molturar els comprimits en un morter i pesar la quantitat de pols resultant equivalent al pes nominal de 8 comprimits. En canvi, en els assajos de TD i UD els comprimits no es molturen, sinó que s'introdueixen sencers en els medis de dissolució. Així doncs, el factor a estudiar és la granulació dels comprimits, conseqüentment, els experiments a realitzar per duplicat amb cada un dels lots investigats són:

- Sense triturar: es pesen 8 comprimits sencers dins d'un matràs aforat de 200 mL, s'afegeix dissolvent de mostra fins a la meitat i s'introdueix el matràs al ultrasons durant 10 minuts. Es deixa refredar el matràs i s'enrasa amb el mateix dissolvent utilitzat anteriorment.

- Triturat: es molturen els comprimits amb un morter de vidre i es pesa l'equivalent a 8 comprimits IR dins el matràs de 200 mL. Es prossegueix com ens els comprimits sense triturar.

La Taula 106 presenta els resultats obtinguts amb els diferents pretractaments dels comprimits IR.

Taula 106: Resultats de l'optimització del pre-tractament de la valoració

Número de lot	Valoració (%); CV (%)	
	Pols molturada equivalent a 8 comprimits	8 comprimits sencers
16-P-RIT01	94,0 (CV = 0,4)	97,7 (CV = 0,5 %)
16-P-RIT02	97,3 (CV = 0,4 %)	101,3 (CV = 1,2 %)
16-P-RIT03	99,3 (CV = 0,5 %)	99,0 (CV = 0,3 %)
16-P-RIT04	96,6 (CV = 0,2 %)	98,9 (CV = 0,4 %)
16-P-RIT05	98,2 (CV = 0,1 %)	99,9 (CV = 0,2 %)
16-P-RIT06	97,8 (CV = 0,1 %)	103,0 (CV = 0,3 %)

Els resultats dels anàlisis utilitzant comprimits sencers són més consistents amb els valors obtinguts en els assajos de TD i UD, ja que, els resultats obtinguts en els diferents lots estudiats es troben compresos entre 97,7 % i 103,0 %. Així doncs, la no molta demostra ser un mètode vàlid i robust, amb bons coeficient de variació entre repeticions. Els resultats resten dins del mateix rang que els comprimits molturats però sempre més propers al 100 %. Certament, l'ús de comprimits íntegres confereix més influència del pes en els anàlisis de valoració. Tot i així, introduint 8 comprimits en el mateix matràs es redueix la importància del pes individual i, consegüentment, els CV arriben al mateix nivell que els dels comprimits molturats. En resum, és preferible analitzar les mostres usant 8 comprimits complets, sense pretractament, per a homogeneïtzar tots els test.

Per a corroborar l'acceptabilitat de l'ús de comprimits sense triturar, s'analitzen els comprimits d'alliberació modificada. S'observa com els comprimits no es disgreguen bé en submergir-los amb el dissolvent mostra: 80 % tampó fosfat a pH 2,3 amb 20 % d'acetonitril. Per a aquesta raó, es pesen 8 comprimits MR dins un matràs de 200 mL i se li afegeixen 40 mL

d'acetonitril. Es posen durant 10 minuts al bany d'ultrasons i, una vegada disgregats i refredada la suspensió, s'enrasa amb el tampó a pH 2,3 i es torna a mesclar durant 10 minuts més. Els resultats de valoració dels comprimits MR dissolts amb la nova metodologia (separació de l'acetonitril i del tampó pH 2,3) es mostren en la Taula 107.

Taula 107: Resultats de valoració de comprimits MR amb el nou pretractament

Número de lot	Valoració (%); CV (%)
16-P-RIT01/02	97,5 (CV = 0,9 %)
16-P-RIT02/01	97,9 (CV = 0,2 %)
16-P-RIT03/01	98,5 (CV = 0,5 %)
16-P-RIT04/02	99,4 (CV = 0,6 %)
16-P-RIT05/01	99,6 (CV = 0,5 %)
16-P-RIT06/01	99,3 (CV = 0,6 %)

Com es pot observar, tots els valors obtinguts es troben dins d'especificacions i amb CV baixos. S'accepta el nou mètode de dissolució dels comprimits MR sencers. Conseqüentment, el producte acabat, el qual conté comprimits d'alliberació modificada, seguirà el mateix procediment de dissolució que l'intermedi MR però pesant 4 comprimits IR i 4 MR.

Finalment, la Taula 108 mostra els resultats obtinguts de l'estudi d'estabilitat de les solucions d'estàndard i de producte acabat.

Taula 108: Resultats d'estabilitat de les solucions (valoració-UD)

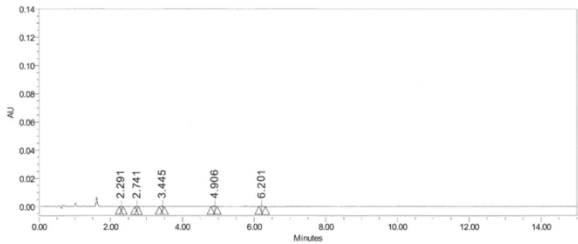
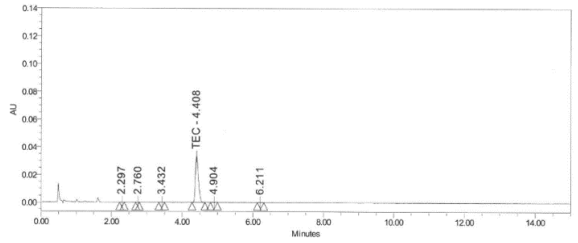
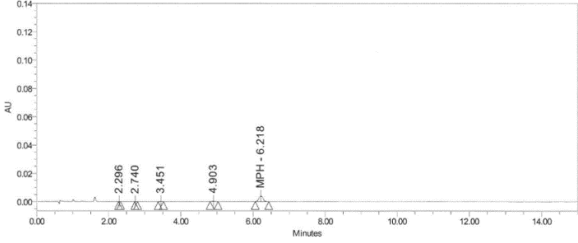
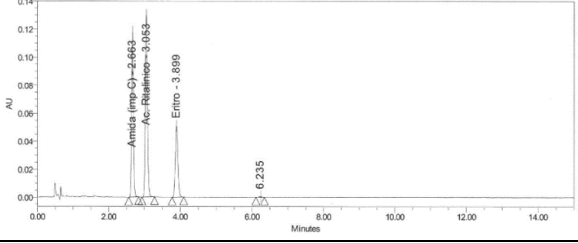
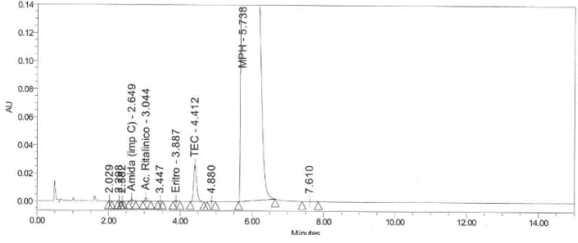
Temps de mostreig	Valoració (%)	
	Estàndard	Mostra de PA
Inicial	99,6	100,4
24 hores	99,2	100,4
48 hores	99,7	100,4
72 hores	99,2	100,5
96 hores	99,4	100,5
Mitjana (%)	99,4	100,4
CV (%)	0,27	0,13

Els resultats no varien ni un 1 % en front al valor inicial, així doncs, les solucions són estables en el dissolvent de mostra, mínim durant 4 dies.

6.1.6.2. PRODUCTES DE DEGRADACIÓ

El mètode cromatogràfic és el mateix que l'usat per a la valoració i la UD, disminuint el flux a 1,3 mL/min. Per a aquesta raó l'únic paràmetre a comprovar per a acceptar la seva validesa és la especificitat. La Taula 109 representa els pics observats en els cromatogrames corresponents.

Taula 109: Resultats de l'especificitat del mètode de productes de degradació

Producte	Temps retenció (min)	Cromatograma
Blanc	2,3 2,7 3,4 4,9 6,2	
Placebo	2,3 (Blanc) 2,8 (Blanc) 3,4 (Blanc) 4,4 (TEC) 4,9 (Blanc) 6,2 (Blanc)	
Estàndard API	2,3 (Blanc) 2,7 (Blanc) 3,5 (Blanc) 4,9 (Blanc) 6,2 (MPH)	
SR	2,7 (Impuresa C) 3,1 (Impuresa A) 3,9 (Impuresa B) 6,2 (Blanc)	
PA	2,4 (Blanc) 2,6 (Impuresa C) 3,0 (Impuresa A) 3,4 (Blanc) 3,9 (Impuresa B) 4,4 (TEC) 4,9 (Blanc) 5,7 (API) 7,6	

El blanc conté 5 pics a temps de retenció: 2,3-2,4 min; 2,7 min; 3,4-3,5 min; 4,9 min i 6,2 min. Per la seva banda, el placebo presenta 1 sol pic característic a 4,4 minuts, corresponent al TEC. La solució de resolució presenta els pics esperats de les 3 impureses de l'estàndard EP: impuresa C a 2,7 min, impuresa A a 3,1 minuts i impuresa B a 3,9 minuts. El principi actiu mostra un senyal a 6,2 minuts quan la seva concentració és baixa però, en incrementar-se, el màxim s'assoleix als 5,7 minuts (com mostra el cromatograma del producte acabat). Així doncs, en el cromatograma del producte desenvolupat s'observen alguns pics del blanc, les tres impureses de la solució de resolució, el pic de l'excipient TEC i finalment el senyal del MPH a 5,7 min.

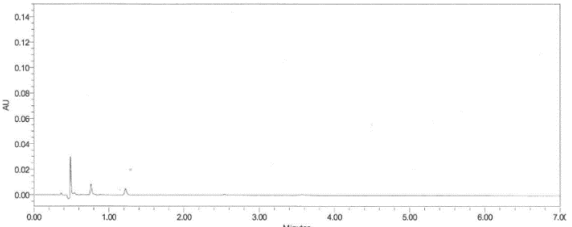
Es demostra, doncs, que ni el placebo ni el blanc interfereix en la identificació i quantificació de les impureses més rellevants ni de l'API, concloent que el mètode utilitzat és específic i vàlid. A més a més, el pic del blanc a 6,2 minuts és tant petit que no té cap impacte sobre la detecció i quantificació del MPH.

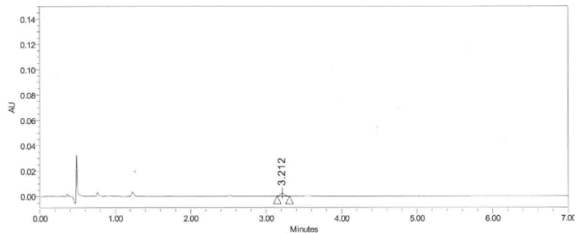
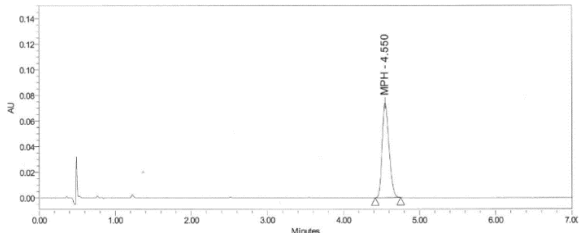
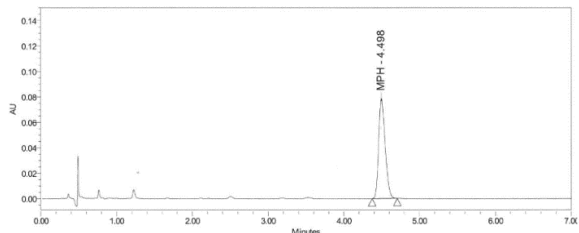
6.1.6.3. TEST DE DISSOLUCIÓ

Les condicions de partida per dur a terme l'assaig de dissolució són les descrites en la Taula 42. En quant al volum establert de 500 mL, aquest compleix les condicions *sink*, ja que representa més de 10 vegades el volum de saturació del MPH (0,6 mL). Un cop agafades les mostres a cada un dels temps preestablerts, les concentracions d'aquestes es determinen per HPLC utilitzant la mateixa metodologia analítica desenvolupada per la valoració.

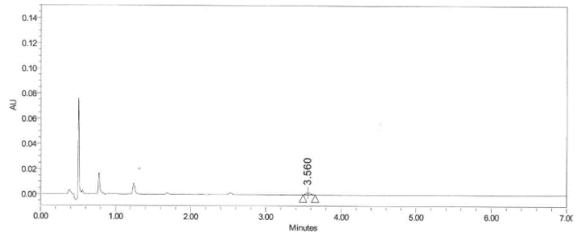
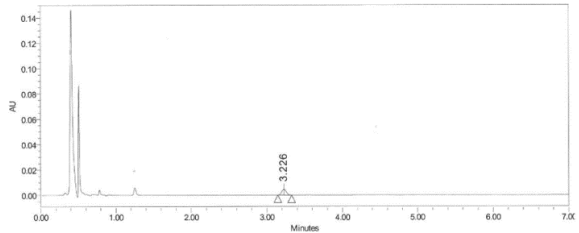
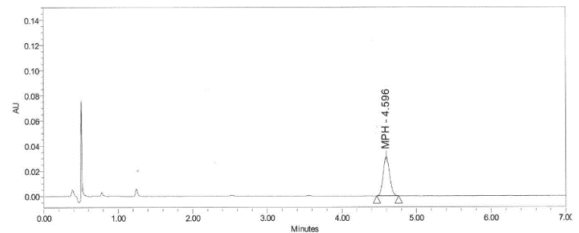
Pel que fa a l'especificitat del mètode, les Taules 110 i 111 representen els pics observats en els cromatogrames corresponents a les dues etapes.

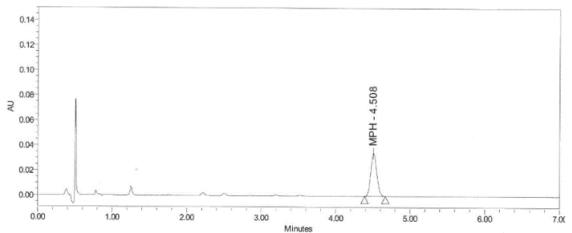
Taula 110: Resultats de l'especificitat del mètode test de dissolució (HCl 0,01 M)

Producte	Temps retenció (min)	Cromatograma
Blanc (HCl 0,01 M)	Cap pic observat	

Producte	Temps retenció (min)	Cromatograma
Placebo (HCl 0,01 M)	3,2 (TEC)	
Estàndard API (HCl 0,01 M)	4,6 (API)	
PA	4,5 (API)	

Taula 111: Resultats de l'especificitat del mètode test de dissolució (pH 6,8)

Producte	Temps retenció (min)	Cromatograma
Blanc (pH 6,8)	3,6	
Placebo (pH 6,8)	3,2 (TEC)	
Estàndard API (pH 6,8)	4,6 (API)	

Producte	Temps retenció (min)	Cromatograma
PA	4,5 (API)	

El placebo presenta 1 sol pic característic a 3,2 minuts, corresponent al TEC i molt semblant al pic obtingut en condicions de valoració-UD. El MPH dona un senyal a 4,5 minuts, suficientment allunyat dels altres pics com per a considerar el mètode específic, en les dues etapes del test de dissolució.

Seguidament, s'estudia l'estabilitat del principi actiu en els medis de dissolució proposats. Durant els primers assajos del projecte, els estàndards de la fase tamponada varien de l'inici al final de tota la seqüència de HPLC. Més concretament, l'àrea del pic del principi actiu disminueix a la vegada que apareix una nova senyal. Per a poder confirmar que es tracta de la coneguda degradació de l'API a pH elevat, es punxen les impureses conegudes del MPH. En aquest cas, el senyal de l'àcid ritalínic coincideix amb el nou pic d'àrea creixent.

Conseqüentment, es pot afirmar que el principi actiu es degrada ràpidament en el medi de dissolució a pH 6,8 i, per tant, és necessari acidificar tant els estàndards com les mostres que s'extreuen del test de dissolució. Es decideix diluir les al·lquotes extretes amb una solució àcida, per tal d'evitar la degradació una vegada s'ha pres la mostra. D'aquesta forma l'única degradació possible és la pròpia del test de dissolució durant l'etapa a pH 6,8.

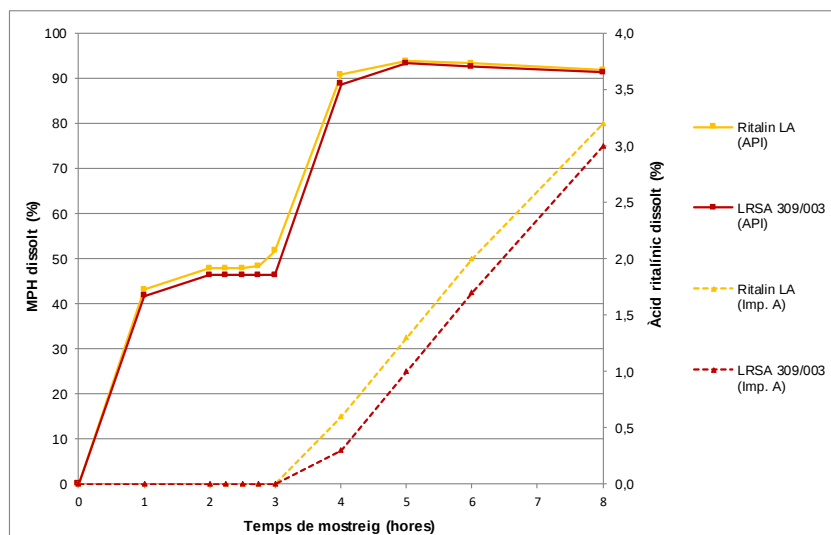
Es creu que el més adient per a diluir les mostres a pH 6,8 és utilitzar el mateix medi de la primera fase del test (àcid clorhídric 0,01 M). La Taula 112 presenta els resultats de les diferents solucions proposades.

Taula 112: Resultats de les diferents dilucions a pH 6,8 amb HCl 0,01 M

Volum mostra a pH 6,8 (mL)	Volum HCl afegit (mL)	Dilució	pH final
50	0	Sense dilució	6,8
50	50	1:1	5,7
50	100	1:2	2,8
50	150	1:3	2,5
50	200	1:4	2,4
50	250	1:5	2,3

A mesura que se li afegeix l'àcid el pH va disminuint. La velocitat d'acidificació és cada vegada més baixa, veient que en les últimes proves el pH es manté gairebé constant. Es decideix fixar com obligatòria la dilució 1:5, ja que el pH aconseguït coincideix amb el del tampó fosfat a pH 2,3 de la fase mòbil del HPLC.

També és necessari estudiar la degradació que pateix el producte al llarg de tot el perfil de dissolució per a assegurar que s'adquireixen resultats objectius i vàlids. A continuació es quantifica el MPH i l'àcid ritalínic existent a les mostres extretes al llarg de tot l'assaig de dissolució. La Figura 54 mostra els resultats obtinguts.

Figura 54: Degradació del MPH a àcid ritalínic degut a les condicions de perfil de dissolució

Una vegada es comença a dissoldre l'API en el medi tamponat, comença també a degradar-se en àcid ritalínic. Aquest comportament es pot observar

tant al producte desenvolupat com en el producte de referència. Gràcies a la dilució immediata de les alíquotes extretes, es pot assegurar que l'àcid ritalínic mesurat és degut a la degradació en medi pH 6,8 dins el test de dissolució. En aquest moment, es decideix que l'últim punt de mostreig necessari és són les 6 hores, on el principi actiu ha estat totalment alliberat. D'aquesta forma s'aconsegueix que la degradació sigui la mínima possible, no sobrepasant el 2 % aproximadament. Aquests valors suficientment baixos com per a no tenir-los en compte. Conseqüentment, es decideix que el mètode cromatogràfic de la valoració (1,8 mL/min), on es quantifica únicament l'API, és vàlid per a l'anàlisi de les mostres procedents del test de dissolució.

Les conclusions finals del desenvolupament de mètodes analítics són:

- S'han desenvolupat 3 nous PNT amb tots els mètodes necessaris per a l'anàlisi dels nous productes (intermedis i producte acabat).
- Tant el mètode de valoració-UD, productes de degradació com del TD han demostrat ser específics pel productes desenvolupats.
- S'optimitza el pretractament de les mostres en la valoració, UD i productes de degradació per a obtenir resultats coherents i robustos.
- Les solucions de la valoració-UD i productes de degradació són estables per un període de 4 dies.
- Les solucions del TD són estables en el medi àcid HCl 0,01 M però no en l'etapa a pH 6,8. És necessari acidificar les mostres obtingudes durant la segona etapa del perfil, just després de la seva extracció, per a poder aturar la degradació de l'API. La dilució definida és de 1:5 amb HCL 0,01 M.
- El MPH es degrada a àcid ritalínic fins a un màxim del 2 % a les 6 hores de TD. Aquests valors són suficientment baixos com per a considerar-los irrelevants.
- Es fixen les condicions cromatogràfiques de la valoració pel mètode del TD. Només és possible quantificar el principi actiu no l'àcid ritalínic.

6.2. Caracterització i optimització del nou producte

6.2.1. Estudi d'estrès

Les taules 113 i 114 mostren els resultats dels productes de degradació en medis oxidants. En medi oxidatiu fort (H_2O_2 al 30 %), l'estudi dels APIs mostra un creixement progressiu de l'amida, l'àcid ritalínic i del pic a t_{RR} 0,61. El MPH es degrada principalment en l'amida i el producte de degradació desconegut, arribant a valors del 0,9 %. L'àcid ritalínic es queda en un segon pla, augmentant fins a 0,14 %.

Taula 113: Resultats dels medis oxidants per l'API de Finortex

H_2O_2 al 30 %	t_{RR}	t_0 (%)	$t_{24\text{h}}$ (%)	$t_{48\text{h}}$ (%)	$t_{7\text{d}}$ (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	98,3	97,6	97,3	97,7
Productes de degradació					
Impuresa C	0,45	<LoD	0,20	0,38	0,90
Impuresa A	0,52	<LoD	0,05	0,12	0,14
Desconeguda	0,55	<LoD	<LoD	<LoD	0,06
Desconeguda	0,61	<LoD	0,23	0,43	0,90
Desconeguda	1,21	0,05	<LoD	0,10	<LoD
H_2O_2 al 3 %	t_{RR}	t_0 (%)	$t_{24\text{h}}$ (%)	$t_{48\text{h}}$ (%)	$t_{7\text{d}}$ (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	96,6	99,1	99,6	99,9
Productes de degradació					
Impuresa C	0,45	<LoD	<LoD	<0,05	0,11
Impuresa A	0,52	<0,05	0,11	0,44	1,60
Desconegut	0,62	<LoD	<LoD	<LoD	0,09
Impuresa B	0,68	<LoD	<LoD	<LoD	0,08
Desconegut	1,22	0,06	<LoD	<0,05	<LoD

Taula 114: Resultats dels medis oxidants per l'API d'IPCA

H ₂ O ₂ al 30 %	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidroclofur de metilfenidat	-	99,2	98,7	98,2	99,5
Productes de degradació					
Impuresa C	0,45	0,06	0,20	0,33	0,76
Impuresa A	0,52	<LoD	<0,05	0,08	0,13
Desconegut	0,55	<0,05	<LoD	<LoD	0,05
Desconegut	0,61	<LoD	0,18	0,36	0,80
Desconegut	1,24	<LoD	<LoD	0,05	<LoD
H ₂ O ₂ al 3 %	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidroclofur de metilfenidat	-	98,7	100,0	99,8	99,4
Productes de degradació					
Impuresa C	0,46	0,05	0,06	0,08	0,16
Impuresa A	0,52	<LoD	0,09	0,20	0,55
Desconeguda	0,62	<LoD	<LoD	<LoD	0,11
Impuresa B	0,68	<LoD	<LoD	<LoD	<0,05
Desconeguda	1,23	<0,05	<LoD	0,07	<LoD

Amb un poder oxidatiu menor (H₂O₂ al 3 %), el MPH no es degrada tan fortament i el patró de degradació varia lleugerament. Així, el producte de degradació més important és l'àcid ritalínic seguit de l'amida, del pic a t_{RR} 0,62 i de l'eritrosòmer.

L'amida és un compost descrit com a impuresa de síntesi en els DMF dels fabricants^(2,3), fet avalat pels resultats d'estabilitat històrics de l'empresa. Per tant, no hauria de créixer la seva concentració. Per a poder transformar el grup carboxílic en un grup amida (veure la Figura 5) és necessària la presència de nitrògens en el medi de reacció. Aquest no és el cas del medi oxidant utilitzat, conseqüentment, l'única explicació viable és que l'augment observat no correspongui a l'amida sinó a un producte de degradació desconegut fins al moment. Aquesta teoria s'estudia en l'apartat 6.2.2..

Paral·lelament, es postula que la variació observada de perfil de productes de degradació entre medis oxidants forts i febles podria ser deguda a una competència entre dos mecanismes de degradació presents en medi oxidants. Segurament en els medis oxidants té lloc la hidròlisi del metilfenidat a àcid ritalínic, pel fet de trobar-se a pH neutres, i també la pròpia oxidació del principi actiu. En H_2O_2 al 30 %, la degradació per oxidació probablement és molt més important que la hidròlisi, implicant l'augment del pic a t_{RR} 0,45. Contràriament, a la condició de H_2O_2 al 3 % el mecanisme d'oxidació perd potència, deixant pas a una hidròlisi més pronunciada del principi actiu a àcid ritalínic i eritrosòmer. Aquesta hipòtesi s'hauria de validar amb estudis addicionals que queden fora de l'àmbit de la tesi.

Referent a l'estrès en medi bàsic, les taules 115 i 116 mostren els resultats obtinguts en medis forts i febles.

Taula 115: Resultats dels medis bàsics per l'API de Finortex

NaOH 0,1 M	t_{RR}	t_0 (%)	$t_{24\text{h}}$ (%)	$t_{48\text{h}}$ (%)	$t_{7\text{d}}$ (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	<LoD	<LoD	<LoD	<LoD
Productes de degradació					
Impuresa A	0,46	84,1	83,4	91,5	88,0
Impuresa B	0,62	0,31	<LoD	0,05	<LoD
NaOH 0,001 M	t_{RR}	t_0 (%)	$t_{24\text{h}}$ (%)	$t_{48\text{h}}$ (%)	$t_{7\text{d}}$ (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	95,7	92,0	91,9	93,9
Productes de degradació					
Impuresa A	0,52	2,33	5,08	5,59	5,53
Impuresa B	0,67	0,10	0,23	0,25	0,25
Desconegut	1,22	<0,05	<LoD	<0,05	<LoD

Taula 116: Resultats dels medis bàsics per l'API d'IPCA

NaOH 0,1 M	t_{RR}	t_0 (%)	$t_{24\text{h}}$ (%)	$t_{48\text{h}}$ (%)	$t_{7\text{d}}$ (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	2,4	<LoD	<LoD	<LoD
Productes de degradació					
Impuresa C	0,43	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Impuresa A	0,47	82,31	83,80	91,50	86,30
Impuresa B	0,62	0,50	<LoD	0,05	<LoD

NaOH 0,001 M	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	97,6	93,8	94,6	95,9
Productes de degradació					
Impuresa C	0,46	0,05	0,05	0,05	0,05
Impuresa A	0,52	2,56	5,06	5,60	5,54
Impuresa B	0,67	0,12	0,24	0,26	0,26
Desconegut	1,22	<LoD	<LoD	<0,05	<LoD

En condicions molt bàsiques (NaOH 0,1 M) s'observa una degradació massiva del principi actiu a àcid ritalínic en ambdós fabricants, ja en el temps inicial, arribant a valors majors del 80 %. Això és degut a la inestabilitat del grup èster del MPH, el qual s'hidrolitza transformant-se en el seu precursor, tal i com es veu en l'apartat 1.2. Per a aconseguir nivells de degradació inferiors (entre el 5 i el 20 %), s'utilitza un medi bàsic més moderat (NaOH 0,001 M). En aquest cas la degradació a àcid ritalínic es produeix de forma més lenta, arribant a concentracions molt més baixes (5 % aproximadament). Alhora, existeix un augment moderat de l'eritroisòmer fins a un valor constant, al voltant de 0,25 %.

Es coneix, gràcies al DMF⁽²⁾ del principi actiu, que un procés d'hidròlisi similar pot tenir lloc en medi àcid. Les taules 117 i 118 en mostren els resultats. La condició de HCl 0,1 M corrobora aquest comportament, amb l'augment d'àcid ritalínic com a únic producte de degradació. La seva concentració assoleix el 1,37 %. Si bé, la hidròlisi en medi àcid no és tant exagerada en comparació amb la hidròlisi bàsica a la mateixa concentració molar.

Taula 117: Resultats del medi àcid per l'API de Finortex

HCl 0,1 M	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	99,4	98,5	98,0	98,6
Productes de degradació					
Impuresa A	0,53	<0,05	0,24	0,50	1,39
Desconegut	1,22	<0,05	<LoD	0,05	<LoD

Taula 118: Resultats del medi àcid per l'API d'IPCA

HCl 0,1 M	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidroclofur de metilfenidat	-	99,7	99,0	99,6	99,5
Productes de degradació					
Impuresa C	0,46	0,05	0,05	0,05	0,05
Impuresa A	0,53	<LoD	0,22	0,48	1,35
Desconegut	1,22	<0,05	<LoD	<0,05	<LoD

En les mostres emmagatzemades en pols (taules 119 i 120), l'estudi mostra que no existeix una degradació de MPH significativa com a conseqüència de la temperatura ni de la humitat relativa. En el cas de l'API de Finortex, l'àcid ritalínic és l'únic producte de degradació que sembla augmentar paulatinament al llarg de tot l'estudi, sempre mantenint-se per sota del límit de quantificació (0,05 %). Pel que fa al metilfenidat fabricat per IPCA, des de l'inici conté concentracions molt baixes de l'amida (0,05 %), les quals no incrementen al llarg del temps.

Taula 119: Resultats de les diferents temperatures i humitats per l'API de Finortex

50 °C	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidroclofur de metilfenidat	-	99,1	97,6	99,7	98,3
Productes de degradació					
Impuresa A	0,51	<LoD	<0,05	<0,05	<0,05
Impuresa B	0,65	<LoD	<0,05	<0,05	<LoD
Desconegut	0,86	<LoD	0,10	<0,05	<LoD
70 °C	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidroclofur de metilfenidat	-	99,1	97,6	96,6	98,1
Productes de degradació					
Impuresa A	0,52	<LoD	<LoD	<0,05	<0,05
Desconegut	0,86	<LoD	<0,05	<LoD	<LoD
100 °C	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidroclofur de metilfenidat	-	99,1	99,5	98,2	98,1
Productes de degradació					
Impuresa A	0,52	<LoD	<0,05	<0,05	<0,05

25 °C / 75 % HR	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidrocloclur de metilfenidat	-	99,1	96,7	97,1	98,5
Productes de degradació					
Impuresa A	0,52	<LoD	<LoD	<LoD	<0,05
Desconegut	0,84	<LoD	<LoD	<LoD	<0,05

Taula 120: Resultats de les diferents temperatures i humitats per l'API d'IPCA

50 °C	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidrocloclur de metilfenidat	-	100,1	99,3	98,4	99,2
Productes de degradació					
Impuresa C	0,46	0,05	0,05	0,05	<0,05
Desconegut	0,72	<LoD	0,05	<LoD	<LoD
Desconegut	0,83	<LoD	0,10	<LoD	<LoD
70 °C	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidrocloclur de metilfenidat	-	100,1	97,6	96,5	98,9
Productes de degradació					
Impuresa C	0,46	0,05	0,05	0,05	0,05
100 °C	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidrocloclur de metilfenidat	-	100,1	98,6	97,3	99,3
Productes de degradació					
Impuresa C	0,46	0,05	0,05	0,05	0,05
25 °C / 75 % HR	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidrocloclur de metilfenidat	-	100,1	97,5	99,2	99,4
Productes de degradació					
Impuresa C	0,46	0,05	0,05	<LoD	0,05

Es conclou que els dos principis actius mostren el mateix comportament i perfil de productes de degradació a totes les condicions a les quals han estat exposats.

D'altra banda, els anàlisis del placebo no mostren cap pic superior al límit de detecció del mètode, demostrant que els excipients no interfereixen en la determinació de MPH ni dels seus productes de degradació.

En els estudis amb producte acabat, el fet d'haver estat fabricat amb MPH d'IPCA, implica que des de l'inici aparegui un 0,05 % d'amida. La Taula 121 mostra els resultats de la degradació del PA en medi oxidant.

Taula 121: Resultats dels medis oxidants pel producte acabat

H ₂ O ₂ al 30 %	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	96,4	96,4	93,5	95,5
Productes de degradació					
Impuresa C	0,45	0,05	0,12	0,21	0,44
Impuresa A	0,52	0,27	0,72	1,00	1,44
Desconegut	0,61	<LoD	0,10	0,17	0,39
Impuresa B	0,67	<0,05	0,08	0,11	0,15
Desconegut	1,22	<0,05	<LoD	<0,05	<LoD
H ₂ O ₂ al 3 %	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	97,4	95,0	95,9	96,5
Productes de degradació					
Impuresa C	0,46	<0,05	0,06	0,08	0,13
Impuresa A	0,52	0,40	1,12	1,55	2,14
Desconegut	0,61	<LoD	<LoD	<0,05	0,08
Impuresa B	0,67	<0,05	0,08	0,10	0,13
Desconegut	0,85	<LoD	<0,05	<LoD	<LoD
Desconegut	1,23	<0,05	<LoD	<0,05	<LoD
Desconegut	1,54	<LoD	<0,05	<LoD	<LoD

Aquests medis degraden el MPH de la formulació d'una forma molt semblant al perfil obtingut en l'API pur dels dos fabricants. La degradació és més forta a més poder oxidant del medi concordant amb la tendència observada. Seguint amb la hipòtesi formulada anteriorment, s'ha de corroborar si l'augment del pic a t_{RR} 1,70 correspon a la degradació del metilfenidat a amida o a un producte de degradació desconegut (veure apartat 6.2.2.).

En les mostres sòlides a 50 °C, 70 °C i 75 % HR no s'observa degradació significativa (veure Taula 122). Per contra, a 100 °C, el producte acabat mostra un augment regular de l'àcid ritalínic i l'eritrosòmer, fins a arribar a 0,17 % i 0,22 % respectivament, als 7 dies. Si bé, el producte de degradació més important, arribant a concentracions de 0,43 %, és el producte de degradació desconegut a t_{RR} 1,70.

Taula 122: Resultats de les diferents temperatures i humitats pel producte acabat

50 °C	t_{RR}	t_0 (%)	t_{24h} (%)	t_{48h} (%)	t_{7d} (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	99,3	100,0	99,9	99,3
Productes de degradació					
Impuresa C	0,46	0,05	0,05	0,05	0,05
Impuresa A	0,51	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Impuresa B	0,68	<LoD	<LoD	<LoD	<0,05
Desconegut	0,87	<LoD	0,09	<LoD	<LoD
70 °C	t_{RR}	t_0 (%)	t_{24h} (%)	t_{48h} (%)	t_{7d} (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	99,3	96,9	98,7	97,9
Productes de degradació					
Impuresa C	0,46	0,05	0,05	0,05	0,05
Impuresa A	0,52	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Impuresa B	0,68	<LoD	<0,05	<0,05	0,05
Desconegut	0,80	<LoD	<LoD	<0,05	<LoD
Desconegut	1,71	<LoD	<LoD	<LoD	<0,05
100 °C	t_{RR}	t_0 (%)	t_{24h} (%)	t_{48h} (%)	t_{7d} (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	99,3	100,0	97,2	85,9
Productes de degradació					
Impuresa C	0,46	0,05	0,05	0,05	0,05
Impuresa A	0,52	<0,05	0,07	0,09	0,17
Impuresa B	0,68	<LoD	0,22	0,18	0,22
Desconegut	0,76	<LoD	<LoD	<LoD	<0,05
Desconegut	0,95	<LoD	<LoD	<0,05	0,06
Desconegut	1,21	<LoD	0,13	0,12	0,10
Desconegut	1,53	<LoD	<LoD	<0,05	<LoD
Desconegut	1,70	<LoD	0,33	0,31	0,43

25 °C / 75 % HR	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{24h} (%)	t _{48h} (%)	t _{7d} (%)
Valoració					
Hidroclorur de metilfenidat	-	99,3	96,2	99,1	99,0
Productes de degradació					
Impuresa C	0,46	0,05	0,05	0,05	0,05
Impuresa A	0,51	<0,05	<0,05	<0,05	0,06
Desconegut	0,84	<LoD	<LoD	<LoD	<0,05

En termes de fotoestabilitat, la inspecció visual dels comprimits lliures en la placa de petri mostra una pèrdua total de la coloració rosa dels comprimits MR degut a l'exposició directa a la llum (Figura 55). Aquest canvi significatiu en el seu aspecte és considerat un no conforme del primer criteri de les especificacions i, per tant, no es procedeix a l'anàlisi complet dels comprimits.

Figura 55: Comprimits IR (inferior) i MR (superior) exposats directament a la llum



Malgrat tot, s'analitzen els productes de degradació dels comprimits IR per a determinar l'estabilitat química d'aquest intermedi (Taula 123).

Taula 123: Resultats dels productes de degradació dels comprimits IR

1200 Lux/h	t _{RR}	t ₀ (%)	t _{7d} (%)
Productes de degradació			
Impuresa C	0,47	0,05	0,05
Impuresa A	0,53	<0,05	0,06

En les càpsules de HPMC, el color rosa dels comprimits MR canvia cap a un color rosa clar molt poc visible (Figura 56). Com en el cas anterior, es considera que les càpsules no compleixen l'especificació d'aspecte i, conseqüentment, no s'analitzen.

Figura 56: Comprimits IR (superior) i MR (inferior) exposats a la llum dins una càpsula



Finalment, els comprimits emmagatzemats dins de càpsules de HPMC i, a la vegada, en pots de HDPE (amb i sense paper d'alumini) són els únics analitzats després de 7 dies d'exposició a la radiació, ja que no s'observa cap canvi en el seu aspecte. La Taula 124 mostra els resultats obtinguts de valoració i productes de degradació majors al límit de detecció.

Taula 124: Resultats de valoració i productes de degradació del producte acabat

1200 Lux/h (sense paper d'alumini)	t_{RR}	t_0 (%)	t_{7d} (%)
Valoració			
Hidroclorur de metilfenidat	-	99,3	98,3
Productes de degradació			
Impuresa C	0,47	0,05	0,05
Impuresa A	0,52	<0,05	0,05
1200 Lux/h (amb paper d'alumini)	t_{RR}	t_0 (%)	t_{7d} (%)
Valoració			
Hidroclorur de metilfenidat	-	99,3	98,3
Productes de degradació			
Impuresa C	0,47	0,05	0,05
Impuresa A	0,52	<0,05	0,05

El resultat més important és la sensibilitat del colorant vermell, present en la formulació del film de recobriment, observada quan els comprimits MR s'exposen a la llum directament o dins de càpsules. El colorant s'utilitza en la formulació per a distingir els comprimits IR dels MR durant la fabricació, però no influeix en la eficàcia i seguretat del medicament. És per això que no es considera un defecte crític que hagi de comportar el canvi de formulació. Encara més, en els anàlisis de productes de degradació no s'observa cap degradació significativa en el MPH dels intermedis. Per tant, es pot dir que són estables però que necessiten condicions especials d'emmagatzematge. Les mostres emmagatzemades en el condicionament definitiu (pots de HDPE) no mostren cap degradació.

Com a conclusions de l'estudi d'estrès es pot dir que:

- Els APIs dels dos fabricants (Finortex i IPCA) són estables en cada una de les condicions de temperatura i humitat relativa.
- El principi actiu mostra una degradació progressiva relacionada amb el poder oxidant, bàsic o àcid del medi al qual s'exposa.
- El placebo no mostra cap pic que pugui interferir en la determinació de MPH ni dels seus productes de degradació.
- El producte acabat emmagatzemat en solució oxidant mostra el mateix comportament que el MPH matèria prima al llarg del temps.
- S'ha d'evitar el contacte del producte acabat amb medis oxidants o temperatures extremes per a preservar l'estabilitat de les càpsules del producte acabat.
- Tant els comprimits MR com les càpsules, necessiten ser emmagatzemats protegits de la llum fins que no siguin condicionats en l'envàs final.

6.2.2. Identificació del producte de degradació de t_{RR} 0,45

A partir dels resultats obtinguts en l'estudi d'estrès, en el que en les diferents condicions estudiades apareix un pic de degradació a un t_{RR} 0,45, el qual

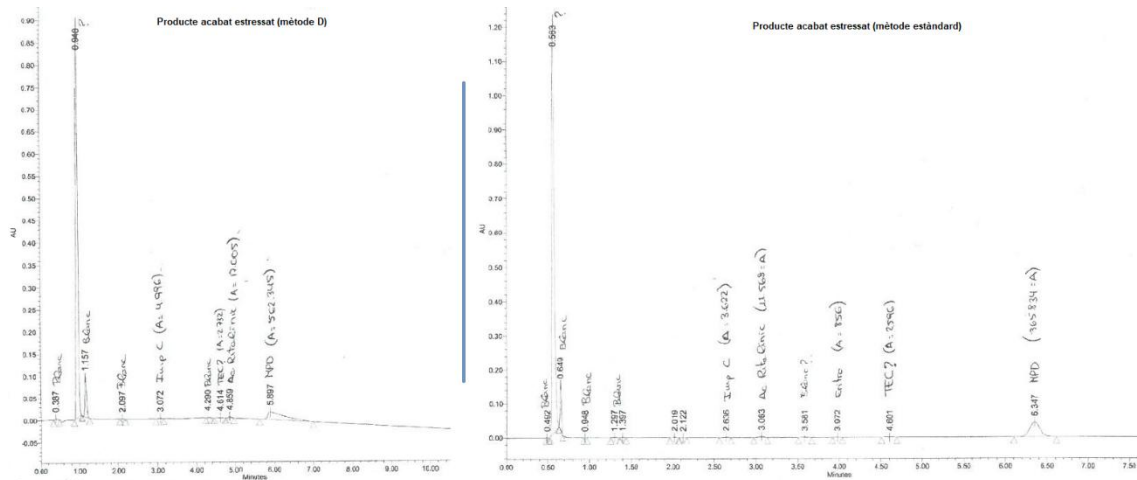
coincideix amb la impuresa C, s'estudia la identificació d'aquest pic mitjançant la tècnica analítica de HPLC-masses (veure apartat 5.2.2.). El mètode de HPLC-masses B mostra una bona separació dels pics coneguts i s'agafa com a base per a seguir millorant (mètode D). La Taula 125 en mostra els detalls comparatius entre els nous mètodes i l'estàndard i els resultats obtinguts.

Taula 125: Resultats dels diferents mètodes HPLC testats

Mètodes	B	D	Estàndard
Condicions cromatogràfiques			
Tipus mètode	Gradient	Gradient	Isocràtic
Temperatura (°C)	27	27	40
Fase mòbil	20 -> 80 % MeOH 80 -> 20 % acètic 0,1 %	20 -> 33 % MeOH 80 -> 67 % acètic 0,1 %	77 % tampó pH 2,3 23 % ACN
Flux (mL/min)	0,8	0,8	1,3
Temps anàlisi (min)	6,5	10	15
Resultats			
Impuresa A (t_R ; min)	3,29	3,39	3,06
Impuresa B (t_R ; min)	4,59	4,84	3,97
Impuresa C (t_R ; min)	2,98	2,94	2,72
API (t_R ; min)	5,17	6,14	6,38
Resolució entre pics			
Imp. C - Imp. A	0,31	0,45	0,34
Imp. A - Imp. B	1,30	1,45	0,91
Imp. B - API	0,58	1,30	2,41

La separació de temps de retenció entre els diferents pics de les impureses indica que el mètode D és el de millor resolució. El temps de cromatograma també és acceptable per l'estudi proposat. Així doncs, s'escull com a mètode final a utilitzar.

En comparar els cromatogrames del PA estressat obtinguts amb el mètode D i amb el mètode estàndard (veure Figura 57), queda palès que ambdós mètodes identifiquen clarament els mateixos pics. En els dos mètodes, es segueix observant un augment del pic identificat com a impuresa C en el producte acabat abans i després d'estressar.

Figura 57: Cromatogrames comparatius pel PA estressat (mètode D i estàndard)

En transferir el mètode D als equips dels serveis científic-tècnics, els temps de retenció varien. No obstant, es pot identificar cada pic en el cromatograma del producte final gràcies als cromatogrames i masses obtinguts dels estàndards de principi actiu i de cada una de les impureses. La Taula 126 presenta els resultats d'aquests estàndards. Degut a la configuració usada de l'equip de masses, els valors de massa obtinguts contenen 1 unitat de massa major que el compost en qüestió.

Taula 126: Resultats UV i masses dels estàndards

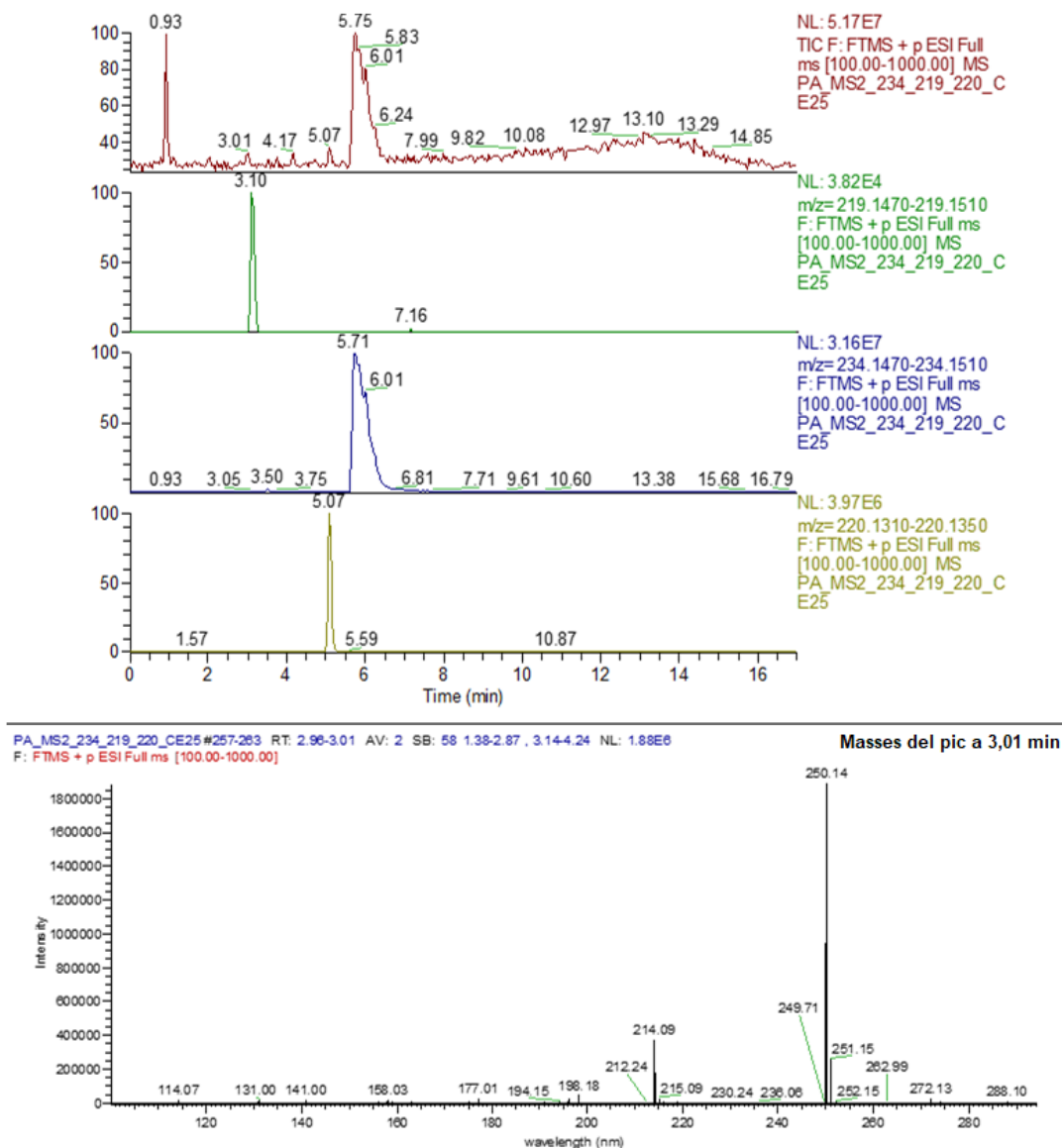
Producte	t _R HPLC Rubió (min)	t _R HPLC UB (min)	Massa del pic majoritari (g/mol)	Fragmentació (g/mol)
Impuresa C	2,94	2,90	219	84,08 136,08 202,12 219,15
Impuresa B	3,39	3,32	234	84,08 234,15
Impuresa A	4,84	5,05	220	84,08 174,13 220,13
Principi actiu	5,88	5,68	234	84,08 234,15

Les masses obtingudes són les esperades, concordant amb fórmula molecular de cada una de les impureses i del principi actiu. D'altra banda, la massa observada en el fraccionament de 84 g/mol correspon a la 2,3,4,5-

tetrahidropiridina producte de descomposició del principi actiu juntament amb el metilfenilacetat (150 g/mol)⁽⁹⁸⁾.

Referent a l'estudi del producte acabat, primerament es compara el cromatograma obtingut en HPLC a Laboratorios Rubió amb el resultat obtingut en el sistema HPLC-MS de la Universitat de Barcelona. S'identifica cada pic i es corroboren els productes de degradació observats durant l'estudi d'estrès, de la mateixa manera que l'augment d'àrea del senyal a t_{RR} 0,45. La Figura 58 mostra els cromatogrames de masses de la mostra estressada.

Figura 58: Cromatogrames de masses pel PA estressat



El senyal corresponent al pic t_{RR} 0,45 conté impuresa C (m/z 219,15) amb una intensitat bastant baixa: $3,82E4$ (cromatograma verd). No obstant, quan s'estudia quina és la massa majoritària que conforma el senyal, es comprova que no és 219,15 g/mol sinó 250,14 g/mol (cromatograma inferior en la Figura 58). Queda evidenciat, doncs, que les traces d'impuresa C segueixen existint, però el component que provoca l'augment d'àrea del pic en HPLC no és l'amida sinó un producte de degradació desconegut de m/z 250. En la literatura existent^(99,100) es descriu la possible oxidació del MPH en p-hidroximetilfenidat amb pes molecular 249 g/mol. Tot indica que, probablement, aquesta és la molècula observada en l'estudi d'estrès i en els espectres de masses.

Com a conclusió, es pot afirmar que l'augment d'àrea del senyal a t_{RR} 0,45 correspon a l'augment d'un producte de degradació desconegut amb massa molecular de 250 g/mol, el qual no es separa de la impuresa C de síntesi (amida). Aquest descobriment implica que el mètode desenvolupat pels productes de degradació no és selectiu, ja que no separa dos dels compostos presents en les mostres estressades en medis oxidants (tant pel principi actiu com pel PA). Tanmateix, aquesta degradació només s'observa en condicions extremes i, per tant, la falta de resolució entre els dos compostos és considerada irrellevant considerant que el mètode s'aplica únicament a l'anàlisi de producte acabat, el qual no es trobarà mai a aquestes condicions.

Tenint en compte que la impuresa C és una impuresa de síntesi i que, per tant, no creixerà en el producte acabat, el mètode proposat com estàndard s'acceptarà en els estudis preliminars d'estabilitat per a poder determinar si hi ha creixement o no d'aquest possible producte de degradació. En cas d'existir augment de la seva àrea, es faria una correcció de l'àrea obtinguda restant la de la Impuresa C en la matèria prima.

6.2.3. Compatibilitat d'excipients

La Taula 127 presenta els resultats de valoració i productes de degradació en les mostres de l'estudi A. No s'observen productes de degradació i els valors de valoració es mantenen dins dels criteris d'acceptació pel producte acabat

(95,0 - 105,0 %). No es perceben incompatibilitats entre el principi actiu i cap dels excipients.

Taula 127: Resultats de l'estudi A (mescles binàries)

Mescla binària	Valoració (%)	Productes de degradació
		Totals (%)
MPH / Cel·lulosa microcristal·lina 212	100,1	<LoD
MPH / Lactosa anhidra	98,2	<LoD
MPH / Estearat de magnesi	98,1	<LoD
MPH / EC en dispersió aquosa	98,4	<LoD
MPH / HPMCAS	99,2	<LoD
MPH / TEC	102,0	<LoD
MPH / LSS	95,7	<LoD
MPH / Colorant vermell	98,5	<LoD
MPH / Talc	99,5	<LoD
MPH / (EC + alcohol cetílic + LSS)	99,2	<LoD

En l'estudi B cap dels resultats de valoració en els diferents estudis de temperatura i humitat relativa mostra disminucions de MPH per sota del criteri d'acceptació inferior (95,0 %) (veure Taula 128).

Taula 128: Resultats de valoració de l'estudi B

		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Temps inicial		96,5	99,4	98,5	99,4	98,1	95,6	96,3	99,9	97,9	99,1
25°C 60% HR	t _{1m}	97,6	99,6	97,4	104,2	98,4	99,3	97,9	102,7	94,8	96,3
	t _{2m}	97,0	93,8	99,9	96,6	99,1	96,2	95,4	102,5	97,2	97,3
	t _{3m}	100,6	102,8	98,0	102,6	99,1	98,6	97,5	102,8	98,2	101,0
30°C 65% HR	t _{1m}	96,6	103,5	100,1	100,1	96,9	99,5	96,7	102,8	95,3	98,8
	t _{2m}	97,8	97,8	99,9	99,7	99,2	100,0	99,2	100,9	99,4	103,3
	t _{3m}	98,1	99,6	99,6	102,3	99,0	100,5	98,1	103,0	100,0	104,4
30°C 75% HR	t _{1m}	96,9	99,2	99,5	102,3	97,8	99,9	98,0	103,2	97,9	98,0
	t _{2m}	99,1	97,0	99,6	100,5	99,9	101,3	98,3	100,3	99,7	99,2
	t _{3m}	98,2	101,1	102,7	102,9	98,2	99,6	97,9	102,7	98,9	100,2
40°C 75% HR	t _{1m}	95,5	102,3	97,7	97,9	98,1	97,5	98,2	102,3	98,0	97,9
	t _{2m}	98,1	103,0	104,3	99,3	99,3	96,6	97,6	105,9	98,6	101,8
	t _{3m}	95,7	101,6	101,9	98,9	98,2	96,7	99,8	105,5	101,7	104,9

Les taules de la 129 a la 138 presenten els resultats dels productes de degradació de les 10 mostres de l'estudi B.

Taula 129: Resultats de productes de degradació de l'estudi B (M1)

M1		Àcid ritalínic	Eritroisòmer	Desconegut
t_{RR}		0,52	0,67	0,85
Temps inicial		< LoD	< LoD	< LoD
25°C 60% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	< 0,05	< LoD	< LoD
30°C 65% HR	t_{1m}	< 0,05	< LoD	< 0,05
	t_{2m}	< 0,05	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,05	< LoD	< LoD
30°C 75% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	< 0,05	< LoD	< 0,05
	t_{3m}	0,08	< LoD	< LoD
40°C 75% HR	t_{1m}	0,10	< LoD	< 0,05
	t_{2m}	0,23	< 0,05	< LoD
	t_{3m}	0,37	0,06	0,07

Taula 130: Resultats de productes de degradació de l'estudi B (M2)

M2		Àcid ritalínic	Eritroisòmer	Desconegut	Desconegut
t_{RR}		0,52	0,67	0,85	0,93
Temps inicial		< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
25°C 60% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< 0,05	< 0,05
	t_{2m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
30°C 65% HR	t_{1m}	< 0,05	< LoD	< 0,05	< LoD
	t_{2m}	0,05	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,05	< LoD	0,06	< LoD
30°C 75% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,05	< LoD	< 0,05	< LoD
	t_{3m}	0,06	< LoD	< LoD	< LoD
40°C 75% HR	t_{1m}	0,09	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,20	< 0,05	< 0,05	< LoD
	t_{3m}	0,43	0,07	< LoD	< LoD

Taula 131: Resultats de productes de degradació de l'estudi B (M3)

M3		Àcid ritalínic	Eritroisòmer	Desconegut
t_{RR}		0,52	0,67	0,85
Temps inicial		< LoD	< LoD	< LoD
25°C 60% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	0,05
	t_{2m}	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	< 0,05	< LoD	< LoD
30°C 65% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< 0,05
	t_{2m}	< 0,05	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,06	< LoD	0,06
30°C 75% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,05	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,07	< LoD	0,06
40°C 75% HR	t_{1m}	0,09	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,23	< 0,05	< LoD
	t_{3m}	0,35	0,06	0,08

Taula 132: Resultats de productes de degradació de l'estudi B (M4)

M4		Àcid ritalínic	Eritroisòmer	Desconegut
t_{RR}		0,52	0,67	0,85
Temps inicial		< LoD	< LoD	< LoD
25°C 60% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	< 0,05	< LoD	< LoD
30°C 65% HR	t_{1m}	< 0,05	< LoD	< 0,05
	t_{2m}	0,05	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,07	< LoD	< LoD
30°C 75% HR	t_{1m}	< 0,05	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,06	< LoD	< 0,05
	t_{3m}	0,07	< LoD	< LoD
40°C 75% HR	t_{1m}	0,12	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,25	< 0,05	< LoD
	t_{3m}	0,50	0,08	< LoD

Taula 133: Resultats de productes de degradació de l'estudi B (M5)

M5		Àcid ritalínic	Eritroisòmer	Desconegut	Desconegut
t_{RR}		0,52	0,67	0,85	1,20
Temps inicial		< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
25°C 60% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< 0,05	< LoD
	t_{2m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
30°C 65% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	0,05	< LoD
	t_{2m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,05	< LoD	0,06	0,05
30°C 75% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	< 0,05	< LoD	< 0,05	< LoD
	t_{3m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
40°C 75% HR	t_{1m}	< 0,05	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,12	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,13	< LoD	< LoD	< LoD

Taula 134: Resultats de productes de degradació de l'estudi B (M6)

M6		Àcid ritalínic	Eritroisòmer	Desconegut
t_{RR}		0,52	0,67	0,85
Temps inicial		< LoD	< LoD	< LoD
25°C 60% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< 0,05
	t_{2m}	< 0,05	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,05	< LoD	< LoD
30°C 65% HR	t_{1m}	< 0,05	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,05	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,07	< LoD	< LoD
30°C 75% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,06	< LoD	< 0,05
	t_{3m}	0,08	< LoD	0,06
40°C 75% HR	t_{1m}	0,09	< LoD	< 0,05
	t_{2m}	0,22	< 0,05	< 0,05
	t_{3m}	1,09	0,18	< 0,05

Taula 135: Resultats de productes de degradació de l'estudi B (M7)

M7		Àcid ritalínic	Eritroisòmer	Desconegut	Desconegut	Desconegut
t_{RR}		0,52	0,67	0,68	0,85	1,20
Temps inicial		< LoD	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
25°C 60% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD	< 0,05	< LoD
	t_{2m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	< 0,05	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
30°C 65% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	< 0,05	< 0,05	< LoD	< 0,05	< LoD
	t_{3m}	0,05	< 0,05	< LoD	0,06	0,06
30°C 75% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,05	< 0,05	< LoD	< 0,05	< LoD
	t_{3m}	0,07	< LoD	< 0,05	< LoD	< LoD
40°C 75% HR	t_{1m}	0,06	0,06	< LoD	< 0,05	< LoD
	t_{2m}	0,19	0,16	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,27	0,23	< LoD	0,05	< LoD

Taula 136: Resultats de productes de degradació de l'estudi B (M8)

M8		Àcid ritalínic	Eritroisòmer	Desconegut
t_{RR}		0,52	0,67	0,85
Temps inicial		< LoD	< LoD	< LoD
25°C 60% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	< 0,05	< LoD	< LoD
	t_{3m}	< 0,05	< LoD	0,05
30°C 65% HR	t_{1m}	< 0,05	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,06	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,08	< LoD	0,07
30°C 75% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,06	< LoD	< 0,05
	t_{3m}	0,08	< LoD	< LoD
40°C 75% HR	t_{1m}	0,09	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,25	< 0,05	< LoD
	t_{3m}	0,37	0,06	< LoD

Taula 137: Resultats de productes de degradació de l'estudi B (M9)

M9		Àcid ritalínic	Eritroisòmer	Desconegut	Desconegut
t_{RR}		0,52	0,67	0,85	1,20
Temps inicial		< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
25°C 60% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< 0,05	< LoD
	t_{2m}	< 0,05	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	< 0,05	< LoD	< LoD	< LoD
30°C 65% HR	t_{1m}	< 0,05	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,06	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,08	< LoD	< LoD	< 0,05
30°C 75% HR	t_{1m}	< 0,05	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,09	< LoD	< 0,05	< LoD
	t_{3m}	0,13	< LoD	< 0,05	< LoD
40°C 75% HR	t_{1m}	0,10	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,47	0,07	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,74	0,10	< LoD	< LoD

Taula 138: Resultats de productes de degradació de l'estudi B (M10)

M10		Àcid ritalínic	Eritroisòmer	Desconegut	Desconegut
t_{RR}		0,52	0,67	0,85	1,20
Temps inicial		< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
25°C 60% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< 0,05	< LoD
	t_{2m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
30°C 65% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	< 0,05	< LoD	< 0,05	< LoD
	t_{3m}	< 0,05	< LoD	< LoD	0,08
30°C 75% HR	t_{1m}	< LoD	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	< 0,05	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,08	< LoD	< LoD	< LoD
40°C 75% HR	t_{1m}	0,12	< LoD	< LoD	< LoD
	t_{2m}	0,14	< 0,05	< LoD	< LoD
	t_{3m}	0,24	< 0,05	< LoD	< LoD

Observant totes les taules, l'única degradació rellevant trobada és la corresponent a l'àcid ritalínic. Aquesta mostra un increment substancial a la condició de 40 °C, com ja era d'esperar tenint en compte els resultats històrics de la companyia. Tot i conèixer prèviament la ràpida degradació de MPH a

àcid ritalínic a altes temperatures⁽²⁾, és important destacar que l'experiment M5 (Taula 133) mostra un increment d'aquest producte de degradació molt menor als altres. Aquesta mostra coincideix amb la mescla sense TEC, indicant que l'excipient en qüestió podria comportar problemes d'estabilitat de l'API si s'utilitza de forma líquida en la formulació. No obstant, en el producte farmacèutic desenvolupat, el TEC s'utilitza durant el recobriment del comprimit, on acaba formant part d'una capa sòlida sobre la superfície dels comprimits. Per aquesta raó, es creu que no representarà cap problema significant en la estabilitat final.

En conclusió, l'estudi demostra compatibilitat entre els excipients i el principi actiu. Les lleus diferències entre experiments són menors i, essencialment, degudes a la variabilitat analítica com a conseqüència de la naturalesa pastosa de les mescles. Cap dels excipients seleccionats, en l'estat físic en què es troben a la formulació final, provoca degradació del MPH més enllà de la degradació pròpia de l'API en les condicions de temperatura i humitat estudiades.

6.2.4. Estudi del poder discriminatori del test de dissolució

Tal i com ja s'ha explicat en l'apartat de metodologia, per a trobar un test de dissolució que permeti discriminar els resultats obtinguts, s'estableix un anàlisi de riscos per a establir finalment quines proves es duran a terme. Els resultats de l'anàlisi de riscos inicial es mostren en la Taula 139.

Taula 139: Anàlisi de riscos inicial

	Importància	Probabilitat
Condicions del mètode de dissolució		
Velocitat de rotació dels cistells	A	B
Tipus d'equip de dissolució (pales o cistells)	A	M
Composició del medi de dissolució	A	M
Temperatura del bany	M	M
Volum del medi de dissolució	M	M
Procediment de mostreig	M	B
Procediment de dilució de les mostres	M	B
Temps d'acidificació de les mostres*	A	B

	Importància	Probabilitat
Paràmetres de fabricació de les mostres		
Nombre de comprimits per càpsula	A	A
Temperatura de recobriment dels comprimits MR	M	M
Pressió d'atomització	M	B
Pes de recobriment sec dels comprimits MR	A	M
Temps de curat de la capa de recobriment	A	B
Temperatura de curat de la capa de recobriment	M	B
Variables de formulació		
Quantitat d'excipients en els comprimits IR	M	B
Quantitat d'excipients en la capa de recobriment	M	B
Percentatge d'EC en la capa de recobriment	A	B
Característiques de l'API		
Distribució de la mida de partícula**	M	B

* Durant el desenvolupament del mètode ja s'ha estudiat l'acidificació de les mostres i s'ha fixat que és necessària una acidificació just després del mostreig. Per a aquesta raó, aquesta variable queda fixada amb anterioritat i no s'estudia dins el poder discriminatori (veure apartat 6.1.6.).

** Es considera risc mitjà degut als resultats de l'estudi de robustesa preliminar (veure apartats 6.1.4. i 6.1.5.).

La Taula 140 indica els canvis a realitzar sobre el mètode de TD estàndard. Les condicions descrites modifiquen únicament una variable cada vegada, mantenint la resta de paràmetres constants.

Taula 140: Condicions experimentals a modificar

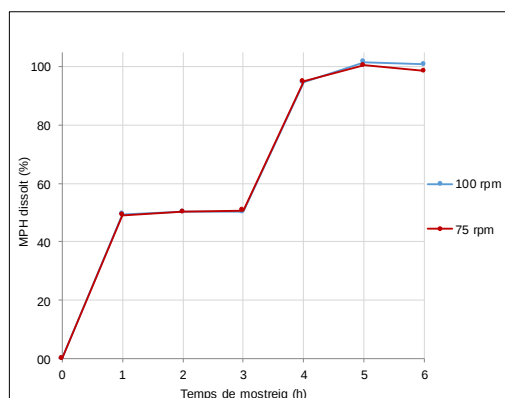
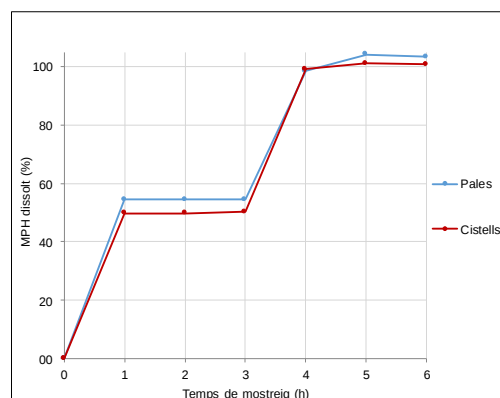
Variable	Condicions experimentals		
Velocitat de rotació dels cistells	75 rpm	100 rpm	
Tipus d'equip de dissolució (pales o cistells)	Pales	Cistells	
Composició del medi de dissolució*	KH ₂ PO ₄ + K ₂ HPO ₄ + NaCl		HCl + Na ₃ PO ₄
Nombre de comprimits per càpsula	5 IR + 3 MR	4 IR + 4 MR	3 IR + 5 MR
Pes de recobriment sec dels comprimits MR	6,8 mg	7,8 mg	8,8 mg
Temps de curat de la capa de recobriment	Sense curat	1 h curat	2 h curat
Percentatge d'EC en la capa de recobriment	40 %	50 %	60 %

* Composicions de l'etapa tamponada a pH 6,8 descrites per la EP^(35,101).

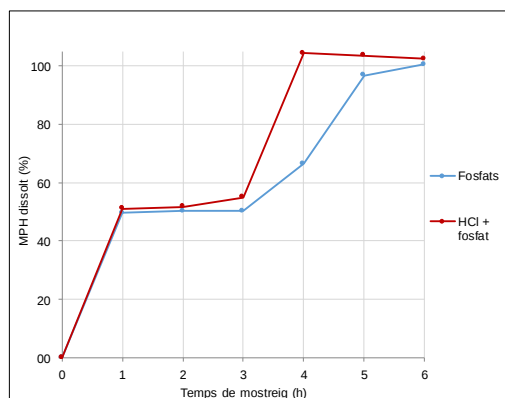
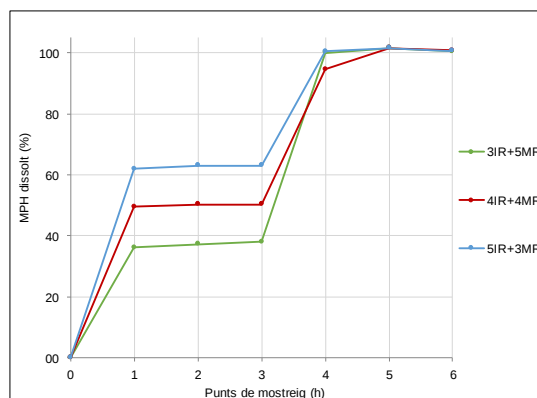
De cada un dels experiments se n'obté un perfil de dissolució. Els valors numèrics es transcriuen en la Taula 141 i les corbes obtingudes en les figures de la 59 a la 65.

Taula 141: Resultats del poder discriminador del TD

Condicions experimentals	MPH dissolt (%)					
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Velocitat de rotació del cistell						
75 rpm	49,1	50,3	50,7	95,0	100,5	98,5
100 rpm	49,5	50,2	50,2	94,6	101,5	100,8
Tipus d'equip						
Pales	54,5	54,5	54,5	98,5	104,2	103,3
Cistells	49,8	49,8	50,2	99,2	101,1	100,7
Composició del medi (pH 6,8)						
$\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{HPO}_4 + \text{NaCl}$	49,7	50,3	50,3	66,4	96,7	100,5
$\text{HCl} + \text{Na}_3\text{PO}_4$	51,0	51,8	54,9	104,3	103,5	102,3
Nombre de comprimits per càpsula						
5 IR + 3 MR	61,9	63,0	63,0	100,4	101,5	100,6
4 IR + 4 MR	49,5	50,2	50,2	94,6	101,5	100,8
3 IR + 5 MR	36,2	37,2	38,0	99,9	101,6	100,5
Pes de recobriment sec dels comprimits MR						
6,8 mg	49,3	50,5	57,0	98,3	101,2	100,5
7,8 mg	49,5	50,2	50,2	94,6	101,5	100,8
8,8 mg	49,5	50,3	50,3	65,4	100,2	101,8
Temps de curat de la capa de recobriment						
No curat	49,2	50,4	98,6	102,4	100,6	99,7
1 h curat	49,1	50,2	50,4	100,7	101,0	101,0
2 h curat	49,5	50,2	50,2	94,6	101,5	100,8
Percentatge d'EC en la capa de recobriment						
40 %	49,5	50,2	63,0	100,7	99,6	99,3
50 %	49,5	50,2	50,2	88,1	100,2	99,2
60 %	49,5	50,2	50,2	50,2	56,2	86,1

Figura 59: Perfil velocitat rotació cistell**Figura 60: Perfil tipus d'equip**

La velocitat de rotació dels cistells (Figura 59) i el tipus d'equip utilitzat (Figura 60) no aporten diferències significatives entre els perfils de dissolució. Els resultats són pràcticament idèntics en tots els temps mostrejats i les úniques variacions mostrades són degudes als comprimits IR, els quals, segons el lot utilitzat, aporten més o menys quantitat de MPH durant la primera etapa. Conseqüentment, es pot afirmar que cap de les dues variables impacta en el perfil del producte acabat.

Figura 61: Perfil composició del medi**Figura 62: Perfil nombre de comprimits**

El pH de 6,8 de l'etapa tamponada del perfil es pot aconseguir de diferents formes utilitzant composicions diferents del medi^(35,101). L'estudi realitzat mostra diferències significatives entre els perfils obtinguts amb un medi o un altre (Figura 61). En el cas del mètode en el qual s'arriba a pH 6,8 afegint Na_3PO_4 al HCl (línia vermella), s'obtenen valors de dissolució més elevats que

en l'altre mètode (línia blava), presentant dissolució del 104,3 % a la quarta hora en comparació amb el 66,4 % obtingut amb la metodologia proposada. Així doncs, una vegada s'escull una composició no s'hauria de modificar. Tot i així, si en alguna ocasió, per error, s'arribés a pH 6,8 seguint una altra preparació, es pot assumir que els resultats serien diferents i, per tant, que el mètode és discriminatori en front aquest canvi.

D'altra banda, existeixen diferències significatives en els resultats de perfil de dissolució segons la proporció de comprimits IR i MR per càpsula (Figura 62). La ràtio entre IR i MR es pot veure afectada per incidències inintencionades durant el procés d'encapsulat, les quals no serien detectades pel sistema de pesada del 100 % de les càpsules si la diferència fos mínima (exemples estudiats). En aquests casos, el test de dissolució demostra ser un mètode de control vàlid, resultant amb un augment o descens del 13 % d'alliberació del total de MPH en medi àcid, segons la quantitat de comprimits de l'interior de la càpsula.

Figura 63: Perfil pes de recobriment sec dels comprimits MR

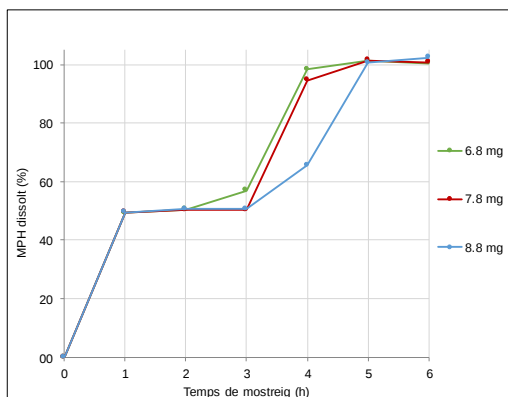
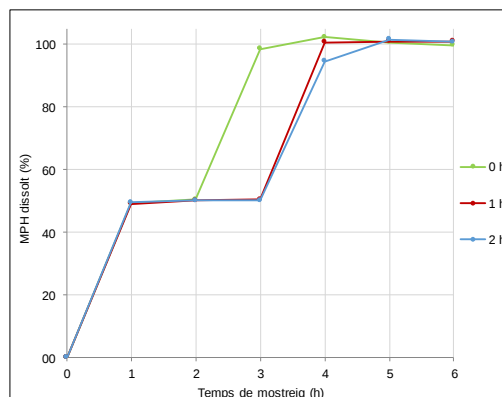


Figura 64: Perfil temps de curat de la capa de recobriment

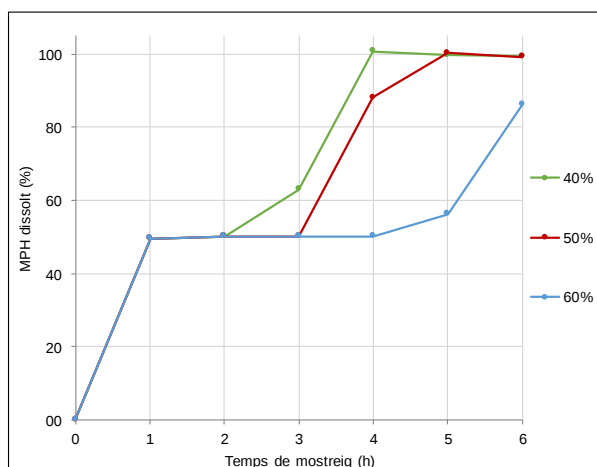


Segons el pes de recobriment sec dels comprimits MR (Figura 63) el perfil de dissolució presenta diferències significatives. A major guany de pes de recobriment, més triga el producte en alliberar el MPH dels comprimits. Això indica, que el test de dissolució és capaç de detectar, de forma fiable, diferències petites de composició dels comprimits.

Pel que fa al procés de curat (Figura 64), no s'observen diferències significatives entre un procés de curat d'una o dues hores. Tanmateix, sí que n'existeixen entre comprimits curats i no curats. Quan no es realitza un curat del recobriment la capa no conté la funcionalitat desitjada. El mètode de dissolució demostra ser sensible a aquestes diferències produint perfils de dissolució discriminatoris.

Per a finalitzar, la Figura 65 mostra diferències significatives entre perfils de dissolució quan es modifica la proporció entre els dos excipients funcionals de la capa de recobriment (EC i HPMCAS). A major percentatge d'etil cel·lulosa (excipient d'alliberació modificada) més lenta és l'alliberació del principi actiu. D'aquesta forma, qualsevol error en la preparació de la suspensió que resultés amb una relació EC:HPMCAS diferent a la definida, seria discriminada pel mètode de test de dissolució.

Figura 65: Perfil percentatge d'EC en la capa de recobriment



En resum, el mètode de dissolució *in-vitro* desenvolupat ha demostrat ser discriminatori i sensible a canvis provocats de composició, paràmetres de fabricació i paràmetres del medi de dissolució, tal i com es requereix en la normativa vigent. Així és que, es pot concloure que el present mètode de dissolució és apte per a ser utilitzat com a control de qualitat del PA.

6.2.5. Estudis d'estabilitat

A les taules de resultats dels estudis d'estabilitat es representa només el valor del producte de degradació més elevat de tots els detectats. Les especificacions poden variar d'estudi a estudi depenent de la fase del desenvolupament en què es realitza el mateix.

6.2.5.1. ESTABILITAT PRELIMINAR DELS COMPRIMITS IR

La Taula 142 mostra els resultats dels comprimits IR del lot LRSA 289/067.

Taula 142: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 289/067

			Condicions			
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	30 °C 75 % HR	40 °C 75 % HR
Aparença						
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats			
0	11/12/2014	Comprimits biconvexes, blancs i circulars	Compleix			
1	12/01/2015		Compleix	Compleix	Compleix	Compleix
2	13/02/2015		Compleix	Compleix	Compleix	Compleix
3	12/03/2015		Compleix	Compleix	Compleix	Compleix
6	11/06/2015		Compleix	Compleix	Compleix	Compleix
Valoració						
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)			
0	11/12/2014	95,0 – 105,0 %	97,0			
1	12/01/2015		100,0	98,8	99,7	100,0
2	13/02/2015		104,3	96,3	101,6	103,2
3	12/03/2015		101,2	100,7	101,3	102,2
6	11/06/2015		99,8	100,4	100,5	96,5
Productes de degradació						
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)			
6	11/06/2015	Impuresa A: ≤ 2,5 %	A = 0,08	A = 0,14	A = 0,15	A = 0,36

Dels resultats obtinguts es pot extreure que la nova formulació desenvolupada pels comprimits IR és estable a totes les condicions assajades de temperatura i humitat relativa, després de 6 mesos, per tant, és una bona fórmula per a seguir endavant amb tota la investigació. Cal ressaltar els bons resultats

obtinguts a nivell del creixement de l'àcid ritalínic. Els valors històrics de la impuresa A, després de 6 mesos a 40 °C, són molt més elevats (al voltant d'un 3 %) que els obtinguts en la nova formulació (0,36 %) i, per aquesta raó, es creu que existeixen possibilitats que el nou producte acabat sigui més estable que el Rubifen de venda actual.

6.2.5.2. ESTABILITAT PRELIMINAR DELS COMPRIMITS MR

La Taula 143 mostra els resultats obtinguts dels anàlisis realitzats sobre els comprimits MR del lot LRSA 289/164. L'assaig de dissolució és l'únic que s'ha monitorat ja que s'ha considerat un assaig crític.

Taula 143: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 289/164

			Condicions			
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	30 °C 75 % HR	40 °C 75 % HR
Test de dissolució						
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)			
0	17/02/2015	1 h: ≤ 5 % 2 h: ≤ 5 % 3 h: ≤ 10 % 4 h: ≥ 60 %	1 h: 0,0 2 h: 0,0 3 h: 0,0 4 h: 84,6			
1	18/03/2015		1 h: 0,0 2 h: 0,0 3 h: 0,0 4 h: 76,4	1 h: 0,0 2 h: 0,0 3 h: 0,0 4 h: 78,8	1 h: 0,0 2 h: 0,0 3 h: 0,0 4 h: 82,4	1 h: 0,0 2 h: 0,0 3 h: 0,0 4 h: 80,0
3	14/05/2015		1 h: 0,0 2 h: 0,0 3 h: 0,0 4 h: 79,8	1 h: 0,0 2 h: 0,0 3 h: 0,0 4 h: 82,4	1 h: 0,0 2 h: 0,0 3 h: 0,0 4 h: 79,0	1 h: 0,0 2 h: 0,0 3 h: 0,0 4 h: 81,0

Tot sembla indicar que la formulació preliminar desenvolupada pel comprimit MR és estable, estant tots els punts del perfil de dissolució dins de les especificacions establertes. Així doncs, es segueix endavant amb la resta d'estabilitats preliminars realitzades amb formulacions més aproximades a la fórmula final.

6.2.5.3. ESTABILITAT PRELIMINAR DE LES CÀPSULES MR

Les taules de la 144 a la 149 mostren els resultats de tots els lots posats en estabilitat, en els quals s'estudia només l'evolució de l'assaig de dissolució al llarg del temps a les diferents temperatures i humitats relatives.

Taula 144: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 333/064 GEL-1

			Condicions	
			30 °C / 65 % HR	40 °C / 75 % HR
Test de dissolució				
Punt (setmanes)	Data	Especificació	Resultats (%)	
0	05/11/2015	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h: 50,7 2 h: 51,2 3 h: 51,2 4 h: 97,0	
1	18/11/2015		1 h: 50,0 2 h: 50,0 3 h: 51,8 4 h: 88,3	1 h: 49,0 2 h: 49,4 3 h: 49,4 4 h: 82,2
3	01/12/2015			1 h: 46,7 2 h: 49,6 3 h: 49,6 4 h: 63,4

Taula 145: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 333/064 HPMC-1

			Condicions	
			30 °C / 65 % HR	40 °C / 75 % HR
Test de dissolució				
Punt (setmanes)	Data	Especificació	Resultats (%)	
0	05/11/2015	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h: 50,7 2 h: 51,2 3 h: 51,2 4 h: 97,0	
1	18/11/2015		1 h: 50,0 2 h: 50,0 3 h: 51,3 4 h: 83,7	1 h: 50,7 2 h: 50,9 3 h: 52,0 4 h: 98,4
2	25/11/2015		1 h: 51,3 2 h: 51,4 3 h: 51,4 4 h: 90,1	1 h: 51,0 2 h: 51,2 3 h: 54,0 4 h: 89,0
3	01/12/2015			1 h: 43,6 2 h: 50,7 3 h: 50,7 4 h: 80,4

Taula 146: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 333/064 GEL-2

			Condicions	
			30 °C / 65 % HR	40 °C / 75 % HR
Test de dissolució				
Punt (setmanes)	Data	Especificació	Resultats (%)	
0	05/11/2015	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h: 50,5 2 h: 50,6 3 h: 51,6 4 h: 89,7	
1	18/11/2015			1 h: 50,0 2 h: 50,0 3 h: 50,0 4 h: 71,2

Taula 147: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 333/064 HPMC-2

			Condicions	
			30 °C / 65 % HR	40 °C / 75 % HR
Test de dissolució				
Punt (setmanes)	Data	Especificació	Resultats (%)	
0	05/11/2015	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h: 50,5 2 h: 50,6 3 h: 51,6 4 h: 89,7	
1	18/11/2015			1 h: 50,0 2 h: 50,0 3 h: 50,8 4 h: 88,9
2	25/11/2015			1 h: 48,7 2 h: 48,8 3 h: 48,8 4 h: 85,2

Taula 148: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 333/064 GEL-3

			Condicions	
			30 °C / 65 % HR	40 °C / 75 % HR
Test de dissolució				
Punt (setmanes)	Data	Especificació	Resultats (%)	
0	05/11/2015	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h: 52,0 2 h: 52,6 3 h: 52,6 4 h: 99,2	
1	18/11/2015			1 h: 50,0 2 h: 50,0 3 h: 50,0 4 h: 78,1

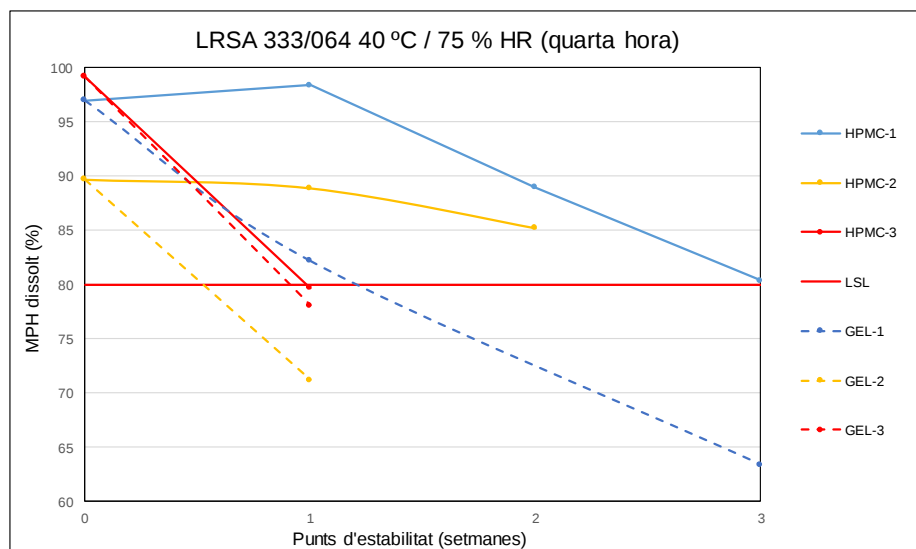
Taula 149: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 333/064 HPMC-3

			Condicions	
			30 °C / 65 % HR	40 °C / 75 % HR
Test de dissolució				
Punt (setmanes)	Data	Especificació	Resultats (%)	
0	05/11/2015	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h: 52,0 2 h: 52,6 3 h: 52,6 4 h: 99,2	
1	18/11/2015			1 h: 50,0 2 h: 50,0 3 h: 53,2 4 h: 79,7

Es comprova que el MPH dissolt a la tercera hora del perfil de dissolució és estable i correspon a l'API contingut als comprimits IR. Així doncs, el punt important a avaluar en aquesta estabilitat són les 4 hores del test. A la

condició de 40 °C, es poden copsar més diferències segons el material de la càpsula i el temps de curat empleat. Aquestes es visualitzen perfectament a la Figura 66.

Figura 66: Efecte del temps de curat i el material de la càpsula en el TD (LRSA 333/064)



L'alliberació de les càpsules de gelatina cauen ràpidament, sortint dels límits preliminars marcats, ja a la setmana. Contràriament, les càpsules de HPMC són més estables presentant valors dins d'especificacions a tots els temps analitzats. D'altra banda, tant el curat de 3 hores com el de 1 hora mostren menys estabilitat que el curat de 2 hores, amb una disminució de l'alliberació a la quarta hora molt pronunciada. Els productes de 1 i 3 hores de curat cauen fora d'especificacions a les 3 i 1 setmana d'estabilitat, respectivament.

En conclusió, la mostra estudiada més estable són les càpsules de HPMC amb comprimits curats durant 2 hores a 70 °C.

6.2.5.4. ESTUDI DEL MATERIAL DE CÀPSULA I PRESENCIA DE DESSECANT

Les taules de la 150 a la 153 mostren els resultats obtinguts dels assajos d'aparença, pèrdua per dessecació, valoració, test de dissolució i productes de degradació. És important remarcar que abans de l'anàlisi del punt de 12 mesos es va realitzar una optimització en el tractament de les mostres pel mètode de la valoració, per a evitar pèrdues d'API durant la manipulació. Aquesta modificació implica una diferència (a l'alça) dels valors obtinguts en

la valoració. Així doncs, les lleus variacions observades no estan lligades amb l'estabilitat sinó amb el mètode d'anàlisi.

Taula 150: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 333/156 HMPC-D

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Aparença					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats		
0	20/01/2016	Càpsula dura de cap i cos blanc, contenint 4 comprimits blanc i 4 comprimits roses o lleugerament roses	Compleix		
1	09/03/2016		Compleix	Compleix	Compleix
6	26/09/2016		Compleix	Compleix	Compleix
9	17/10/2016		Compleix	Compleix	
12	18/01/2017		Compleix	Compleix	
24	06/02/2018		Compleix	Compleix	
Pèrdua per dessecació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	≤ 5,0 %	3,3		
1	09/03/2016		2,7	2,7	2,7
6	26/09/2016		2,9	2,5	2,8
9	17/10/2016		2,8	3,3	
12	18/01/2017		2,4	2,5	
24	06/02/2018		2,8	2,7	
Valoració					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	95,0 – 105,0 %	100,5		
1	09/03/2016		95,0	99,3	98,4
6	26/09/2016		101,3	100,6	99,5
9	17/10/2016		100,1	100,7	
12	18/01/2017		101,2	101,3	
24	06/02/2018		102,6	102,5	
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h = 51,0 2 h = 51,6 3 h = 54,9 4 h = 99,7		
1	09/03/2016		1 h = 50,1 2 h = 52,0 3 h = 68,1 4 h = 100,5	1 h = 50,1 2 h = 51,4 3 h = 62,9 4 h = 103,0	1 h = 50,4 2 h = 51,3 3 h = 62,4 4 h = 100,7
6	26/09/2016		1 h = 49,3 2 h = 50,2 3 h = 62,2 4 h = 101,6	1 h = 49,7 2 h = 51,9 3 h = 69,3 4 h = 102,8	1 h = 49,7 2 h = 50,8 3 h = 54,0 4 h = 99,2

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
9	17/10/2016	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h = 50,6 2 h = 51,8 3 h = 67,1 4 h = 103,1	1 h = 50,5 2 h = 51,5 3 h = 67,6 4 h = 102,8	
12	18/01/2017		1 h = 50,6 2 h = 51,8 3 h = 63,6 4 h = 101,5	1 h = 50,8 2 h = 51,6 3 h = 63,4 4 h = 102,7	
24	06/02/2018		1 h = 52,4 2 h = 52,7 3 h = 68,2 4 h = 103,0	1 h = 49,8 2 h = 51,4 3 h = 59,1 4 h = 100,4	
Productes de degradació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	Impuresa A: ≤ 2,5 % Impuresa B: ≤ 0,50 % Especificat no identificats: ≤ 0,20 % No especificats: ≤ 0,20 % Total: ≤ 3,0 %	A < 0,05 B < LoD Total < 0,05		
1	09/03/2016		A < 0,05 B < LoD t _{RR(1,2)} = 0,07 Total = 0,12	A < 0,05 B < LoD t _{RR(1,2)} = 0,08 Total = 0,13	A = 0,06 B < 0,05 t _{RR(1,2)} = 0,08 Total = 0,24
6	26/09/2016		A < 0,05 B < 0,05 Total < 0,05	A = 0,05 B < 0,05 Total = 0,05	A = 0,16 B = 0,08 Total = 0,24
9	17/10/2016		A = 0,05 B < 0,05 Total = 0,05	A = 0,07 B < 0,05 Total = 0,07	
12	18/01/2017		A = 0,05 B < 0,05 Total = 0,05	A = 0,09 B < 0,05 Total = 0,09	
24	06/02/2018		A = 0,08 B < 0,05 Total = 0,08	A = 0,13 B = 0,06 Total = 0,19	

Tots els resultats experimentals, excepte el perfil de dissolució, presenten poca variació al llarg del temps i es troben dins dels criteris d'acceptació per a totes les condicions (25 °C, 30 °C i 40 °C). Els resultats de valoració i pèrdua per dessecació resten molt semblants durant tot l'estudi, a totes les condicions exposades i comparats amb els valors inicials. Pel que fa l'aspecte dels comprimits MR, aquest varia de rosa a lleugerament rosa a les condicions de 40 °C després de 6 mesos. D'altra banda, els productes de degradació mostren un augment de la concentració d'àcid ritalínic en totes les condicions i un augment de l'eritrosòmer a 30 °C i 40 °C. Aquesta tendència es pot veure representada a la Figura 67, si bé els resultats obtinguts es troben sempre dins d'especificacions.

Finalment, l'alliberació a les 3 hores de perfil de dissolució surt superior als límits d'acceptació (>60 %) ja en el primer mes d'estabilitat a totes les condicions. A la condició de 40 °C, però, torna a disminuir per sota del 60 % al següent punt. Es planteja la hipòtesi que el dessecant posat dins el pot multidosis n'és la causa, augmentant l'alliberació de les càpsules fins que el cartutx es satura. A partir d'aquest moment, el comportament del producte acabat passa a ser similar a l'emmagatzematge sense dessecant. Segurament a 40 °C / 75 % HR es satura abans i per això, la disminució de l'alliberació a les 3 hores és visible ja als 6 mesos d'estabilitat.

Taula 151: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 333/156 HMPC-ND

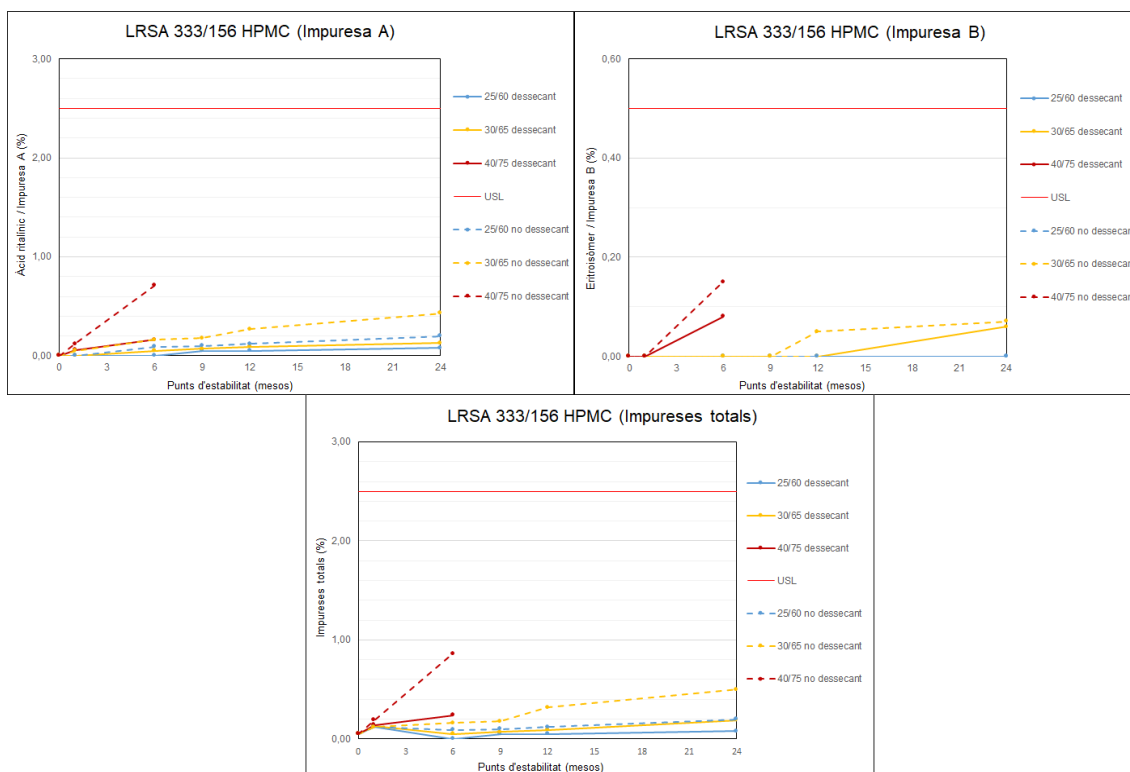
			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Aparença					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats		
0	20/01/2016	Càpsula dura de cap i cos blanc, contenint 4 comprimits blanc i 4 comprimits roses o lleugerament roses	Compleix		
1	09/03/2016		Compleix	Compleix	Compleix
6	26/09/2016		Compleix	Compleix	Compleix
9	17/10/2016		Compleix	Compleix	
12	18/01/2017		Compleix	Compleix	
24	06/02/2018		Compleix	Compleix	
Pèrdua per dessecació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	≤ 5,0 %	3,3		
1	09/03/2016		3,5	2,8	3,5
6	26/09/2016		3,6	3,9	3,6
9	17/10/2016		3,5	3,7	
12	18/01/2017		3,4	3,1	
24	06/02/2018		3,4	3,2	
Valoració					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	95,0 – 105,0 %	100,5		
1	09/03/2016		96,9	97,6	99,0
6	26/09/2016		99,0	99,9	100,3
9	17/10/2016		101,1	99,8	
12	18/01/2017		100,7	100,4	
24	06/02/2018		102,1	102,2	

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h = 51,0 2 h = 51,6 3 h = 54,9 4 h = 99,7		
1	09/03/2016		1 h = 49,5 2 h = 50,5 3 h = 55,4 4 h = 99,7	1 h = 50,4 2 h = 51,6 3 h = 59,3 4 h = 100,1	1 h = 51,1 2 h = 52,2 3 h = 60,1 4 h = 98,8
6	26/09/2016		1 h = 50,4 2 h = 51,8 3 h = 55,6 4 h = 100,1	1 h = 50,3 2 h = 51,3 3 h = 54,8 4 h = 100,3	1 h = 49,6 2 h = 51,0 3 h = 52,1 4 h = 58,2
9	17/10/2016		1 h = 50,0 2 h = 51,0 3 h = 57,3 4 h = 96,6	1 h = 50,4 2 h = 51,7 3 h = 56,5 4 h = 96,8	
12	18/01/2017		1 h = 50,3 2 h = 51,4 3 h = 60,3 4 h = 98,5	1 h = 50,1 2 h = 51,2 3 h = 61,0 4 h = 102,4	
24	06/02/2018		1 h = 50,6 2 h = 51,6 3 h = 63,8 4 h = 98,8	1 h = 50,8 2 h = 52,9 3 h = 65,3 4 h = 102,7	
Productes de degradació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	Impuresa A: ≤ 2,5 % Impuresa B: ≤ 0,50 % Especificat no identificats: ≤ 0,20 % No especificats: ≤ 0,20 % Total: ≤ 3,0 %	A < 0,05 B < LoD Total < 0,05		
1	09/03/2016		A < 0,05 B < LoD t _{RR(1,2)} = 0,07 Total = 0,12	A = 0,05 B < LoD t _{RR(1,2)} = 0,07 Total = 0,12	A = 0,12 B < 0,05 t _{RR(1,2)} = 0,07 Total = 0,19
6	26/09/2016		A = 0,09 B < 0,05 Total = 0,09	A = 0,16 B < 0,05 Total = 0,16	A = 0,71 B = 0,15 Total = 0,86
9	17/10/2016		A = 0,10 B < 0,05 Total = 0,10	A = 0,18 B < 0,05 Total = 0,18	
12	18/01/2017		A = 0,12 B < 0,05 Total = 0,12	A = 0,27 B = 0,05 Total = 0,32	
24	06/02/2018		A = 0,20 B < 0,05 Total = 0,20	A = 0,43 B = 0,07 Total = 0,50	

Tots els resultats per al lot LRSA 333/156 condicionat en càpsules de HPMC i en un flascó amb dessecant, excepte els del perfil de dissolució, presenten poca variació al llarg del temps i es troben dins els límits proposats per a totes les condicions (25 °C, 30 °C i 40 °C). El comportament del producte referent a la valoració, pèrdua per dessecació i aspecte és molt similar al del producte

acabat amb dessecant. D'altra banda, els productes de degradació mostren la mateixa tendència d'augment de l'àcid ritalínic i l'eritrosòmer que les càpsules condicionades amb dessecant. No obstant, els valors finals dels productes de degradació en el condicionament sense dessecant són molt superiors als del producte amb dessecant, concretament entre 3 i 4 vegades més depenent de la condició a la qual han estat sotmesos (veure Figura 67). Tot i així, segueixen sent valors molt inferiors a les especificacions.

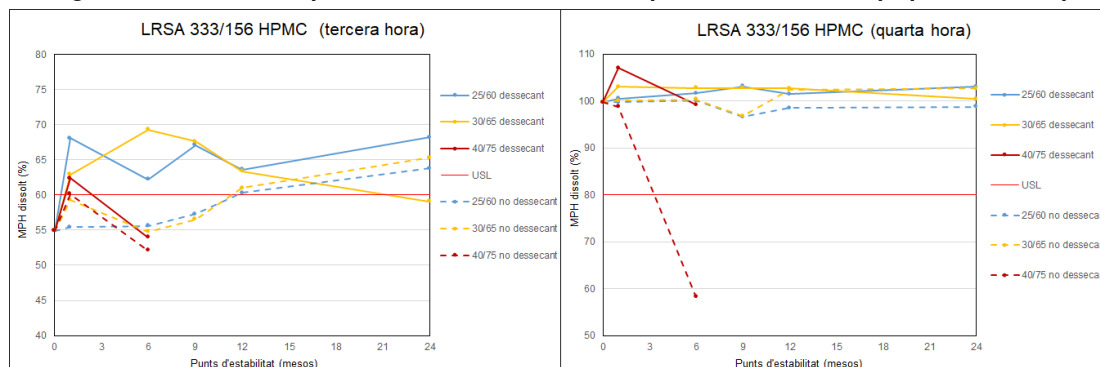
Figura 67: Efecte de la presència de dessecant en els productes de degradació (càpsules HPMC)



Pel que fa al perfil de dissolució, a la condició de 40 °C / 75 % HR el producte cau fora d'especificacions a la quarta hora de test. És interessant, però, observar que les càpsules condicionades amb dessecant no presenten aquesta disminució (veure Figura 68). En canvi, el comportament de la dissolució a la tercera hora és el mateix tant en dessecant com sense.

Les condicions de 30 °C i 25 °C mostren valors d'alliberació de MPH estables a la quarta hora i un augment de dissolució a la tercera hora, la qual acaba sobrepasant el límit d'acceptació del 60 % als 12 mesos.

Figura 68: Efecte de la presència de dessecant en el perfil de dissolució (càpsules HPMC)



Sembla que la presència de dessecant no és la millor opció per l'estabilitat del perfil de dissolució, característica clau del producte desenvolupat. Tot i que a 40 °C el comportament sigui millor amb dessecant, es coneix que el producte no aguanta a aquesta condició durant molt temps. Per aquesta raó, és preferible sacrificar la condició de 40 °C però mantenir estable 25 °C i 30 °C.

Taula 152: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 333/156 GEL-D

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Aparença					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats		
0	20/01/2016	Càpsula dura de cap i cos blanc, contenint 4 comprimits blanc i 4 comprimits roses o lleugerament roses	Complex		
1	09/03/2016		Complex	Complex	Complex
6	26/09/2016		Complex	Complex	Complex
9	17/10/2016		Complex	Complex	
12	18/01/2017		Complex	Complex	
24	06/02/2018		Complex	Complex	
Pèrdua per dessecació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	≤ 5,0 %	3,3		
1	09/03/2016		3,0	2,9	2,4
6	26/09/2016		2,6	2,2	2,8
9	17/10/2016		2,1	3,1	
12	18/01/2017		3,0	2,4	
24	06/02/2018		3,0	2,8	
Valoració					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	95,0 – 105,0 %	100,5		
1	09/03/2016		98,6	97,0	97,4

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Valoració					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
6	26/09/2016	95,0 – 105,0 %	100,2	99,7	100,0
9	17/10/2016		100,4	100,7	
12	18/01/2017		101,8	101,8	
24	06/02/2018		103,5	101,8	
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h = 50,9 2 h = 52,0 3 h = 59,0 4 h = 101,0		
1	09/03/2016		1 h = 50,3 2 h = 51,4 3 h = 61,6 4 h = 102,2	1 h = 50,5 2 h = 51,0 3 h = 66,6 4 h = 101,3	1 h = 51,3 2 h = 52,3 3 h = 68,7 4 h = 99,4
6	26/09/2016		1 h = 51,0 2 h = 52,0 3 h = 67,7 4 h = 102,8	1 h = 49,7 2 h = 51,5 3 h = 66,2 4 h = 102,4	1 h = 49,6 2 h = 51,5 3 h = 52,7 4 h = 88,4
9	17/10/2016		1 h = 50,0 2 h = 51,1 3 h = 63,6 4 h = 102,5	1 h = 50,9 2 h = 51,8 3 h = 63,7 4 h = 102,0	
12	18/01/2017		1 h = 49,9 2 h = 50,8 3 h = 62,2 4 h = 100,4	1 h = 50,4 2 h = 51,3 3 h = 61,2 4 h = 100,0	
24	06/02/2018		1 h = 50,6 2 h = 51,6 3 h = 67,3 4 h = 100,1	1 h = 51,5 2 h = 52,3 3 h = 64,3 4 h = 99,9	
Productes de degradació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	Impuresa A: ≤ 2,5 % Impuresa B: ≤ 0,50 % Especificat no identificats: ≤ 0,20 % No especificats: ≤ 0,20 % Total: ≤ 3,0 %	A < 0,05 B < LoD Total < 0,05		
1	09/03/2016		A < 0,05 B < LoD t _{RR(1,2)} = 0,08 Total = 0,08	A < 0,05 B < LoD t _{RR(1,2)} = 0,07 Total = 0,12	A = 0,06 B < 0,05 t _{RR(1,2)} = 0,07 Total = 0,13
6	26/09/2016		A < 0,05 B < 0,05 Total < 0,05	A = 0,06 B < 0,05 Total = 0,06	A = 0,26 B = 0,09 Total = 0,35
9	17/10/2016		A = 0,05 B < 0,05 Total = 0,05	A = 0,08 B < 0,05 Total = 0,08	
12	18/01/2017		A = 0,06 B < 0,05 Total = 0,06	A = 0,10 B = 0,05 Total = 0,15	
24	06/02/2018		A = 0,09 B < 0,05 Total = 0,09	A = 0,15 B = 0,06 Total = 0,21	

Tots els resultats experimentals obtinguts per al lot LRSA 333/156 utilitzant càpsules de gelatina i condicionat en un pot amb dessecant, excepte els del perfil de dissolució, presenten poca variació al llarg del temps i es troben dins els límits dels criteris d'acceptació a totes les condicions (25, 30 i 40 °C). El comportament de les càpsules de gelatina condicionades amb dessecant és idèntic al descrit en les càpsules de HPMC amb dessecant. L'única diferència és que amb gelatina els productes de degradació augmenten una mica més que les càpsules de HPMC, essent 0,21 % en càpsules de gelatina i 0,19 % en el cas de càpsules de HPMC al cap de 24 mesos a 30 °C. Pel que fa al perfil, existeix la mateixa tendència d'augmentar l'alliberació a la tercera hora degut a la presència del dessecant.

Taula 153: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 333/156 GEL-ND

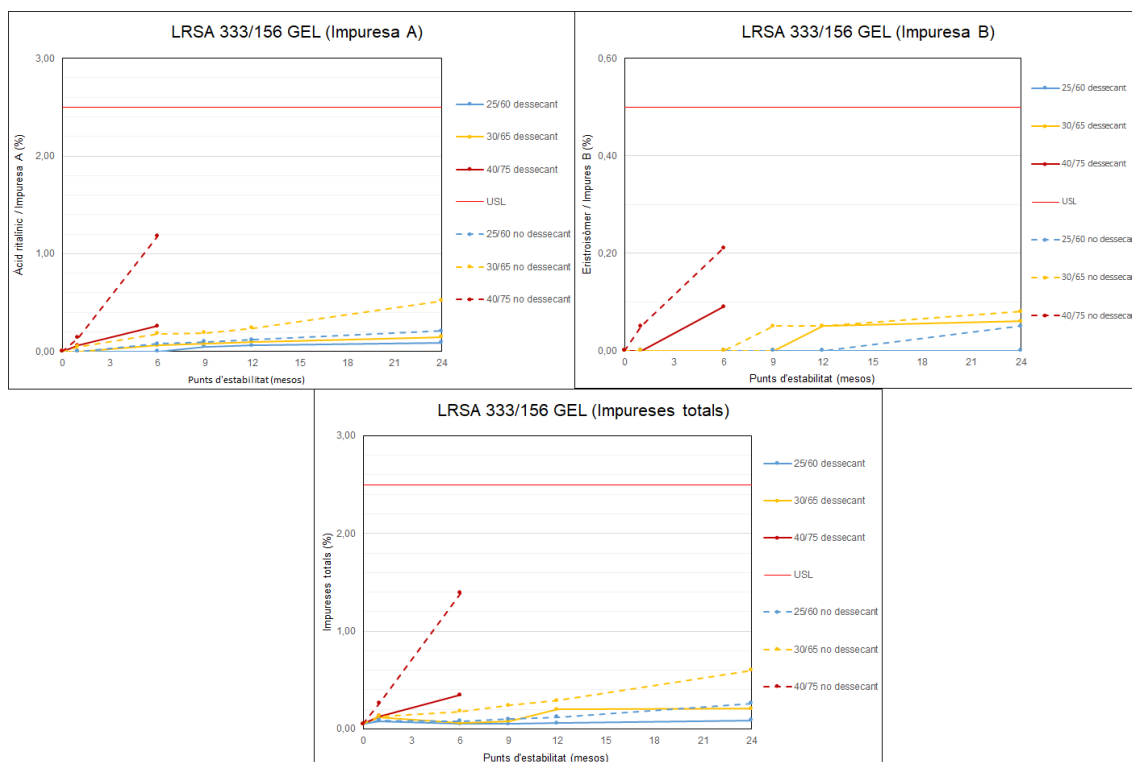
			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Aparença					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats		
0	20/01/2016	Càpsula dura de cap i cos blanc, contenint 4 comprimits blanc i 4 comprimits roses o lleugerament roses	Complex		
1	09/03/2016		Complex	Complex	Complex
6	26/09/2016		Complex	Complex	Complex
9	17/10/2016		Complex	Complex	
12	18/01/2017		Complex	Complex	
24	06/02/2018		Complex	Complex	
Pèrdua per dessecació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	≤ 5,0 %	3,3		
1	09/03/2016		3,7	3,9	3,7
6	26/09/2016		3,5	3,6	3,8
9	17/10/2016		3,7	3,9	
12	18/01/2017		3,0	3,5	
24	06/02/2018		3,3	3,7	
Valoració					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	95,0 – 105,0 %	100,5		
1	09/03/2016		97,9	98,0	98,2
6	26/09/2016		99,0	100,4	99,1
9	17/10/2016		100,2	100,0	

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Valoració					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
12	18/01/2017	95,0 – 105,0 %	100,1	101,3	
24	06/02/2018		102,0	101,4	
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h = 50,9 2 h = 52,0 3 h = 59,0 4 h = 101,0		
1	09/03/2016		1 h = 49,7 2 h = 50,7 3 h = 55,2 4 h = 98,6	1 h = 50,0 2 h = 52,0 3 h = 58,3 4 h = 102,7	1 h = 50,6 2 h = 51,8 3 h = 52,5 4 h = 89,3
6	26/09/2016		1 h = 49,9 2 h = 51,7 3 h = 57,5 4 h = 99,3	1 h = 50,5 2 h = 51,6 3 h = 56,9 4 h = 95,6	1 h = 49,8 2 h = 51,0 3 h = 51,9 4 h = 52,4
9	17/10/2016		1 h = 50,4 2 h = 51,6 3 h = 56,8 4 h = 95,7	1 h = 50,7 2 h = 51,4 3 h = 52,1 4 h = 91,5	
12	18/01/2017		1 h = 50,1 2 h = 51,3 3 h = 56,9 4 h = 98,1	1 h = 50,1 2 h = 51,1 3 h = 52,9 4 h = 90,9	
24	06/02/2018		1 h = 51,2 2 h = 51,9 3 h = 63,8 4 h = 99,5	1 h = 51,0 2 h = 51,5 3 h = 52,7 4 h = 93,1	
Productes de degradació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	20/01/2016	Impuresa A: ≤ 2,5 % Impuresa B: ≤ 0,50 % Especificat no identificats: ≤ 0,20 % No especificats: ≤ 0,20 % Total: ≤ 3,0 %	A < 0,05 B < LoD Total < 0,05		
1	09/03/2016		A < 0,05 B < LoD t _{RR(1,2)} = 0,09 Total = 0,09	A = 0,05 B < LoD t _{RR(1,2)} = 0,08 Total = 0,13	A = 0,14 B = 0,05 t _{RR(1,2)} = 0,07 Total = 0,26
6	26/09/2016		A = 0,08 B < 0,05 Total = 0,08	A = 0,18 B < 0,05 Total = 0,18	A = 1,18 B = 0,21 Total = 1,39
9	17/10/2016		A = 0,10 B < 0,05 Total = 0,10	A = 0,19 B = 0,05 Total = 0,24	
12	18/01/2017		A = 0,12 B < 0,05 Total = 0,12	A = 0,24 B = 0,05 Total = 0,29	
24	06/02/2018		A = 0,21 B = 0,05 Total = 0,26	A = 0,52 B = 0,08 Total = 0,60	

De nou, tots els resultats experimentals obtinguts del lot LRSA 333/156 amb càpsules de gelatina i condicionat sense dessecant, excepte els del perfil de dissolució, presenten poca variació al llarg del temps i es troben dins els límits a totes les condicions (25 °C, 30 °C i 40 °C). La pèrdua per dessecació i la valoració es mantenen constants al llarg del temps mentre que els productes de degradació augmenten paulatinament, romanent sempre dins de les especificacions preliminars definides. Pel que fa al test de dissolució, s'obtenen valors fora d'especificacions a les condicions de 40 °C ja als 6 mesos d'estudi. En canvi, es mostra estable a 25 i 30 °C.

L'efecte del dessecant és el mateix en ambdós càpsules, tant pels productes de degradació com pel test de dissolució (veure les figures 69 i 70).

Figura 69: Efecte de la presència de dessecant en els productes de degradació (càpsules gelatina)

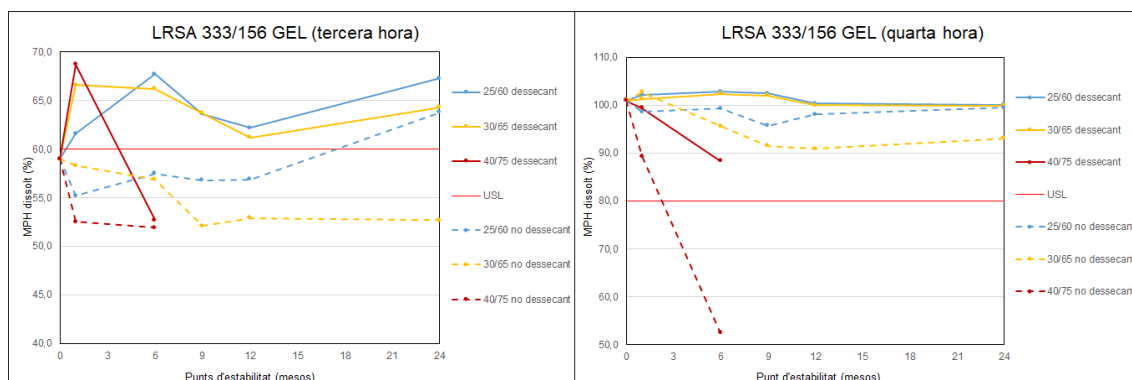


En els tres gràfics, es pot observar que els valors dels productes de degradació a totes les condicions de temperatura i humitat relatives són superiors en càpsules condicionades en flascons sense dessecant en

comparació amb els condicionats amb dessecant. Aquestes diferències són més extremes a altes temperatures (40 °C).

Pel que fa al perfil de dissolució (Figura 70), en les càpsules de gelatina, l'alliberació de MPH en la tercera hora no supera el 60 % ni a 30 ni a 40 °C. A la condició de 25 °C / 60 % HR només l'últim punt d'estabilitat (24 mesos) és superior a 60 %. Es corrobora, doncs, que la presència de dessecant s'ha d'evitar, en qualsevol dels dos tipus de càpsula.

Figura 70: Efecte de la presència de dessecant en el perfil de dissolució (càpsules gelatina)



En el gràfic de la quarta hora queda palès la disminució de la velocitat de dissolució dels comprimits MR per sota del límit d'acceptació inferior. La raó és l'exposició del producte a temperatures elevades (40 °C), modificant així la física de la capa d'alliberació modificada i alterant-ne les propietats.

Les conclusions d'aquest estudi d'estabilitat són:

- Tots els resultats experimentals dels paràmetres estudiats estan dins de les especificacions, amb excepció del test de dissolució.
- A la condició de 40 °C / 75 % HR el color dels comprimits MR canvia de rosa a lleugerament rosa, independentment de les càpsules usades i de la presència de dessecant.
- Tant els valors de valoració com de pèrdua per dessecació es mantenen estables durant tot l'estudi. La pèrdua per dessecació en els condicionats sense dessecant és lleugerament superior als productes amb dessecant.

- Existeix una tendència creixent de la concentració d'àcid ritalínic i d'eritroisòmer, però sempre romanent dins les especificacions.
- Les mostres condicionades amb dessecant presenten valors inferiors dels productes de degradació. A la vegada, les càpsules de gelatina presenten valors superiors. Aquestes diferències són més evidents com més extremes les condicions, arribant a 1,18 % d'àcid ritalínic i 0,21 % d'eritroisòmer en el pitjor cas (gelatina sense dessecant).
- El punt de les 4 hores del perfil de dissolució disminueix significativament amb el pas del temps a 40 °C / 75 % HR, arribant a sortir d'especificacions en càpsules condicionades sense dessecant. S'ha d'evitar aquesta condició d'emmagatzematge.
- El punt de les 3 hores del perfil de dissolució es veu afectat per la presència de dessecant, augmentant l'alliberació fora dels límits d'acceptació en ambdós tipus de càpsula.
- Tenint en compte el test de dissolució i els productes de degradació el lot més estable dels estudiats és càpsules de HPMC sense dessecant.

Es duen a terme més estudis per a corroborar les conclusions extretes i per a poder proposar una caducitat del producte.

6.2.5.5. ESTUDI DEL MATERIAL DE CÀPSULA I ROBUSTESA ENTRE LOTS

En aquest estudi d'estabilitat s'avalua de nou el material de la càpsula (gelatina i HPMC) en dos lots de producte acabat fabricats en dies diferents sota les mateixes condicions. D'aquesta forma es pot estudiar la robustesa dels lots en referència a l'estabilitat d'aquests a diferents condicions de temperatura i humitats relatives.

Els assajos realitzats són: aparença, pèrdua per dessecació, valoració, test de dissolució i productes de degradació. Les taules de la 154 a la 157 mostren els resultats dels 4 lots en estabilitat.

Taula 154: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 358/031 HMPC

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Aparença					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats		
0	16/03/2016	Càpsula dura de cap i cos blanc, contenint 4 comprimits blanc i 4 comprimits roses o lleugerament roses	Compleix		
1	07/04/2016		Compleix	Compleix	Compleix
2	05/05/2016		Compleix	Compleix	Compleix
3	02/06/2016		Compleix	Compleix	Compleix
6	06/09/2016		Compleix	Compleix	Compleix
9	02/12/2016		Compleix	Compleix	
12	01/03/2017		Compleix	Compleix	
18	06/09/2017		Compleix	Compleix	
24	06/03/2018		Compleix	Compleix	
36	04/03/2019		Compleix	No compleix	
Pèrdua per dessecació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	≤ 5,0 %	3,3		
1	07/04/2016		3,3	3,4	3,6
2	05/05/2016		3,4	3,2	3,4
3	02/06/2016		3,1	3,3	3,0
6	06/09/2016		3,4	3,3	3,4
9	02/12/2016		3,5	3,6	
12	01/03/2017		3,4	3,7	
18	06/09/2017		3,5	3,8	
24	06/03/2018		3,1	3,6	
36	04/03/2019		4,3	3,7	
Valoració					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	95,0 – 105,0 %	98,7		
1	07/04/2016		98,8	99,8	101,0
2	05/05/2016		96,2	97,6	97,6
3	02/06/2016		100,8	99,2	99,4
6	06/09/2016		98,6	99,5	98,7
9	02/12/2016		100,8	99,7	
12	01/03/2017		101,2	100,9	
18	06/09/2017		101,0	99,7	
24	06/03/2018		100,7	100,3	
36	04/03/2019		100,9	100,1	

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h = 49,6 2 h = 50,8 3 h = 54,2 4 h = 99,1		
1	07/04/2016		1 h = 49,0 2 h = 50,3 3 h = 51,0 4 h = 95,8	1 h = 49,0 2 h = 50,2 3 h = 51,5 4 h = 93,3	1 h = 49,2 2 h = 50,4 3 h = 51,8 4 h = 90,7
2	05/05/2016		1 h = 49,4 2 h = 50,5 3 h = 51,9 4 h = 94,7	1 h = 49,2 2 h = 50,3 3 h = 51,7 4 h = 94,7	1 h = 49,5 2 h = 50,7 3 h = 52,5 4 h = 89,3
3	02/06/2016		1 h = 49,4 2 h = 50,5 3 h = 51,3 4 h = 88,5	1 h = 49,1 2 h = 50,2 3 h = 51,4 4 h = 95,0	1 h = 49,4 2 h = 50,5 3 h = 52,9 4 h = 79,7
6	06/09/2016		1 h = 48,9 2 h = 50,8 3 h = 52,7 4 h = 95,3	1 h = 47,8 2 h = 49,7 3 h = 51,4 4 h = 93,7	1 h = 48,3 2 h = 50,5 3 h = 50,7 4 h = 52,3
9	02/12/2016		1 h = 49,7 2 h = 50,8 3 h = 55,4 4 h = 97,3	1 h = 49,4 2 h = 50,5 3 h = 55,1 4 h = 95,0	
12	01/03/2017		1 h = 48,7 2 h = 50,0 3 h = 54,3 4 h = 94,4	1 h = 48,8 2 h = 49,8 3 h = 55,6 4 h = 95,0	
18	06/09/2017		1 h = 48,9 2 h = 50,1 3 h = 53,0 4 h = 93,5	1 h = 49,6 2 h = 50,7 3 h = 54,9 4 h = 96,5	
24	06/03/2018		1 h = 50,1 2 h = 51,0 3 h = 57,7 4 h = 97,6	1 h = 49,5 2 h = 50,5 3 h = 52,3 4 h = 92,7	
36	04/03/2019	1 h = 49,0 2 h = 50,1 3 h = 56,5 4 h = 90,2	1 h = 50,9 2 h = 50,9 3 h = 50,9 4 h = 61,2		
Productes de degradació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	Impuresa A: ≤ 2,5 % Impuresa B: ≤ 0,50 % Especi. no identificats: ≤ 0,20 % No especificats: ≤ 0,20 % Total: ≤ 3,0 %	A < 0,05 B < LoD Total < 0,05		
1	07/04/2016		A = 0,05 B < LoD Total = 0,05	A = 0,06 B < LoD Total = 0,06	A = 0,11 B < 0,05 Total = 0,11
2	05/05/2016		A = 0,05 B < LoD Total = 0,05	A = 0,07 B < 0,05 Total = 0,07	A = 0,19 B = 0,06 Total = 0,25
3	02/06/2016		A = 0,06 B < LoD Total = 0,06	A = 0,08 B = 0,05 Total = 0,13	A = 0,27 B = 0,07 Total = 0,34

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Productes de degradació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
6	06/09/2016	Impuresa A: $\leq 2,5$ % Impuresa B: $\leq 0,50$ % Especi. no identificats: $\leq 0,20$ % No especificats: $\leq 0,20$ % Total: $\leq 3,0$ %	A = 0,08 B < 0,05 Total = 0,08	A = 0,13 B < 0,05 Total = 0,13	A = 0,60 B = 0,13 Total = 0,73
9	02/12/2016		A = 0,10 B < 0,05 Total = 0,10	A = 0,19 B = 0,05 $t_{RR(0,9)} = 0,05$ Total = 0,29	
12	01/03/2017		A = 0,12 B < 0,05 Total = 0,12	A = 0,23 B = 0,05 Total = 0,28	
18	06/09/2017		A = 0,15 B < 0,05 Total = 0,15	A = 0,31 B = 0,05 Total = 0,36	
24	06/03/2018		A = 0,19 B < 0,05 Total = 0,19	A = 0,43 B = 0,07 Total = 0,50	
36	04/03/2019		A = 0,28 B = 0,06 Total = 0,34	A = 0,77 B = 0,10 Total = 0,87	

Els resultats obtinguts de valoració i pèrdua per dessecació del lot LRSA 358/031 amb càpsules de HPMC presenten poca variació al llarg del temps i es troben dins els límits a totes les condicions (25 °C, 30 °C i 40 °C). L'aspecte cau fora d'especificacions als 36 mesos a 30 °C però compleix fins a final de l'estudi a 25 °C. Els productes de degradació augmenten paulatinament, romanent sempre dins de les especificacions preliminars definides. Pel que fa al test de dissolució, s'obtenen valors fora d'especificacions als 3 mesos a 40 °C i als 36 mesos a 30 °C d'estudi. En canvi, es mostra estable a 25 °C.

Taula 155: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 358/032 HPMC

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Aparença					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats		
0	16/03/2016	Càpsula dura de cap i cos blanc, contenint 4 comprimits blanc i 4 comprimits roses o lleugerament roses	Compleix		
1	07/04/2016		Compleix	Compleix	Compleix
2	05/05/2016		Compleix	Compleix	Compleix
3	02/06/2016		Compleix	Compleix	Compleix
6	05/09/2016		Compleix	Compleix	Compleix
9	02/12/2016		Compleix	Compleix	Compleix

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Aparença					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats		
12	01/03/2017	Càpsula dura de cap i cos blanc, contenint 4 comprimits blanc i 4 comprimits roses o lleugerament roses	Compleix	Compleix	
18	06/09/2017		Compleix	Compleix	
24	06/03/2018		Compleix	Compleix	
36	04/03/2019		Compleix	No compleix	
Pèrdua per dessecació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	≤ 5,0 %	3,3		
1	07/04/2016		3,3	3,3	3,4
2	05/05/2016		2,9	3,1	3,4
3	02/06/2016		3,4	3,3	3,1
6	05/09/2016		3,9	3,4	3,5
9	02/12/2016		3,6	3,4	
12	01/03/2017		3,6	3,7	
18	06/09/2017		3,5	3,6	
24	06/03/2018		3,5	3,4	
36	04/03/2019		4,0	3,4	
Valoració					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	95,0 – 105,0 %	98,5		
1	07/04/2016		98,2	100,0	99,3
2	05/05/2016		97,4	97,3	97,8
3	02/06/2016		101,0	100,5	101,2
6	05/09/2016		99,0	100,2	99,7
9	02/12/2016		99,6	99,7	
12	01/03/2017		101,8	99,8	
18	06/09/2017		100,6	99,5	
24	06/03/2018		101,7	101,4	
36	04/03/2019		98,9	100,1	
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h = 49,5 2 h = 50,2 3 h = 50,2 4 h = 94,6		
1	07/04/2016		1 h = 49,1 2 h = 50,2 3 h = 50,5 4 h = 95,5	1 h = 49,0 2 h = 50,1 3 h = 51,1 4 h = 99,9	1 h = 48,8 2 h = 50,0 3 h = 52,6 4 h = 94,8

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
2	05/05/2016	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h = 49,9 2 h = 50,9 3 h = 50,9 4 h = 96,0	1 h = 49,2 2 h = 50,3 3 h = 50,6 4 h = 99,2	1 h = 49,1 2 h = 50,3 3 h = 51,6 4 h = 93,4
3	02/06/2016		1 h = 49,2 2 h = 50,4 3 h = 50,4 4 h = 95,1	1 h = 49,3 2 h = 50,3 3 h = 51,2 4 h = 97,1	1 h = 49,5 2 h = 50,6 3 h = 50,6 4 h = 82,7
6	05/09/2016		1 h = 48,2 2 h = 50,1 3 h = 51,1 4 h = 98,8	1 h = 49,4 2 h = 50,6 3 h = 52,3 4 h = 96,6	1 h = 48,8 2 h = 49,9 3 h = 50,6 4 h = 56,8
9	02/12/2016		1 h = 49,4 2 h = 50,5 3 h = 54,3 4 h = 99,7	1 h = 50,3 2 h = 50,9 3 h = 54,4 4 h = 96,1	
12	01/03/2017		1 h = 49,0 2 h = 50,0 3 h = 52,3 4 h = 96,6	1 h = 49,3 2 h = 50,2 3 h = 53,1 4 h = 97,4	
18	06/09/2017		1 h = 49,3 2 h = 50,5 3 h = 52,8 4 h = 95,9	1 h = 49,0 2 h = 50,2 3 h = 56,6 4 h = 99,1	
24	06/03/2018		1 h = 49,9 2 h = 50,7 3 h = 55,4 4 h = 100,0	1 h = 49,4 2 h = 50,2 3 h = 53,7 4 h = 96,7	
36	04/03/2019		1 h = 49,0 2 h = 49,6 3 h = 56,3 4 h = 98,7	1 h = 48,8 2 h = 49,9 3 h = 49,9 4 h = 75,8	
Productes de degradació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	Impuresa A: ≤ 2,5 % Impuresa B: ≤ 0,50 % Especi. no identificats: ≤ 0,20 % No especificats: ≤ 0,20 % Total: ≤ 3,0 %	A < 0,05 B < LoD Total < 0,05		
1	07/04/2016		A < 0,05 B < LoD Total < 0,05	A = 0,05 B < LoD Total = 0,05	A = 0,09 B < 0,05 Total = 0,09
2	05/05/2016		A < 0,05 B < LoD Total < 0,05	A = 0,06 B < LoD Total = 0,06	A = 0,15 B = 0,05 Total = 0,20
3	02/06/2016		A = 0,05 B < LoD Total = 0,05	A = 0,07 B < 0,05 Total = 0,07	A = 0,24 B = 0,07 Total = 0,31
6	05/09/2016		A = 0,07 B < 0,05 Total = 0,07	A = 0,11 B < 0,05 Total = 0,11	A = 0,60 B = 0,13 Total = 0,73
9	02/12/2016		A = 0,09 B < 0,05 Total = 0,09	A = 0,15 B < 0,05 Total = 0,15	
12	01/03/2017		A = 0,11 B < 0,05 Total = 0,11	A = 0,20 B = 0,05 Total = 0,25	

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Productes de degradació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
18	06/09/2017	Impuresa A: $\leq 2,5$ % Impuresa B: $\leq 0,50$ %	A = 0,13 B < 0,05 Total = 0,13	A = 0,30 B = 0,05 Total = 0,35	
24	06/03/2018	Especi. no identificats: $\leq 0,20$ % No especificats: $\leq 0,20$ %	A = 0,17 B < 0,05 Total = 0,17	A = 0,41 B = 0,07 Total = 0,48	
36	04/03/2019	Total: $\leq 3,0$ %	A = 0,30 B = 0,05 Total = 0,35	A = 0,79 B = 0,10 Total = 0,89	

El lot LRSA 358/032 en HPMC presenta les mateixes tendències que el lot LRSA 358/031 amb càpsules de HPMC. La pèrdua per dessecació i valoració mostra poca variació al llarg del temps i sempre dins els límits a totes les condicions. L'aspecte cau fora d'especificacions als 36 mesos a 30 °C però compleix fins a final de l'estudi a 25 °C. Els productes de degradació defineixen una tendència creixent al llarg de tot l'estudi mantenint-se lluny dels límits d'acceptació definits. El test de dissolució només és estable 36 mesos a 25 °C, caient fora d'especificacions a la condició de 30 °C en l'últim punt.

Taula 156: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 358/031 GEL

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Aparença					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats		
0	16/03/2016	Càpsula dura de cap i cos blanc, contenint 4 comprimits blanc i 4 comprimits roses o lleugerament roses	Compleix		
1	07/04/2016		Compleix	Compleix	Compleix
2	05/05/2016		Compleix	Compleix	Compleix
3	02/06/2016		Compleix	Compleix	Compleix
6	05/09/2016		Compleix	Compleix	Compleix
9	02/12/2016		Compleix	Compleix	
12	01/03/2017		Compleix	Compleix	
18	08/09/2017		Compleix	Compleix	
24	06/03/2018		Compleix	Compleix	
36	04/03/2019		Compleix	No compleix	
Pèrdua per dessecació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	≤ 5,0 %	3,3		

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Pèrdua per dessecació					
Punt (mesos)	Punt (mesos)	Punt (mesos)	Punt (mesos)		
1	07/04/2016	≤ 5,0 %	3,5	3,4	3,6
2	05/05/2016		3,9	3,5	3,8
3	02/06/2016		3,0	3,3	3,4
6	05/09/2016		3,5	3,4	3,8
9	02/12/2016		3,6	3,5	
12	01/03/2017		3,7	3,5	
18	08/09/2017		3,8	3,7	
24	06/03/2018		3,4	3,8	
36	04/03/2019		4,3	4,3	
Valoració					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	95,0 – 105,0 %	98,7		
1	07/04/2016		97,6	99,9	100,4
2	05/05/2016		97,3	97,6	99,0
3	02/06/2016		100,3	100,1	100,4
6	05/09/2016		98,9	98,3	98,5
9	02/12/2016		99,4	100,9	
12	01/03/2017		100,7	100,7	
18	08/09/2017		99,8	100,2	
24	06/03/2018		100,7	100,0	
36	04/03/2019		100,5	100,0	
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h = 48,9 2 h = 50,1 3 h = 50,5 4 h = 95,6		
1	07/04/2016		1 h = 49,3 2 h = 50,7 3 h = 53,3 4 h = 95,9	1 h = 48,9 2 h = 50,0 3 h = 51,6 4 h = 92,6	1 h = 49,5 2 h = 50,7 3 h = 52,1 4 h = 92,1
2	05/05/2016		1 h = 49,5 2 h = 50,6 3 h = 51,6 4 h = 97,8	1 h = 49,8 2 h = 50,9 3 h = 54,4 4 h = 98,6	1 h = 49,6 2 h = 50,7 3 h = 50,7 4 h = 59,5
3	02/06/2016		1 h = 49,1 2 h = 50,2 3 h = 52,3 4 h = 94,0	1 h = 48,8 2 h = 49,8 3 h = 53,8 4 h = 95,3	1 h = 49,2 2 h = 50,2 3 h = 50,2 4 h = 50,2
6	05/09/2016		1 h = 49,7 2 h = 50,7 3 h = 53,7 4 h = 93,1	1 h = 49,6 2 h = 50,6 3 h = 52,8 4 h = 93,9	1 h = 49,3 2 h = 50,1 3 h = 50,9 4 h = 51,1

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Punt (mesos)	Punt (mesos)	Punt (mesos)		
9	02/12/2016	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h = 50,0 2 h = 51,2 3 h = 53,1 4 h = 95,5	1 h = 50,1 2 h = 51,4 3 h = 53,6 4 h = 97,5	
12	01/03/2017		1 h = 48,9 2 h = 49,9 3 h = 53,2 4 h = 91,8	1 h = 49,2 2 h = 50,1 3 h = 50,6 4 h = 84,8	
18	08/09/2017		1 h = 50,1 2 h = 51,0 3 h = 53,3 4 h = 91,7	1 h = 48,9 2 h = 50,3 3 h = 50,4 4 h = 78,7	
24	06/03/2018		1 h = 49,5 2 h = 50,6 3 h = 52,9 4 h = 95,0	1 h = 49,7 2 h = 50,7 3 h = 50,7 4 h = 59,9	
36	04/03/2019		1 h = 89,8 2 h = 49,3 3 h = 50,0 4 h = 81,7	1 h = 49,2 2 h = 50,3 3 h = 50,8 4 h = 51,1	
Productes de degradació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	Impuresa A: ≤ 2,5 % Impuresa B: ≤ 0,50 % Especi. no identificats: ≤ 0,20 % No especificats: ≤ 0,20 % Total: ≤ 3,0 %	A < 0,05 B < LoD Total < 0,05		
1	07/04/2016		A = 0,05 B < LoD Total = 0,05	A = 0,06 B < LoD Total = 0,06	A = 0,13 B = 0,05 Total = 0,18
2	05/05/2016		A = 0,05 B < LoD Total = 0,05	A = 0,08 B < LoD Total = 0,08	A = 0,23 B = 0,07 Total = 0,30
3	02/06/2016		A = 0,06 B < LoD Total = 0,06	A = 0,08 B < 0,05 Total = 0,08	A = 0,34 B = 0,09 Total = 0,43
6	05/09/2016		A = 0,08 B < 0,05 Total = 0,08	A = 0,14 B < 0,05 Total = 0,14	A = 0,84 B = 0,18 Total = 1,02
9	02/12/2016		A = 0,10 B < 0,05 Total = 0,10	A = 0,19 B = 0,05 Total = 0,24	
12	01/03/2017		A = 0,13 B < 0,05 Total = 0,13	A = 0,26 B = 0,05 Total = 0,31	
18	08/09/2017		A = 0,16 B < 0,05 Total = 0,16	A = 0,41 B = 0,07 Total = 0,48	
24	06/03/2018		A = 0,22 B = 0,05 Total = 0,27	A = 0,60 B = 0,09 Total = 0,69	
36	04/03/2019		A = 0,35 B = 0,06 Total = 0,41	A = 1,01 B = 0,13 Total = 1,14	

Els resultats obtinguts de valoració del lot LRSA 358/031 amb càpsules de gelatina presenten poca variació al llarg del temps i es troben dins els límits a totes les condicions (25 °C, 30 °C i 40 °C). L'aspecte cau fora d'especificacions als 36 mesos a 30 °C però compleix fins a final de l'estudi a 25 °C. La pèrdua per dessecació mostra una lleu tendència creixent a totes les condicions igual que els productes de degradació, mantenint-se sempre dins de les especificacions preliminars definides. Pel que fa al test de dissolució, s'obtenen valors fora d'especificacions als 2 mesos a 40 °C i als 18 mesos a 30 °C d'estudi. En canvi, es mostra estable a 25 °C sense poder-se confirmar una tendència decreixent.

Taula 157: Resultats d'estabilitat del lot LRSA 358/032 GEL

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Aparença					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats		
0	16/03/2016	Càpsula dura de cap i cos blanc, contenint 4 comprimits blanc i 4 comprimits roses o lleugerament roses	Compleix		
1	07/04/2016		Compleix	Compleix	Compleix
2	05/05/2016		Compleix	Compleix	Compleix
3	02/06/2016		Compleix	Compleix	Compleix
6	05/09/2016		Compleix	Compleix	Compleix
9	02/12/2016		Compleix	Compleix	
12	01/03/2017		Compleix	Compleix	
18	06/09/2017		Compleix	Compleix	
24	06/03/2018		Compleix	Compleix	
36	04/03/2019		Compleix	No compleix	
Pèrdua per dessecació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	≤ 5,0 %	3,3		
1	07/04/2016		3,7	3,4	3,8
2	05/05/2016		3,0	3,4	3,2
3	02/06/2016		3,1	3,2	3,0
6	05/09/2016		3,6	3,7	3,9
9	02/12/2016		3,5	3,5	
12	01/03/2017		3,6	3,7	
18	06/09/2017		3,7	3,9	
24	06/03/2018		3,7	3,8	
36	04/03/2019		4,0	4,5	

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Valoració					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	95,0 – 105,0 %	98,5		
1	07/04/2016		99,4	100,4	99,8
2	05/05/2016		98,4	97,7	98,0
3	02/06/2016		100,4	100,6	100,5
6	05/09/2016		99,3	100,9	99,1
9	02/12/2016		99,7	100,3	
12	01/03/2017		100,7	101,1	
18	06/09/2017		100,9	99,3	
24	06/03/2018		100,2	98,9	
36	04/03/2019		98,9	99,4	
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h = 48,8 2 h = 49,4 3 h = 49,4 4 h = 93,6		
1	07/04/2016		1 h = 49,5 2 h = 50,1 3 h = 53,3 4 h = 97,3	1 h = 49,6 2 h = 50,8 3 h = 52,4 4 h = 100,8	1 h = 49,4 2 h = 50,0 3 h = 50,0 4 h = 90,8
2	05/05/2016		1 h = 50,4 2 h = 51,4 3 h = 51,8 4 h = 97,8	1 h = 49,4 2 h = 50,6 3 h = 50,9 4 h = 97,8	1 h = 49,4 2 h = 50,6 3 h = 50,6 4 h = 67,5
3	02/06/2016		1 h = 48,6 2 h = 49,9 3 h = 49,9 4 h = 94,6	1 h = 49,6 2 h = 50,7 3 h = 51,5 4 h = 97,7	1 h = 48,5 2 h = 49,5 3 h = 49,5 4 h = 51,9
6	05/09/2016		1 h = 49,8 2 h = 50,7 3 h = 52,7 4 h = 98,7	1 h = 49,5 2 h = 50,5 3 h = 52,2 4 h = 97,2	1 h = 49,2 2 h = 50,3 3 h = 51,2 4 h = 51,3
9	02/12/2016		1 h = 50,2 2 h = 51,4 3 h = 53,8 4 h = 98,7	1 h = 49,5 2 h = 50,8 3 h = 52,5 4 h = 100,3	
12	01/03/2017		1 h = 48,8 2 h = 49,9 3 h = 54,6 4 h = 98,4	1 h = 48,6 2 h = 49,8 3 h = 50,7 4 h = 93,0	
18	06/09/2017		1 h = 49,0 2 h = 50,1 3 h = 53,3 4 h = 95,7	1 h = 48,8 2 h = 49,4 3 h = 49,4 4 h = 88,5	

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Punt (mesos)	Punt (mesos)	Punt (mesos)		
24	06/03/2018	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 4 h: ≥ 80 %	1 h = 49,7 2 h = 50,7 3 h = 56,1 4 h = 98,1	1 h = 49,0 2 h = 49,8 3 h = 49,8 4 h = 76,0	
36	04/03/2019		1 h = 48,8 2 h = 49,7 3 h = 49,7 4 h = 91,5	1 h = 48,9 2 h = 49,8 3 h = 49,8 4 h = 49,8	
Productes de degradació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	16/03/2016	Impuresa A: ≤ 2,5 % Impuresa B: ≤ 0,50 % Específi. no identificats: ≤ 0,20 % No especificats: ≤ 0,20 % Total: ≤ 3,0 %	A < 0,05 B < LoD Total < 0,05		
1	07/04/2016		A < 0,05 B < LoD Total < 0,05	A = 0,05 B < LoD Total = 0,05	A = 0,12 B < 0,05 Total = 0,12
2	05/05/2016		A = 0,05 B < LoD Total = 0,05	A = 0,06 B < LoD Total = 0,06	A = 0,21 B = 0,06 Total = 0,27
3	02/06/2016		A = 0,05 B < LoD Total = 0,05	A = 0,08 B < 0,05 Total = 0,08	A = 0,33 B = 0,09 Total = 0,42
6	05/09/2016		A = 0,07 B < 0,05 Total = 0,07	A = 0,12 B < 0,05 Total = 0,12	A = 0,89 B = 0,18 Total = 1,07
9	02/12/2016		A = 0,09 B < 0,05 Total = 0,09	A = 0,17 B < 0,05 Total = 0,17	
12	01/03/2017		A = 0,12 B < 0,05 Total = 0,12	A = 0,24 B = 0,05 Total = 0,29	
18	06/09/2017		A = 0,14 B < 0,05 Total = 0,14	A = 0,36 B = 0,07 Total = 0,43	
24	06/03/2018		A = 0,19 B = 0,05 Total = 0,24	A = 0,59 B = 0,10 Total = 0,69	
36	04/03/2019		A = 0,32 B = 0,06 Total = 0,38	A = 0,93 B = 0,12 Total = 1,05	

Els resultats del lot LRSA 358/032 amb càpsules de gelatina segueix el mateix patró que el lot LRSA 358/031 presentant poca variació al llarg de tot l'estudi i mostrant una lleu tendència creixent per a la pèrdua per dessecació a totes les condicions. L'aspecte resulta fora d'especificacions als 36 mesos a 30 °C però compleix a 25 °C. Els productes de degradació, es mantenen

sempre lluny de les especificacions preliminars definides. Finalment, el test de dissolució presenta valors fora d'especificacions als 2 mesos a 40 °C i als 24 mesos a 30 °C d'estudi. En canvi, és estable a 25 °C sense poder-se confirmar una tendència decreixent.

Un cop obtinguts els resultats i avaluats per separat, es comparen tots dos lots mitjançant una ANCOVA, per a veure si es poden considerar equivalents i analitzar-se conjuntament. La Taula 158 mostra els valors obtinguts i les conclusions per a cada un dels materials de càpsules utilitzats. L'anàlisi només es du a terme tenint en compte els resultats dels productes de degradació i de la quarta hora del perfil de dissolució, ja que els altres paràmetres no mostren variacions significatives al llarg del temps.

Taula 158: Resultats ANCOVA per a comparació de lots

Material	Paràmetre	Condicció	p-valor	Pendent diferent?	Lots equivalent?
HPMC	Productes de degradació totals	25 °C / 60 % HR	0,7918	No	Sí
		30 °C / 65 % HR	0,6076	No	Sí
		40 °C / 75 % HR	0,8961	No	Sí
	Quarta hora del perfil de dissolució	25 °C / 60 % HR	0,1052	Sí	No
		30 °C / 65 % HR	0,2927	No	Sí
		40 °C / 75 % HR	0,4999	No	Sí
Gelatina	Productes de degradació totals	25 °C / 60 % HR	0,3651	No	Sí
		30 °C / 65 % HR	0,3772	No	Sí
		40 °C / 75 % HR	0,5243	No	Sí
	Quarta hora del perfil de dissolució	25 °C / 60 % HR	0,0447	Sí	No
		30 °C / 65 % HR	0,6071	No	Sí
		40 °C / 75 % HR	0,9549	No	Sí

En negreta es marquen els valors significatius (p-valor < 0,25).

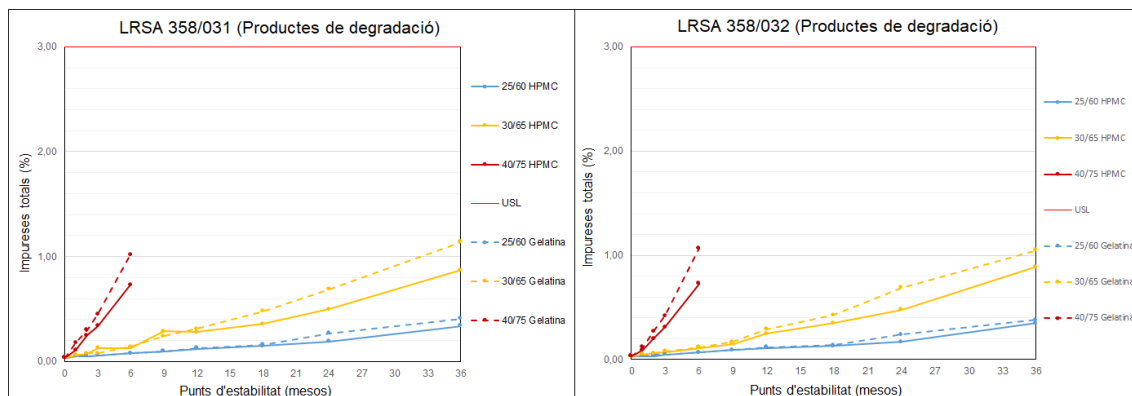
Com es pot veure a la taula anterior, els p-valor obtinguts en la comparació entre lots (LRSA 358/031 i LRSA 358/032) a la quarta hora de perfil de dissolució de les estabilitats de 25 °C i 60 % HR, tant en gelatina com en HPMC, són inferiors a 0,25. Això significa que existeixen diferències significatives entre els pendents que presenta cada un dels lots. Conseqüentment, la disminució de la velocitat de dissolució de la quarta hora

de perfil de dissolució a 25 °C és diferent pel lot LRSA 358/031 i LRSA 358/032. No obstant, de forma global, ambdós lots presenten la mateixa estabilitat i les mateixes tendències en cada tipus de càpsula i a totes les condicions, podent-se avaluar els resultats conjuntament. Amb l'anàlisi ANCOVA també es corrobora que el procés és robust.

Tots els resultats de valoració, pèrdua per dessecació i productes de degradació de les càpsules de HPMC i gelatina, a les 3 condicions, obtenen valors dins d'especificacions, lluny dels límits proposats. L'aparença a 30 °C no compleix degut a una pèrdua total de coloració rosa. En canvi, a 25 °C no s'observa cap canvi significatiu. La valoració mostra molt poca variació sense cap tendència definida. En canvi, la pèrdua per dessecació presenta una tendència l'alça. Per a les càpsules de gelatina, aquesta és molt clara en qualsevol de les condicions. En les càpsules de HPMC, és lleugera a 25 °C i insignificant a 30 °C.

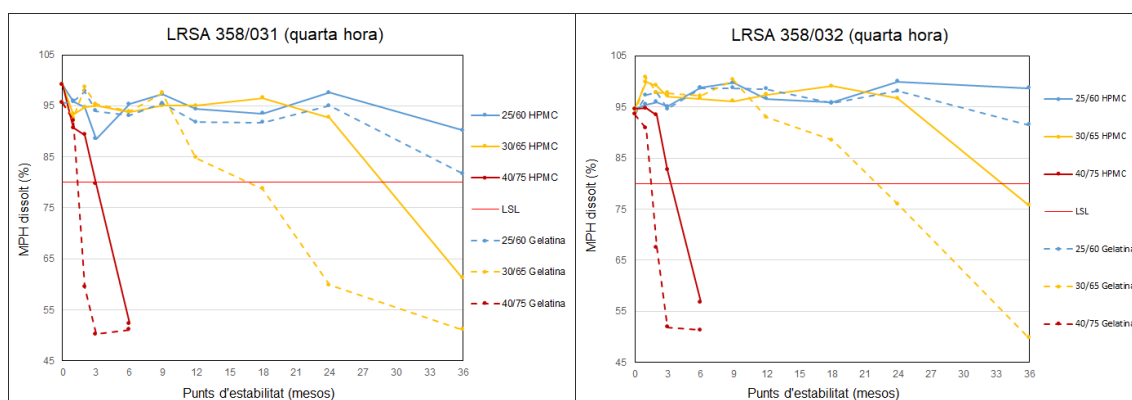
Referent als productes de degradació, s'observa un comportament similar als lots estudiats anteriorment, on tant l'àcid ritalínic com l'eritrosòmer augmenten al llarg de temps a totes les condicions. Els valors de productes de degradació totals més alts (aproximadament 0,90 % per HPMC i 1,10 % per gelatina) s'aconsegueix a final d'estabilitat a la condició de 30 °C / 65 % HR en els dos lots. En la Figura 71 es veu com, igual que en el lot LRSA 333/156, les càpsules de gelatina són menys estables, arribant a nivells més elevats de productes de degradació.

Figura 71: Efecte del material de la càpsula en els productes de degradació



Pel que fa al test de dissolució (Figura 72), la condició de 25 °C / 60 % HR és l'única que aguanta tot l'estudi sense cap fora d'especificacions, tant en càpsules de gelatina com HPMC. A les condicions de 30 °C i 40 °C, la dissolució a la quarta hora de perfil cau per sota del 80 %. Per a les càpsules de HPMC, els fora d'especificacions es troben als 36 a 30 °C i als 3 mesos a 40 °C. En canvi, en les càpsules de gelatina els valors inferiors a límit s'obtenen bastant abans: entre 18 i 24 mesos a 30 °C i als 2 mesos a 40 °C. Tot i així, les càpsules de HPMC demostren major estabilitat que les de gelatina.

Figura 72: Efecte del material de la càpsula en el perfil de dissolució



Amb l'estudi ANCOVA, mostrat a la Taula 159, es mostra la comparació estadística entre els lots de HPMC i els de gelatina, confirmant que el comportament del producte depèn del material usat en les càpsules. Aquest comportament significativament diferent està relacionat, bàsicament, amb els productes de degradació a totes les condicions i amb el perfil de dissolució a la quarta hora de test.

Taula 159: Resultats ANCOVA per a comparació del material de la càpsula

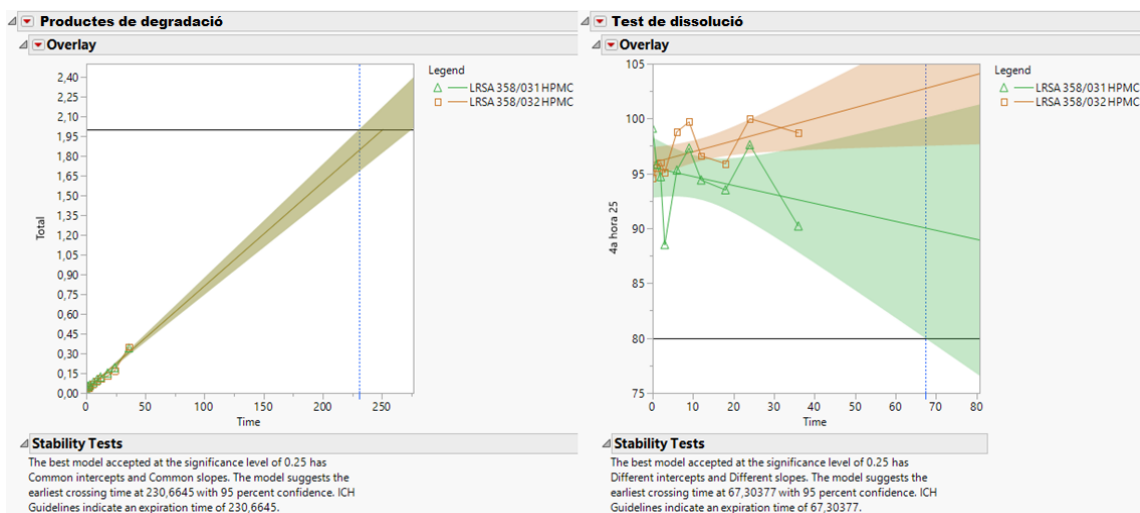
Lot	Paràmetre	Condicció	p-valor	Pendent diferent?	Lots equivalent?
LRSA 358/031	Productes de degradació totals	25 °C / 60 % HR	0,0081	Sí	No
		30 °C / 65 % HR	0,0002	Sí	No
		40 °C / 75 % HR	0,0083	Sí	No
	Quarta hora del perfil de dissolució	25 °C / 60 % HR	0,0854	Sí	No
		30 °C / 65 % HR	0,0225	Sí	No
		40 °C / 75 % HR	0,9603	No	Sí

Lot	Paràmetre	Condió	p-valor	Pendent diferent?	Lots equivalent?
LRSA 358/032	Productes de degradació totals	25 °C / 60 % HR	0,1871	Sí	No
		30 °C / 65 % HR	0,0092	Sí	No
		40 °C / 75 % HR	0,0182	Sí	No
	Quarta hora del perfil de dissolució	25 °C / 60 % HR	0,0536	Sí	No
		30 °C / 65 % HR	0,0036	Sí	No
		40 °C / 75 % HR	0,7510	No	Sí

En negreta es marquen els valors significatius (p-valor < 0,25).

Finalment, s'utilitzen els resultats de 25 °C dels productes de degradació i del TD a les 4 hores (paràmetres crítics del producte) per a calcular la caducitat, del producte més estable estudiat, és a dir, càpsules de HPMC. Per a poder predir la vida útil del producte, els càlculs es realitzen agafant com a límit superior del total dels productes de degradació el valor 2,0 %. La raó és que els resultats obtinguts fins al moment es troben molt per sota del límit preliminar proposat (3,0 %). Això fa pensar que en les especificacions finals aquest límit s'haurà de reduir al 2,0 %. La Figura 73 mostra les previsions obtingudes amb el programa estadístic.

Figura 73: Predicció de la caducitat de les càpsules de HPMC a 25 °C



La predicció de caducitat pels productes de degradació totals és de 230 mesos i coincideix pels dos lots de càpsules HPMC. En canvi, pel que fa a la quarta hora del test de dissolució s'ha d'utilitzar el pitjor cas, el qual correspondria al lot LRSA 358/031 i estimaria una vida útil de 67 mesos

aproximadament. Segons la ICH⁽⁹³⁾, el màxim de caducitat que es pot demanar utilitzant extrapolarions estadístiques, quan 40 °C falla i 30 °C compleix als 12 mesos, és $X + 6$ mesos, sent X el període de temps cobert per l'estabilitat a llarg termini realitzada. Seguint aquestes indicacions, la caducitat provisional a demanar del nou producte desenvolupat és de 42 mesos a 25 °C amb possibilitat d'excursions a 30 °C.

Les conclusions d'aquest estudi d'estabilitat són:

- Els dos lots fabricats en dies diferents presenten el mateix comportament, indicant la robustesa del procés de fabricació.
- Tots els resultats experimentals, a les 3 condicions, es troben dins dels criteris d'acceptació amb molt poca variació entre resultats, amb excepció del test de dissolució i de l'aparença.
- La pèrdua per dessecació de les càpsules de gelatina presenta una clara tendència a l'alça a totes les condicions, mentre que les càpsules de HPMC només la presenten a la condició de 25 °C.
- Es confirma la tendència creixent de la concentració d'àcid ritalínic i d'eritrosòmer al llarg de les estabilitats, però mantenint-se sempre molts per sota del límit superior.
- Les mostres encapsulades en HPMC presenten valors inferiors dels productes de degradació que no pas les de gelatina.
- La dissolució a les 4 hores del perfil disminueix ràpidament amb el pas del temps a 40 °C / 75 % HR, implicant que la caducitat provisional que es pugui demanar estarà limitada i que en el condicionament secundari haurà d'aparèixer la inscripció: "no conservar per sobre de 30 °C"⁽¹⁰²⁾.
- A la condició de 30 °C / 65 % HR les 4 hores de perfil cauen per sota del 80 % entre els 18 i 24 mesos, si les càpsules utilitzades són de gelatina, i als 36 mesos si les càpsules són de HPMC. En el cas que es volgués comercialitzar aquest medicament en una zona climàtica IV, la caducitat final del producte en HPMC serà de 24 mesos.

- Les càpsules de gelatina presenten significativament menys estabilitat del test de dissolució i dels productes de degradació que les de HPMC.
- La màxima caducitat provisional a demanar a les agències pel producte amb càpsules de HPMC en zona climàtica II és de 42 mesos afegint la inscripció de "no conservar per sobre de 30 °C"⁽¹⁰²⁾.

6.2.5.6. TEMPS D'EMMAGATZEMATGE (COMPRIMITS IR)

El lot utilitzat en aquesta estabilitat presenta un pes de comprimit baix, portant a valors de valoració al voltant del 95 %. Degut a què l'objectiu de l'estudi és observar si les variacions són o no significatives (inferiors al 5 % segons la ICH Q1A) durant tot el període d'emmagatzematge, es decideix seguir endavant considerant únicament les variacions respecte el punt inicial, i no el valor absolut. La Taula 160 mostra els resultats obtinguts de l'estudi de temps d'emmagatzematge per a comprimits IR a granel.

Taula 160: Resultats d'estabilitat del lot 700120

			Condicions
			25 °C / 60 % HR
Aparença			
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats
0	10/01/2017	Comprimits blancs, rodons i biconvexos	Compleix
3	18/04/2017		Compleix
6	18/07/2017		Compleix
Pèrdua per dessecació			
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)
0	10/01/2017	≤ 5,0 %	2,1
3	18/04/2017		2,4
6	18/07/2017		2,0
Valoració			
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)
0	10/01/2017	95,0 – 105,0 %	95,6
3	18/04/2017		95,2
6	18/07/2017		94,5
Test de dissolució			
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)
0	10/01/2017	A 15 min Q = 75 %	96,1
3	18/04/2017		95,6
6	18/07/2017		94,5

			Condicions
			25 °C / 60 % HR
Productes de degradació			
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)
0	10/01/2017	Impuresa A: $\leq 1,5$ % Impuresa B: $\leq 0,50$ %	A < 0,05 B < LoD Total < 0,05
3	18/04/2017	Especificat no identificats: $\leq 0,20$ % No especificats: $\leq 0,20$ %	A = 0,05 B < 0,05 Total = 0,05
6	18/07/2017	Total: $\leq 2,5$ %	A = 0,08 B < 0,05 Total = 0,08
Qualitat microbiològica			
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)
0	10/01/2017	TAMC: $\leq 10^3$ UFC/g TYMC: $\leq 10^2$ UFC/g <i>E. coli</i> : Absència en 1 g	TAMC < 10 UFC/g TYMC < 10 UFC/g Absència en 1 g
3	18/04/2017		TAMC < 10 UFC/g TYMC < 10 UFC/g Absència en 1 g
6	18/07/2017		TAMC < 10 UFC/g TYMC < 10 UFC/g Absència en 1 g

Tots els resultats obtinguts compleixen amb els criteris d'acceptació proposats. No s'observa una variació significativa i els valors es mantenen pràcticament constants durant tot l'estudi. Els productes de degradació mostren una tendència a l'alça de l'àcid ritalínic. Aquest comportament és l'esperat i els valors obtinguts es mantenen molt per sota del límit establert, arribant a 0,08 % als 6 mesos d'emmagatzematge.

Es conclou que el producte intermedi és estable a 25 °C / 60 % HR durant 6 mesos. No obstant, és necessari realitzar un estudi d'estabilitat de temps d'emmagatzematge amb comprimits procedents d'un lot de major escala.

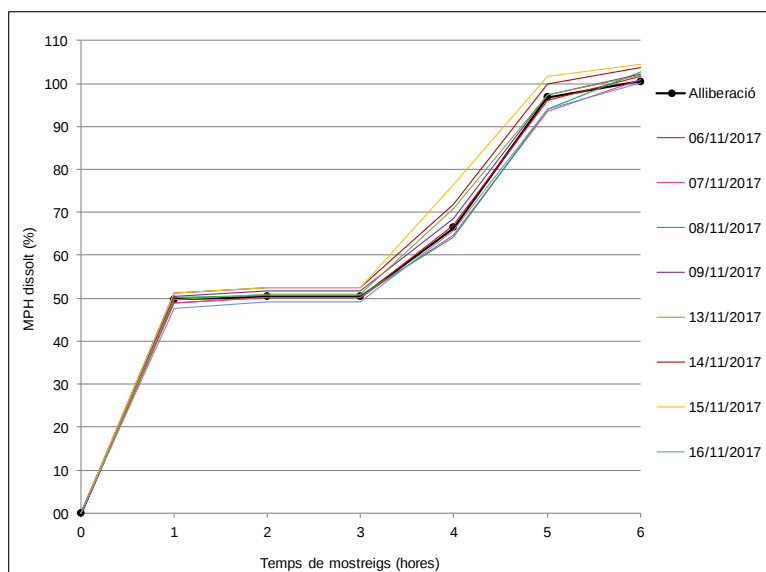
6.2.5.7. ESTABILITAT LOT PILOT (PK)

La Taula 161 i la Figura 74 mostren els resultats del perfil de dissolució obtinguts dels lots de càpsules enviats als estudis pilot de farmacocinètica durant els 8 dies de l'administració.

Taula 161: Resultats del perfil de dissolució del lot 703995A a l'administració

Condicions experimentals	MPH dissolt (%)					
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Alliberació del lot	49,7	50,3	50,3	66,4	96,7	100,5
Primer període						
Administració 06/11/2017	49,0	50,1	50,1	66,9	96,1	101,7
Administració 07/11/2017	48,9	50,2	50,2	64,6	93,6	100,8
Administració 08/11/2017	50,1	50,8	50,8	64,1	94,1	102,7
Administració 09/11/2017	50,4	51,6	51,6	68,6	97,4	102,1
Segon període						
Administració 13/11/2017	49,7	51,0	51,0	70,7	97,4	102,0
Administració 14/11/2017	51,2	52,4	52,4	71,8	100,0	103,6
Administració 15/11/2017	51,1	52,4	52,4	76,5	101,6	104,5
Administració 16/11/2017	47,5	49,2	49,2	65,7	93,9	100,1

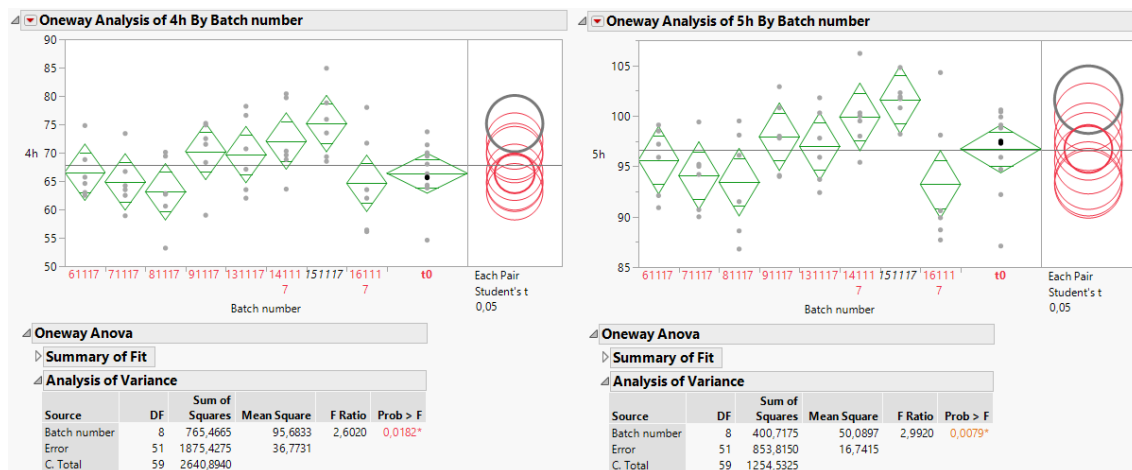
Com els valors indiquen, les càpsules administrades als voluntaris presenten perfils de dissolució molt semblants entre ells i també en comparació amb el perfil en el moment d'alliberació. No obstant, un dels perfils, el corresponent a l'administració del 15/11/2017, sembla separar-se del comportament general.

Figura 74: Perfils de dissolució del lot 703995A a l'administració

Per a aquesta raó es du a terme un anàlisi estadístic de la variància en els punts de les 4 i les 5 hores, temps de mostreig amb més variació. Primer de tot s'analitzen les dades primàries per a descartar possibles *outliers*. Una

vegada assegurat que no existeix cap valor anòmal es prossegueix amb l'ANOVA. La Figura 75 en mostra els resultats.

Figura 75: Resultats ANOVA per a 4h i 5 h de perfil



Els p-valor tant a la quarta com a la cinquena hora són significatius (0,0182 i 0,0079 respectivament), implicant que els perfils són significativament diferent. Per a poder saber a quin o quins lots pertanyen la o les mitjanes distintes, es realitza un anàlisi per t-Student, amb 95 % de confiança, comparant cada grup de dades amb el valor del temps inicial (negreta de color vermell a la figura anterior). El lot marcat amb un cercle gris (nom de lot en negre a la figura anterior) és el lot el perfil del qual ha variat significativament durant el temps d'emmagatzematge. Es tracta de les càpsules administrades el dia 15/11/2017, segons els dos punts de perfil de dissolució analitzats. Visualment (groc en la Figura 74) ja era el perfil més allunyat de la resta.

Tanmateix, l'alliberació d'aquest lot segueix dins d'especificacions i les diferències observades es creuen poc rellevants a nivell clínic. En conseqüència, es considera que les càpsules administrades són equivalents a les alliberades un mes abans. Així, es segueix endavant amb el pla clínic per a obtenir una relació *in-vivo/in-vitro*.

La Taula 162 mostra els resultats d'estabilitat del lot dels assajos clínics, en quant a l'aparença, pèrdua per dessecació, valoració, test de dissolució i productes de degradació.

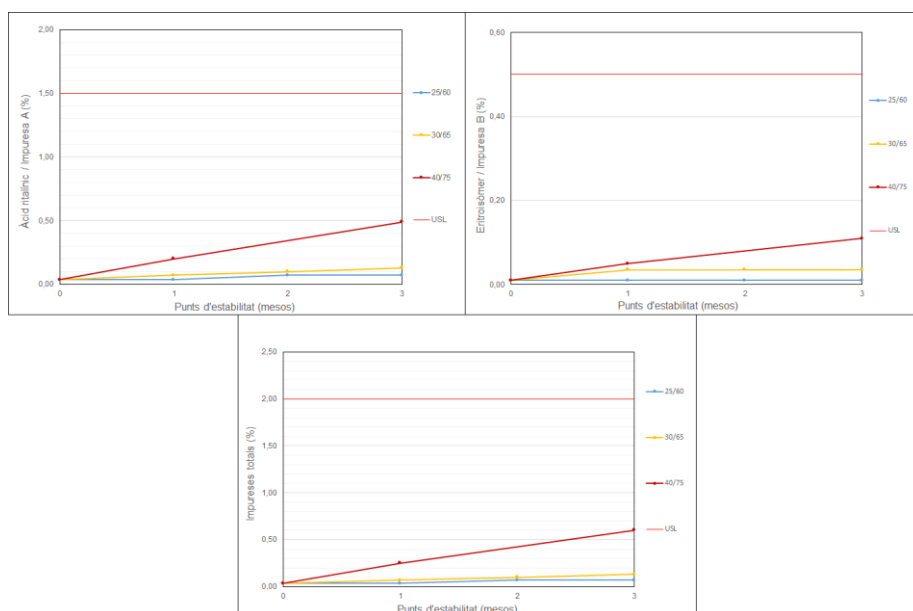
Taula 162: Resultats d'estabilitat del lot 703995A

			Condicions		
			25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Aparença					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats		
0	19/09/2017	Càpsula dura de cap i cos blanc, contenint 4 comprimits blanc i 4 comprimits roses o lleugerament roses	Compleix		
1	06/11/2017		Compleix	Compleix	No compleix
2	04/12/2017		Compleix	Compleix	
3	11/01/2018		Compleix	Compleix	No compleix
Pèrdua per dessecació					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	19/09/2017	≤ 5,0 %	3,7		
1	06/11/2017		3,7	3,6	3,7
2	04/12/2017		3,5	3,7	
3	11/01/2018		3,6	3,3	3,2
Valoració					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	19/09/2017	95,0 – 105,0 %	103,1		
1	06/11/2017		101,6	101,0	102,4
2	04/12/2017		99,3	101,1	
3	11/01/2018		99,7	101,3	100,0
Test de dissolució					
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)		
0	19/09/2017	1 h: 45 – 55 % 2 h: 45 – 55 % 3 h: 45 – 60 % 5 h: ≥ 80 %	1 h = 49,7 2 h = 50,3 3 h = 50,3 5 h = 96,7		
1	06/11/2017		1 h = 50,3 2 h = 51,5 3 h = 51,5 5 h = 97,2	1 h = 50,4 2 h = 51,6 3 h = 51,6 5 h = 98,9	1 h = 48,0 2 h = 49,3 3 h = 49,3 5 h = 61,8
2	04/12/2017		1 h = 51,1 2 h = 52,4 3 h = 52,4 5 h = 99,1	1 h = 50,8 2 h = 51,6 3 h = 51,6 5 h = 96,4	
3	11/01/2018		1 h = 51,0 2 h = 51,8 3 h = 51,8 5 h = 95,1	1 h = 51,2 2 h = 52,1 3 h = 52,1 5 h = 94,8	1 h = 50,6 2 h = 51,9 3 h = 52,2 5 h = 54,7

				Condicions		
				25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	40 °C 75 % HR
Productes de degradació						
Punt (mesos)	Data	Especificació	Resultats (%)			
0	19/09/2017	Impuresa A: $\leq 1,5$ % Impuresa B: $\leq 0,50$ % Especifici. no identificats: $\leq 0,20$ % No especificats: $\leq 0,20$ % Total: $\leq 2,0$ %	A < 0,05 B < LoD Total < 0,05			
1	06/11/2017		A < 0,05 B < LoD Total < 0,05	A = 0,07 B < 0,05 Total = 0,07	A = 0,20 B = 0,05 Total = 0,25	
2	04/12/2017		A = 0,07 B < LoD Total = 0,07	A = 0,10 B < 0,05 Total = 0,10		
3	11/01/2018		A = 0,07 B < LoD Total = 0,07	A = 0,13 B < 0,05 Total = 0,13		

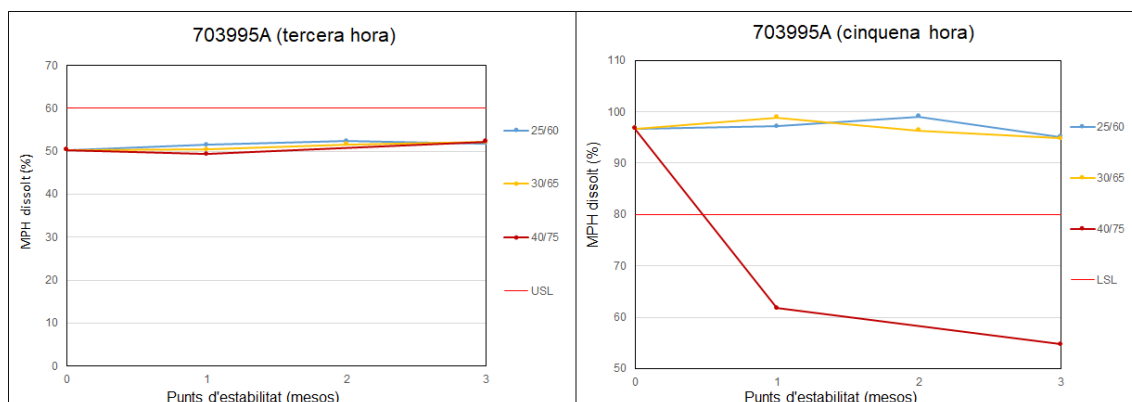
Tots els resultats obtinguts es troben dins d'especificacions amb molt poca variació, excepte l'aparença i l'assaig de dissolució a 40 °C. Els productes de degradació exhibeixen un augment progressiu de l'àcid ritalínic a totes les condicions d'emmagatzematge. En el cas de 40 °C també s'observa un creixement de l'eritrosòmer. Tanmateix, tots els valors es troben molt per sota del límit d'acceptació (veure Figura 76). D'altra banda, a la condició de 40 °C, les mostres no compleixen amb les especificacions de l'aparença per als comprimits d'alliberació modificada ja en el primer més d'estabilitat. Aquest canvi no era esperat tenint en compte tots els estudis executats anteriorment.

Figura 76: Evolució dels productes de degradació (703995A)



Pel que fa al perfil de dissolució, no existeixen variacions significatives en els resultats de l'alliberació a les 3 hores de test, en cap de les condicions estudiades. Referent a la cinquena hora, al primer mes a 40 °C ja s'obtenen resultats fora d'especificacions degut a la disminució de l'alliberació per sota del 80 %. Aquesta continua decreixent durant tot l'estudi, corroborant la falta d'estabilitat del producte en aquesta condició. La tendència esmentada es pot observar en la Figura 77.

Figura 77: Evolució del perfil de dissolució (703995A)



En conclusió, tots els resultats experimentals es mantenen dins d'especificacions, a totes les condicions, amb poques variacions, excepte el perfil de dissolució i l'aspecte a 40 °C / 75 % HR. A aquesta condició, al primer mes d'estabilitat el producte ja mostra falta d'estabilitat, per tant, s'ha d'evitar emmagatzemar producte acabat per sobre 30 °C.

6.3. Assajos clínics

6.3.1. IMPD i fabricació dels lots de PK

6.3.1.1. DESCRIPCIÓ DE LA FORMULACIÓ QUANTITATIVA I QUALITATIVA

La Taula 163 presenta les composicions qualitatives i quantitatives de totes les dosis desenvolupades per a ser comercialitzades sota el nom de Metilfenidat HCl MR (dosi) mg càpsules dures.

Taula 163: Composició de les càpsules MR

Ingredients		Quantitats/càpsula (mg)				
		10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	60 mg
Nombre comprimits IR		1	2	3	4	6
Nombre comprimits MR		1	2	3	4	6
Comprimet IR	Metilfenidat HCl	5,00	10,00	15,00	20,00	30,00
	CMC M212	13,20	26,40	39,60	52,80	79,20
	Lactosa anhidra	11,60	23,20	34,80	46,40	69,60
	Estearat de magnesi	0,20	0,40	0,60	0,80	1,20
Comprimet MR	Metilfenidat HCl	5,00	10,00	15,00	20,00	30,00
	CMC M212	13,20	26,40	39,60	52,80	79,20
	Lactosa anhidra	11,60	23,20	34,80	46,40	69,60
	Estearat de magnesi	0,20	0,40	0,60	0,80	1,20
	HPMCAS	2,67	5,34	8,01	10,68	16,02
	EC dispersió aquosa 30 %	2,28*	4,56	6,84	9,12	13,68
	Trietilcitrat	1,34	2,68	4,02	5,36	8,04
	Talc	0,80	1,60	2,40	3,20	4,80
	Lauril sulfat de sodi	0,07	0,14	0,21	0,28	0,42
	Pols vermella de suc de remolatxa	0,04	0,08	0,12	0,16	0,24
	Talla de la càpsula de HPMC	2	2	2	1	0
	Pes mitjà càpsula HPMC (mg)	62	62	62	75	95
	Pes total de la càpsula (mg)	192,2	196,4	263,6	343,8	498,2

* Pes dels sòlids.

A part de la diferència de mida de càpsules, cada dosi s'encapsula en càpsules de diferents colors i amb una inscripció específica. Aquests dos factors volen evitar l'administració equivocada del medicament i són requeriments imprescindibles en diferents països on es vol comercialitzar el producte en un futur. La Taula 164 detalla els colors i les impressions definits per a cada una de les dosis.

Taula 164: Colors i inscripcions de les càpsules del producte acabat

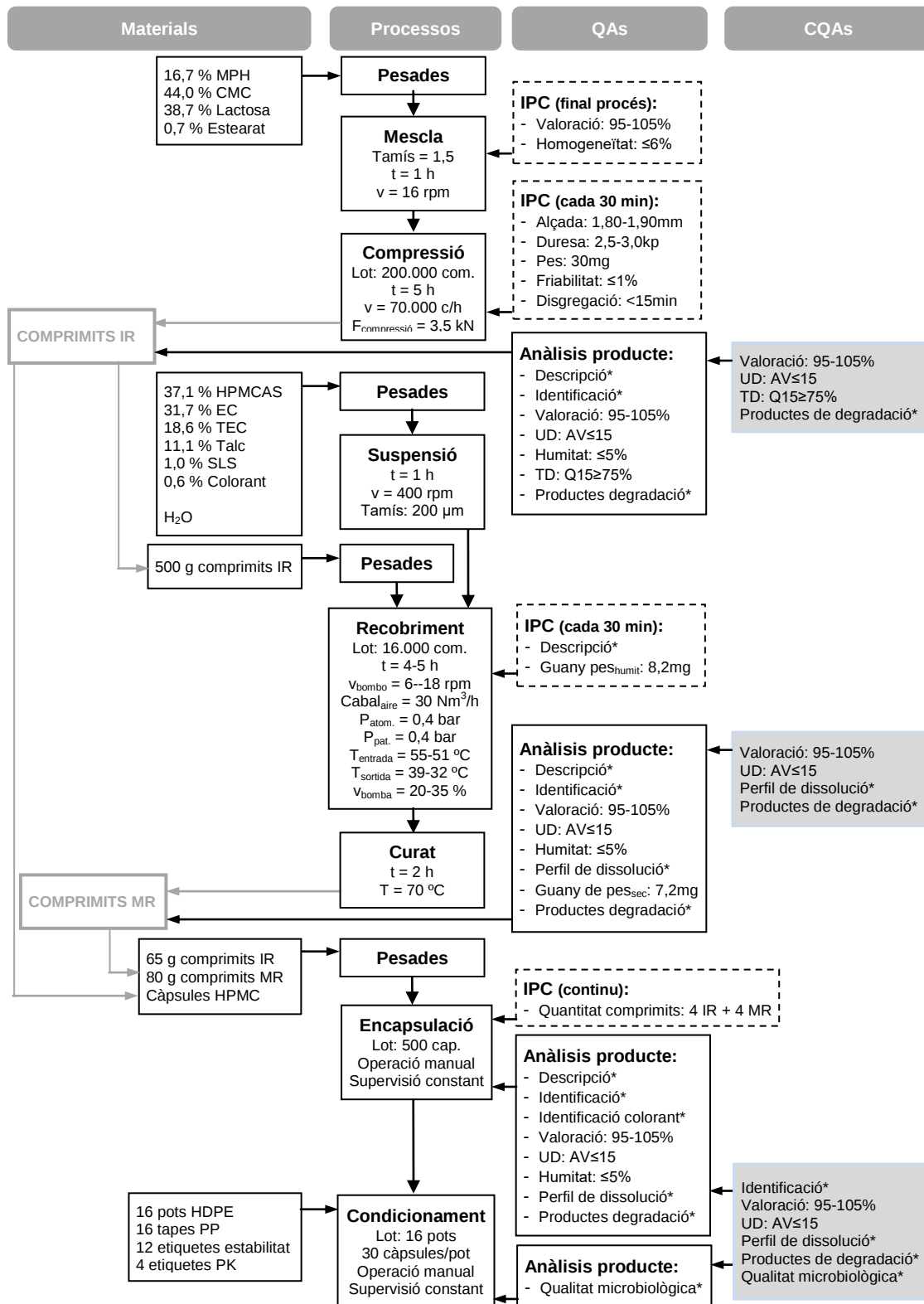
Dosis	Cap	Cos	Lletres	Impressió
10 mg	Groc fosc OP.C019	Blanc OP.	Taronja clar 02A1	
20 mg	Blanc OP.	Blanc OP.	Taronja clar 02A1	
30 mg	Groc fluix OP.C088	Groc fluix OP.C088	Taronja clar 02A1	
40 mg	Groc fosc OP.C019	Groc fosc OP.C019	Taronja fosc 02A1	
60 mg	Groc fosc OP.C019	Groc fluix OP.C088	Taronja fosc 02A1	

Finalment, el material de condicionament es defineix com un pot quadrat de 75 mL, blanc de HDPE segellat amb una làmina multicapa i tapat amb un tap de rosca de PP *child resistant*. Cada pot conté 30 càpsules de PA. En les presentacions de 100 càpsules, el pot utilitzat és el mateix però de capacitat superior (100 mL).

6.3.1.2. DEFINICIÓ D'ESPECIFICACIONS I DEL DIAGRAMA DE FABRICACIÓ

La Figura 78 presenta el diagrama de procés de fabricació complert amb els IPC i els anàlisis de producte acabat i intermedi definits. Aquest diagrama correspon únicament a la fabricació del lot de PK (dosi de 40 mg). La fabricació comercial varia en la encapsulació i el condicionament, els quals es faran de forma automatitzada.

Figura 78: Diagrama de procés càpsules MR 40 mg (lot per a PK)



* Veure els valors en les especificacions (Taules 165)

A la vegada, la Taula 165 detalla les especificacions definides per a les càpsules usades en els estudis pilot de PK.

Taula 165: Especificacions càpsules MR de 40 mg

Test	Criteri d'acceptació (alliberació)	Criteri d'acceptació (caducitat)
Descripció*	Càpsules dures de tapa i cos blancs, contenint 4 comprimits blancs i 4 comprimits de color lleugerament rosa a rosa	
Identificació	<u>IR</u> : L'espectre de la mostra exhibeix màxims únicament a les mateixes longituds d'ona que els estàndards de MPH. <u>HPLC</u> : el temps de retenció del pic principal de la mostra correspon al de l'estàndard de MPH	-
Identificació colorant (diòxid de titani)	Positiu	-
Valoració	95,0 – 105,0 %	
Productes de degradació		
Impuresa A	≤ 0,50 %	≤ 1,50 % **
Impuresa B	≤ 0,50 %	≤ 0,50 %
Especificats no identificats	≤ 0,20 %	≤ 0,20 %
No especificats	≤ 0,20 %	≤ 0,20 %
Totals	≤ 1,0 %	≤ 2,5 % **
Uniformitat de dosis unitàries	AV ≤ 15	-
Test de dissolució		
Etapa 1 (àcida): taula 2.9.3.-3	1 i 2 h: 45 – 55 %	
Etapa 2 (pH 6,8): taula 2.9.3.-2	3 h: 45 – 60 % 5 h ≥ 80 %	
Pèrdua per dessecació	≤ 5,0 %	
Qualitat microbiològica		
TAMC	≤ 10 ³ UFC/g	
TYMC	≤ 10 ² UFC/g	
<i>E. coli</i>	Absència en 1 g	

* Descripció del producte utilitzat per als estudis de PK. La descripció és diferent segons la dosi que es tracti.

** Criteris d'acceptació orientatius, fixats a partir de les dades d'estabilitat obtingudes fins al moment i de les especificacions del Rubifen de venda. Els criteris d'acceptació definitius es fixaran segons les estabilitats ICH dels lots de validació que es presentin al dossier.

Degut a algunes dificultats sorgides durant la fabricació del lots de comprimits MR per als assajos de PK (veure la fabricació del lot de PK), es decideix modificar l'especificació del test de dissolució. Clínicament es creu que el valor més rellevant és que l'alliberació de la part MR de principi actiu sigui

completa a les 5 hores de perfil *in-vivo*. Així doncs, es canvia l'especificació definida per les 4 hores a les 5 hores de perfil.

6.3.1.3. DEFINICIÓ DELS CONTROLS DE LES ETAPES CRÍTIQUES

El procés de fabricació consta de 4 etapes diferenciades: fabricació dels comprimits IR, fabricació dels comprimits MR, dosificació dels comprimits en càpsules i condicionament de càpsules en pots. D'entre ells, la fabricació dels comprimits IR i el condicionament en pots són processos estàndards i no crítics. Pel contrari la fabricació de comprimits MR (procés no estàndard) i la dosificació dels comprimits en càpsules són dos processos crítics que poden impactar en la seguretat i efectivitat del medicament. Conseqüentment, són les dues etapes les quals necessiten que es defineixin els controls crítics.

En referència a l'etapa de recobriment, els controls crítics queden definits en el diagrama de procés dels comprimits MR (Figura 54). Així doncs, només resta definir els controls crítics a realitzar durant l'encapsulat dels comprimits. Aquests paràmetres varien segons si es tracta del lot fabricat pels assajos clínics de PK o pels lots comercials, degut a les diferències de procés: manual o automatitzat, respectivament.

L'encapsulació dels comprimits dins de càpsules és un dels processos crítics que impacta directament en el perfil de dissolució. Pels estudis pilot de PK es du a terme manualment, degut a la mida de lot: 500 càpsules. Així, es defineix un control visual continu realitzat per un segon operari. Entrant més en detall, mentre l'operari que omple manualment cada càpsula compta que dosifica correctament els 4 comprimits corresponents, existeix un segon operari que fa una doble comprovació a temps real. Paral·lelament, també es defineix la metodologia més segura a seguir durant l'encapsulat:

1. Neteja i aclarida de la zona d'encapsulat.
2. Obertura de la bossa de les càpsules.
3. Col·locació del cos de 30 càpsules en la capsuladora manual.
4. Tancament de la bossa de les càpsules.

5. Obertura de la bossa dels comprimits MR.
6. Dosificació de 4 comprimits MR dins de cada una de les 30 càpsules.
7. Tancament de la bossa dels comprimits MR.
8. Obertura de la bossa de comprimits IR.
9. Dosificació de 4 comprimits IR dins de cada una de les 30 càpsules.
10. Tancament de la bossa de comprimits IR.
11. Tancament de les càpsules amb els caps corresponents.
12. Buidat de les càpsules en la bossa corresponent.
13. Repetició dels punts 2 – 12 fins a obtenir totes les càpsules del lot.
14. Tancament i etiquetat de la bossa de càpsules de 40 mg fabricades.

En contraposició, en lots industrials l'encapsulació es realitza automàticament i a velocitats molt més ràpides, comportant més risc d'equivocació en el nombre de comprimits incorporats en cada càpsula. En aquests casos, es defineix com a imprescindible la instal·lació d'unitats dosificadores amb comptatge de comprimits i una unitat de pesades del 100 % de les càpsules fabricades.

6.3.1.4. COMPARACIÓ DE PERFILS EN PRESENCIA D'ALCOHOL

Tal i com es defineix a l'apartat de metodologia, les guies vigents obliguen a comparar les corbes de dissolució del producte de referència i del medicament en investigació incorporant la presència d'alcohol en el medi de dissolució. La Taula 166 mostra els resultats obtinguts.

Taula 166: Resultats dels perfils comparatius en alcohol

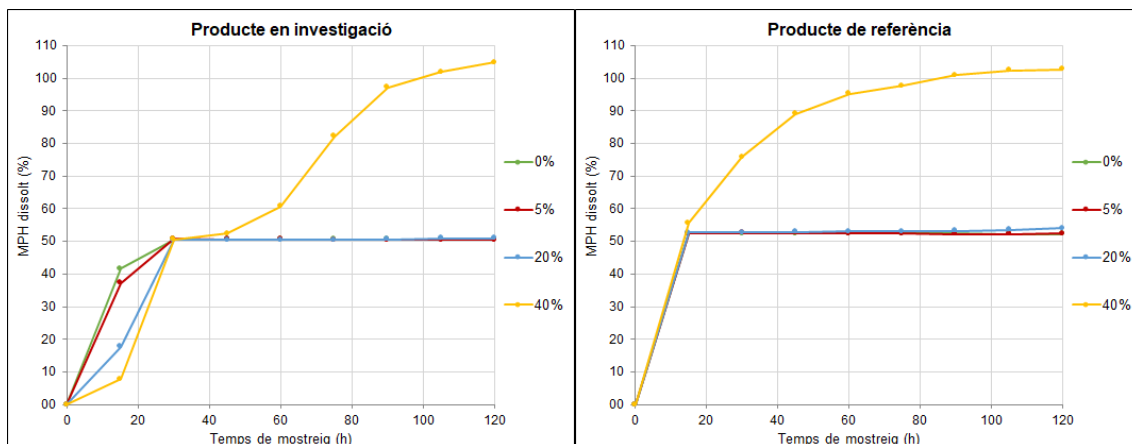
Condicions experimentals	MPH dissolt (%)							
	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Producte en investigació (40 mg)								
0 % alcohol	41,7	50,6	50,6	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7
5 % alcohol	37,3	50,8	50,7	50,6	50,4	50,4	50,4	50,4
20 % alcohol	17,7	50,4	50,5	50,5	50,5	50,6	50,9	51,0
40 % alcohol	7,9	50,7	52,4	60,8	82,2	97,2	101,9	104,8

Condicions experimentals	MPH dissolt (%)							
	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Producte de referència (40 mg)								
0 % alcohol	52,4	52,4	52,5	52,5	52,5	52,4	52,2	52,3
5 % alcohol	52,5	52,6	52,6	52,5	52,4	52,3	52,3	52,4
20 % alcohol	52,7	52,8	52,9	53,0	53,1	53,3	53,5	54,0
40 % alcohol	55,7	75,8	89,1	95,2	97,7	100,9	102,3	102,7

S'observen diferències clares entre els perfils obtinguts pels dos productes. Les més importants es donen a la concentració del 40 % d'etanol. En el producte de referència, la capa d'alliberació modificada comença a alliberar part del seu principi actiu ja entre els 15 i 20 minuts de test de dissolució. En canvi, el nou producte desenvolupat, el qual conté una capa amb un mecanisme d'alliberació diferent al del PR, no comença a alliberar-lo fins als 40 minuts.

D'altra banda, a concentracions d'alcohol entre 0 i 20 %, en general els perfils obtinguts són els esperats per a dues hores en medi àcid amb l'alliberació de la porció IR del medicament. Els dos productes es comporten igual excepte en el punt de mostreig de 15 minuts. A mesura que s'augmenta la concentració d'alcohol el producte en investigació disminueix la dissolució als 15 minuts mentre que el producte de referència es manté els seus valors constants. Aquestes variacions queden representades a la Figura 79.

Figura 79: Perfils comparatius en presència d'alcohol



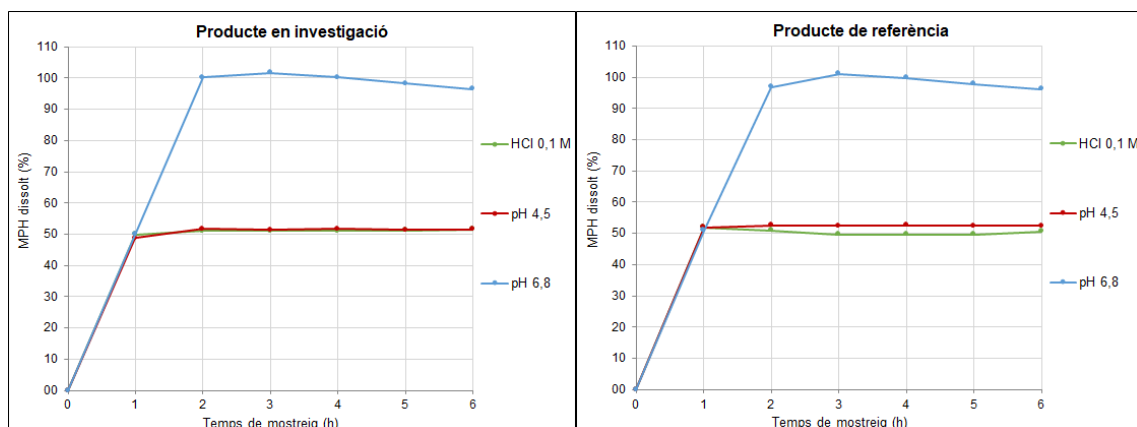
Per a corroborar si les diferències observades visualment són estadísticament significatives, es realitza una ANCOVA per a cada concentració d'alcohol on es comparen els dos productes entre sí. Els resultats de p-valor obtinguts són: 0,8967 (medi sense etanol); 0,8476 (5 % etanol); 0,6093 (20 % etanol) i 0,2446 (40 % alcohol). A concentracions d'entre 0 i 20 % d'alcohol els perfils es consideren iguals (p-valor > 0,25). Per contra, a partir de 40 % el comportament és significativament diferent entre els dos productes.

En resum, el comportament dels dos productes és molt similar en presència d'alcohol fins a concentracions del 20 %. A partir de concentracions més altes (40 %) el producte de referència allibera molt més ràpid, mostrant l'efecte del *dose dumping* temut per les autoritats. Contràriament, la nova formulació presenta una alliberació més lenta. Així doncs, es pot afirmar que el medicament en investigació és millor cas que el Ritalin LA. Cal destacar que el prospecte del medicament contraindica específicament la seva utilització conjuntament amb alcohol. Per tant, la presència d'un 40 % d'alcohol en el medi de dissolució és una condició extrema que no hauria de tenir lloc a la realitat dels pacients que puguin necessitar aquest tipus de tractaments.

6.3.1.5. COMPARACIÓ DE PERFILS A DIFERENTS PH

La Figura 80 exposa els perfils obtinguts a 3 pH diferents (HCl 0,1 M; pH 4,5 i pH 6,8) tant pel producte en investigació com el de referència. Els resultats numèrics es troben detallats a la Taula 167.

Figura 80: Perfils comparatius a diferents pH



Taula 167: Resultats dels perfils comparatius entre els dos productes

Condicions		Temps de mostreig					
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Producte en investigació (40 mg)							
HCl 0,1M	Mitjana del MPH dissolt (%)	49,9	51,0	51,1	51,1	51,2	51,5
	CV (%)	1,1	1,1	1,0	1,0	1,0	1,2
pH 4,5	Mitjana del MPH dissolt (%)	48,7	51,7	51,4	51,7	51,3	51,5
	CV (%)	6,0	1,8	1,9	1,7	1,7	2,1
pH 6,8	Mitjana del MPH dissolt (%)	49,9	100,2	101,7	100,2	98,2	96,4
	CV (%)	1,7	4,2	3,2	2,7	2,9	2,6
Estàn.	Mitjana del MPH dissolt (%)	49,5	50,2	50,2	94,7	101,6	100,9
	CV (%)	0,8	0,9	0,9	3,7	1,1	1,1
Producte de referència (40 mg)							
HCl 0,1M	Mitjana del MPH dissolt (%)	52,0	51,0	49,7	49,6	49,7	50,6
	CV (%)	2,3	3,3	2,2	2,4	2,5	2,7
pH 4,5	Mitjana del MPH dissolt (%)	51,9	52,6	52,5	52,6	52,5	52,4
	CV (%)	2,5	2,8	2,8	2,7	2,8	3,0
pH 6,8	Mitjana del MPH dissolt (%)	51,0	96,8	101,0	99,7	97,9	96,2
	CV (%)	2,3	1,7	1,8	2,1	2,4	2,0
Estàn.	Mitjana del MPH dissolt (%)	50,5	51,9	54,0	102,0	101,7	100,7
	CV (%)	1,4	1,3	0,7	1,1	0,8	0,9

Durant les dues primeres hores en els dos medis àcids (HCl i pH 4,5) els comprimits IR es dissolen alliberant el 50 % de la dosi. La dissolució de la part MR no té lloc en medis àcids degut a la capa entèrica que contenen les dues formulacions. Quan el perfil de dissolució es determina en tampó pH 6,8 la quantitat completa de principi actiu ja està alliberada a les 2 hores de perfil, tant pel producte de referència com pel producte desenvolupat.

A simple vista és evident que no existeixen diferències entre els dos a cap dels pH estudiats. Tot i així, es realitza una ANCOVA per a conèixer la significança estadística real. Els p-valor obtinguts en la comparació per a cada pH són: 0,9404 (HCl 0,1M); 0,9919 (pH 4,5) i 0,9981 (pH 6,8). Com era

d'esperar tots els valors són superiors a 0,25 indicant que els perfils no presenten diferències significatives.

Com a conclusió, es pot afirmar que els dos productes presenten el mateix comportament.

6.3.1.6. CÀLCUL DE LA f_2 DELS PERFILS COMPARATIUS

La Taula 167 mostra les mitjanes de principi actiu dissolt, calculades a partir dels 12 vasos, i els CV corresponents per a cada un dels pH i pel TD estàndard, tant del producte de referència com del producte en investigació.

En els perfils de pH àcid, l'alliberació no supera el 50 % i, per tant, és necessari tenir en compte els 6 punts de mostreig en el càlcul de la f_2 . El valor obtingut pel medi de HCl 0,1 M és de 91, mentre que pel pH 4,5 l'estadístic és 86. En el cas de la condició a pH 6,8 el segon punt de mostreig ja supera el 85 % sent l'últim punt a considerar. No obstant, és obligatori calcular l'estadístic amb un mínim de 3 punts. Consegüentment, es decideix utilitzar els 3 primers temps de mostreig (1, 2 i 3 h), donant un resultat de 71.

Finalment, es determina la f_2 entre els perfils en condicions estàndard d'ambdós productes. Aquesta resulta en 78, considerant els valors fins a la quarta hora. Queda palès, que els factors de similitud per a totes les condicions romanen entre 50 i 100, implicant similitud entre els perfils del producte de referència i el desenvolupat.

6.3.1.7. FABRICACIÓ DEL LOT DE PK

Una vegada es posseeix tota la documentació i estructura GMP necessàries, es pot iniciar la fabricació del producte. S'intenta ajustar al màxim possible la producció de les càpsules l'inici dels estudis. Es comença amb la fabricació dels comprimits IR (lot 703990), els quals s'analitzen i alliberen amb tots els resultats conformes. Seguidament es procedeix a fabricar els comprimit MR (lot 703993) amb una part dels d'alliberació immediata. Igual que anteriorment, tots els anàlisis entren en especificacions així que es continua amb la fabricació manual de les càpsules de 40 mg corresponents (lot 703995). La mitjana obtinguda de la quarta hora del test de dissolució es

troba per sota del límit inferior d'acceptació preliminar. No obstant, a nivell clínic, s'estima que el punt de mostreig important és a la cinquena hora, on ha d'haver-se alliberat més del 80 % de la dosi. Els criteris d'acceptació de la quarta hora de perfil marcats de forma preliminar fins al moment es poden considerar extremadament estrictes.

Conseqüentment, es considera que el producte acabat obtingut és suficientment estable i de perfil acceptable, sense implicar cap risc d'eficàcia i seguretat del producte, com per a utilitzar-lo en els assajos clínics de PK. Així, es modifiquen les especificacions preliminars definides, eliminant el criteri d'acceptació de les 4 hores i s'alliberen les càpsules del lot 703995. Com a mesura de seguretat es decideix realitzar anàlisi addicionals de les mostres enviades al centre clínic de recerca, per a assegurar el perfil del producte durant l'administració (veure l'estabilitat del lot de PK, apartat 6.2.5.7.).

Per finalitzar, es condicionen les càpsules en els pots escollits, s'etiqueten adequadament, s'expedeix el certificat d'anàlisi i s'allibera el producte final per a enviar a l'Hospital de Sant Pau. La Figura 81 mostra els certificats d'anàlisi dels dos productes (investigació i referència) a administrar durant els estudis clínics pilot.

Figura 81: Certificats d'anàlisi del producte acabat i del PR per als estudis de PK

CERTIFICADO DE ANÁLISIS			
Producto: 32999994	METILFENIDATO MR 40 mg CAP.		Lote: 703995
Fecha Fab.: 07-2017	Fecha análisis: 09-2017		PNT: DA/MTD/ACA001
Ensayos	Resultados	Especificaciones	
Aspecto	Conforme/Complies	Cápsulas duras de tapa y cuerpo blancos, conteniendo 4 comprimidos blancos y 4 comprimidos de color ligeramente rosa a rosa	
Identificación	Conforme/Complies	El espectro de la muestra exhibe máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el estándar de Metilfenidato HCl	
Identificación HPLC	Conforme/Complies	El tiempo de retención del pico principal de la muestra corresponde al del estándar de Metilfenidato HCl Máximo a ca. 535 nm (en agua a pH 5)	
Identificación del colorante (Betanin)	Positiva/Positive		
Ensayo de disolución			
1h	50 %	45 - 55%	
2h	50 %	45 - 55%	
3h	50 %	45 - 60%	
5h	97 %	≥ 80%	
Pérdida por desecación	3,7 %	≤ 5,0%	
Uniformidad de dosis unitarias por uniformid	6,1	AV ≤ 15,0	
Producto de degradación			
Ácido Ritalínico HCl	< 0,05 %	≤ 0,50%	
Eritroisómero	< 0,05 %	≤ 0,50%	
Especificado no identificado individual	< LoD	≤ 0,20%	
No especificado individual	< LoD	≤ 0,20%	
Impurezas totales	< 0,05 %	≤ 1,0%	
Valoración	103,1	95,0 - 105,0%	

Certificate of Analysis		BATCH Nº / Nº LOTE:
Certificado de análisis		F0021
RITALIN LA 40 mg CAPSULES		
RITALIN LA 40 mg CÁPSULAS		
DATE OF ANALYSIS / FECHA DE ANÁLISIS: 06/06/2017		
PARAMETERS	RESULTS	ACCEPTANCE CRITERIA
PARÁMETROS	RESULTADOS	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
LOSS ON DRYING PÉRDIDA POR DESECCACIÓN	3.2 %	≤ 5.0 %
ASSAY VALORACIÓN	100.6 %	95.0 – 105.0 %
UDU UNIFORMIDAD DE DOSE POR UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	4.1	AV ≤ 15.0
DISSOLUTION PROFILE PERFIL DE DISOLUCIÓN	52.6 % 51.1 % 53.3 % 102.4 % 102.1 %	1 h – 45.0 - 55.0 % 2 h – 45.0 - 55.0 % 3 h – 45.0 - 60.0 % 4 h ≥ 80.0 % 5 h ≥ 90.0 %
DEGRADATION PRODUCTS	0.13 % < LoD < LoD 0.13 %	Ritalinic acid ≤ 0.50 % Erythro isomer ≤ 0.50 % Specified unidentified ≤ 0.20 % Unspecified ≤ 0.20 % Total ≤ 1.0 %
PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN	0.13 % < LoD < LoD 0.13 %	Ácido ritalínico ≤ 0.50 % Eritroisómero ≤ 0.50 % Especificado no identificado ≤ 0.20 % No identificado ≤ 0.20 % Totales ≤ 1.0 %
COMMENTS / OBSERVACIONES:		
NOTEBOOK / LIBRETA: 001		PAGE / PÁGINA: 43
APPROVED CONFORME	ANALYST / ANALISTA	REVIEWER / REVISOR
NOT-APPROVED NO CONFORME	DATE / FECHA: 28-06-17	DATE / FECHA: 28-06-17

Observaciones:		
Tiempo análisis: ANALISTA CONTROL DE CALIDAD Anna Montegudo L/P: 005/146 Fecha: 27 / 07 / 2017	TÉCNICO CONTROL DE CALIDAD Fecha: 26 / 07 / 2017	DICTAMEN APROBADO/APPROVED

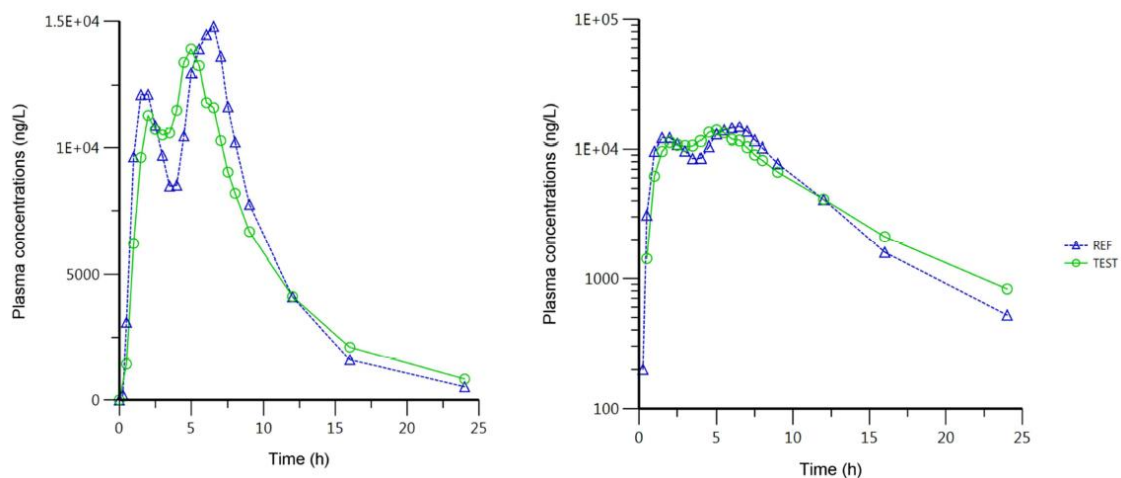
6.3.2. Estudis pilot de bioequivalència

Per l'estudi *fasting* s'avaluen 23 voluntaris sans dels quals 19 compleixen els criteris d'inclusió o exclusió. Aleatòriament 16 dels 19 voluntaris són escollits per a continuar amb l'estudi: 8 homes i 8 dones. Per l'estudi *fed* s'avaluen 22 voluntaris, dels quals 20 compleixen els criteris d'inclusió o exclusió. Aleatòriament 16 dels 20 voluntaris sans són escollits per a participar en l'estudi (7 homes i 9 dones).

6.3.2.1. ESTUDI EN CONDICIONS DE DEJÚ

La fase experimental de l'estudi amb aliments té lloc entre el 16/10/2017 i el 15/11/2017. La Figura 82 representa les corbes plasmàtiques del producte test i del de referència, tant amb els valors lineals com amb la log-lineal transformada.

Figura 82: Corbes plasmàtiques de l'estudi *fasting*



El nombre d'extraccions realitzades és clarament suficient per a descriure les corbes mostrades. Així doncs, durant la fase d'absorció s'obtenen suficients punts anteriors a la C_{max} com per a poder-la estimar de manera fidedigna. A més a més, tots els voluntaris que han completat els dos períodes presenten uns nivells basals per sota del límit de quantificació, indicant que els període de *wash-out* de 7 dies ha estat suficient.

Els perfils obtinguts són els esperats segons la informació coneguda. Més específicament, la formulació de referència presenta una alliberació bimodal,

on els dos punts màxims es troben separats per un interval d'unes 4 hores aproximadament. El primer pic, al voltant de les 2 hores, correspon a fase d'alliberació immediata de la formulació, equivalent a un 50 % de la dosi. El segon (al voltant de les 6 hores), en canvi, és degut a l'alliberació modificada, la qual comença a actuar una vegada el producte arriba a l'intestí.

De les gràfiques es pot extreure el següent:

- El comportament del producte desenvolupat és molt similar al de referència. Tot i així, només en el gràfic ja es poden distingir dues diferències, de les quals se n'haurà d'estudiar la rellevància. Primerament, la formulació test (verd) sembla arribar a concentracions de MPH en plasma més baixes que el producte de referència (blau) durant les primeres dues hores (fase àcida). Aquest comportament podia ser predit, tenint en compte que els anàlisis de valoració comparatius realitzats al laboratori en els dos productes generalment mostraven diferències d'un 2 % a un 4 %, sent sempre el Ritalin LA més elevat que la formulació desenvolupada.
- Els comprimits MR testats alliberen més ràpidament que no pas els *pellets* MR del PR, avançant així el segon màxim, aproximadament 1 hora. Aquests valors resulten totalment inesperats basats en els perfils *in-vitro* obtinguts abans de començar l'estudi de PK. En aquests, el producte desenvolupat és clarament més lent que el PR (Figura 82).

Per a aquesta raó, encara i no saber si estadísticament els dos productes són bioequivalents o no, la primera conclusió que es pot extreure és que el perfil *in-vitro* no mostra amb precisió el comportament *in-vivo*. És necessari replantejar tot el mètode de test de dissolució per a intentar aconseguir una metodologia que ajudi a trobar una bona correlació *in-vivo/in-vitro*.

Per a avaluar pròpiament la bioequivalència entre formulacions, es calculen els paràmetres principals i secundaris, descrits anteriorment, tant per la formulació test com per la de referència. La Taula 168 en mostra els valors mitjans obtinguts de tots els voluntaris.

Taula 168: Resultats mitjans dels paràmetres de l'estudi de PK (*fasting*)

	Referència	Test
	Mitjana aritmètica $\pm \sigma$ [min – max]	Mitjana aritmètica $\pm \sigma$ [min – max]
Paràmetres principals		
$[AUC_0^\infty]$ (ng·h/L)	132.471,42 $\pm$ 75.875,88 [67.914,87 – 383.842,29]	133.469,43 $\pm$ 88.313,91 [65.952,65 – 443.171,98]
AUC_0^{24} (ng·h/L)	129.586,27 $\pm$ 70.997,45 [67.320,80 – 361.286,83]	125.245,43 $\pm$ 64.092,40 [65.418,82 – 335.516,12]
AUC_0^3 (ng·h/L)	26.127,85 $\pm$ 12.693,48 [11.357,25 – 67.219,59]	22.458,51 $\pm$ 8.671,49 [8.446,26 – 39.550,82]
AUC_3^{24} (ng·h/L)	103.458,42 $\pm$ 59.036,56 [49.350,38 – 294.067,24]	102.786,92 $\pm$ 57.618,49 [49.332,65 – 295.965,32]
$C_{\max 0}^{24}$ (ng/L)	17.671,58 $\pm$ 7.026,14 [9.598,92 – 33.935,87]	16.023,52 $\pm$ 4.969,83 [8.747,04 – 23.848,31]
$C_{\max 0}^3$ (ng/L)	13.375,63 $\pm$ 6.030,50 [7.455,95 – 33.935,87]	12.079,34 $\pm$ 4.307,56 [6.760,15 – 21.572,06]
$C_{\max 3}^{24}$ (ng/L)	17.618,12 $\pm$ 6.896,18 [9.585,92 – 33.901,67]	15.956,22 $\pm$ 49.653,74 [8.325,86 – 23.848,31]
Paràmetres secundaris		
$t_{\max 0}^{24}$ (h)	5,66 $\pm$ 1,31 [1,50 – 7,50]	4,97 $\pm$ 1,37 [2,50 – 7,50]
$t_{\max 0}^3$ (h)	1,66 $\pm$ 0,44 [1,00 – 2,50]	2,13 $\pm$ 0,53 [1,50 – 3,00]
$t_{\max 3}^7$ (h)	5,97 $\pm$ 0,69 [5,00 – 7,00]	5,00 $\pm$ 1,20 [3,00 – 7,00]
$t_{\max 7}^{12}$ (h)	7,03 $\pm$ 0,13 [7,00 – 7,50]	7,50 $\pm$ 1,30 [7,00 – 12,00]
$t_{\max 3}^{24}$ (h)	6,00 $\pm$ 0,75 [5,00 – 7,50]	5,03 $\pm$ 1,26 [3,00 – 7,50]
AUC_3^7 (ng·h/L)	47.562,00 $\pm$ 18.125,84 [25.806,69 – 90.840,54]	48.158,25 $\pm$ 16.517,89 [21.584,85 – 73.438,96]
AUC_7^{12} (ng·h/L)	37.799,99 $\pm$ 23.702,29 [14.424,58 – 113.366,81]	32.185,01 $\pm$ 15.644,44 [11.641,34 – 73.717,83]
$C_{\max 3}^7$ (ng/L)	17.593,02 $\pm$ 6.913,35 [9.585,92 – 33.901,67]	15.869,93 $\pm$ 5.030,65 [8.325,86 – 23.848,31]
$C_{\max 7}^{12}$ (ng/L)	13.627,08 $\pm$ 6.685,72 [5.378,98 – 33.080,44]	10.681,31 $\pm$ 4.337,22 [4.396,16 – 19.143,55]
Cl/F (L/h)	360,68 $\pm$ 131,15 [104,21 – 588,97]	366,72 $\pm$ 135,84 [90,26 – 606,50]
Vd/F (L)	1.719,03 $\pm$ 623,69 [753,61 – 2.878,31]	1.806,86 $\pm$ 654,81 [1.135,23 – 3.008,50]
$t_{1/2}$ (h)	3,40 $\pm$ 0,66 [2,32 – 5,01]	3,74 $\pm$ 1,65 [2,22 – 9,75]
MRT (h)	7,24 $\pm$ 1,08 [5,54 – 9,93]	7,83 $\pm$ 2,83 [5,53 – 17,65]

S'aplica un ANOVA sobre els valors individuals amb l'objectiu de conèixer la significança de les possibles diferències degudes als següents factors: formulació, període i seqüència. Els resultats es detallen a la Taula 169.

Taula 169: Resultats estadístics de l'ANOVA segons els factors estudiats (*fasting*)

Paràmetres	p-valor (formulació)	p-valor (període)	p-valor (seqüència)
$[AUC_0^{\infty}]$ (ng·h/L)	0,7707	0,3914	0,9394
AUC_0^{24} (ng·h/L)	0,4477	0,1770	0,8782
AUC_0^3 (ng·h/L)	0,0674	0,0541	0,8020
AUC_3^{24} (ng·h/L)	1,0000	0,5646	0,8749
C_{max0}^{24} (ng/L)	0,1638	0,9635	0,6497
C_{max0}^3 (ng/L)	0,0625	0,0065	0,7453
C_{max3}^{24} (ng/L)	0,1541	1,0000	0,6472

En verd es representen els valors significatius ($p < 0,05$).

Únicament l'efecte període presenta diferències estadísticament significatives en el cas de la C_{max0}^3 . Tot i així, es confirma que l'assaig clínic és coherent amb els resultats publicats i mencionats en el protocol. El temps de vida d'eliminació mitjana ($t_{1/2}$) es troba entre 3,4 i 3,7 hores, confirmat per les dades tècniques publicades. Tenint tota aquesta informació en compte i que tant el disseny de l'estudi com el període de *wash-out* són els adients, es pot considerar que la significança del factor període no té impacte en la validesa dels resultats obtinguts.

Per a saber si es compleixen els criteris establerts per les guies, es calculen els ràtios entre el test i la referència, amb els seus intervals de confiança, i es comparen amb els límits definits (veure Taula 170).

Taula 170: Resultats anàlisi comparatiu de BE (*fasting*)

Paràmetres	T/R ràtio (%)	IC (%)	Límits equivalència (%)
AUC_0^{∞}	98,9	92,9 – 105,4	80 - 125
AUC_0^{24}	97,5	92,1 – 103,2	
AUC_0^3	86,8	76,5 – 98,4	
AUC_3^{24}	100,0	92,3 – 108,3	
C_{max0}^{24}	91,9	83,0 – 101,7	
C_{max0}^3	91,0	83,8 – 98,8	
C_{max3}^{24}	91,5	82,6 – 101,5	

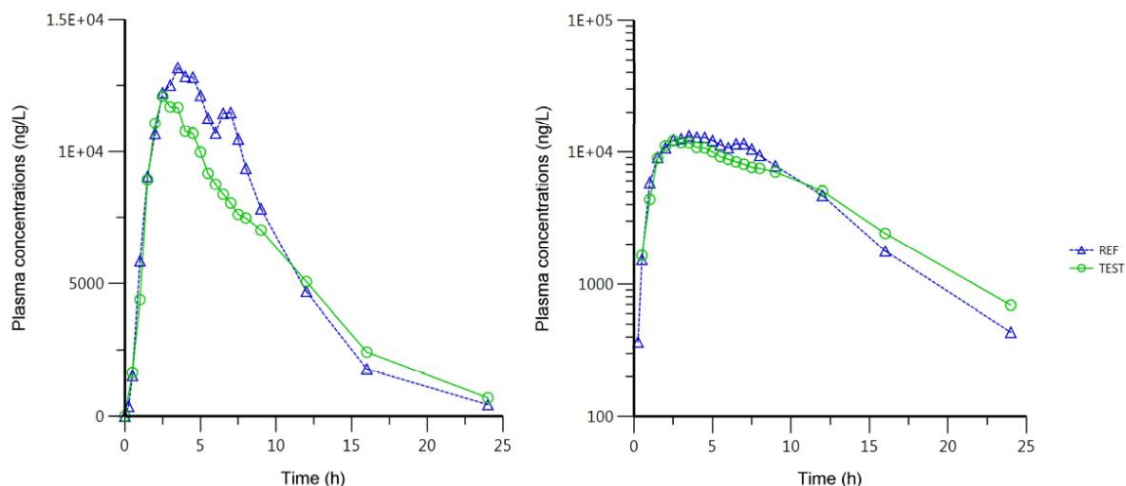
Queda palès que tots els valors de les 3 $C_{\max}$ ($C_{\max 0}^{24}$, $C_{\max 0}^3$ i $C_{\max 3}^{24}$) i 3 de les 4 AUC (AUC_0^{∞} , AUC_0^{24} i AUC_3^{24}) de la formulació test en comparació a la referència estan clarament dins dels límits d'equivalència descrits en les guies (80-125%), complint amb els criteris de bioequivalència. No obstant, l'interval de confiança de la AUC_0^3 de la formulació desenvolupada és infra-bioequivalent en comparació amb el producte de referència (IC inferior de 76,5 %). S'estima que amb un nombre de participants (n) superior, tal com 36 voluntaris (estudis pivotals), aquest paràmetre entraria dins els límits especificats: ràtio de 86,8 amb un IC del 90 % de 80,1 – 94,1.

Finalment, cal destacar que no s'observen esdeveniments adversos (EA) greus durant l'estudi. Després del tractament amb la formulació test, 3 subjectes informen de cefalea moderada i presenten sinus taquicàrdia i palpitations. En el cas del tractament amb el producte de referència, després de la seva administració 2 individus informen de cefalea moderada i un voluntari presenta les transaminases elevades. Addicionalment, un cas de cefalea lleugera s'avalua com a no relacionat amb el tractament. Un total de 9 EA relacionats amb el tractament són informats per sis voluntaris, mentre que un subjecte informa d'un EA no relacionat amb el tractament. L'esdeveniment advers més freqüent és la cefalea. Tots els EAs es solucionen sense seqüeles.

En conclusió, la seguretat i la tolerabilitat d'ambdós tractaments queda demostrada durant l'estudi. No s'ha notificat cap EA greu durant l'estudi. Els dos tractaments són ben tolerats i no presenten diferències entre ells en els perfils de seguretat.

6.3.2.2. ESTUDI AMB ALIMENTS

La fase experimental de l'estudi amb aliments té lloc entre el 16/10/2017 i el 13/12/2017. La Figura 83 representa les corbes plasmàtiques de la formulació test i del medicament de referència, tant amb els valors lineals com amb la seva log-transformada.

Figura 83: Corbes plasmàtiques de l'estudi *fed*

El nombre d'extraccions realitzades és clarament suficient per a descriure correctament les corbes mostrades. Així doncs, durant la fase d'absorció s'obtenen suficients punts anteriors a la C_{max} com per a poder-la estimar de manera fidedigna. A més a més, tots els voluntaris que han completat els dos períodes presenten uns nivells basals per sota del límit de quantificació, indicant que els període de neteja de 7 dies ha estat suficient.

Amb presència d'aliments, els perfils obtinguts són diferents entre la formulació test i la de referència. El Ritalin LA mostra 2 pics màxims, seguint amb una alliberació bimodal, on els dos pics es troben separats per un interval d'unes 3 hores aproximadament. Com es pot observar, el primer pic s'endarrereix una mica degut a la presència d'aliments a l'estómac mentre que el segon pic s'avança, comportant així, que l'interval entre pics sigui menys hores que en condicions de dejú. Addicionalment, sembla que la fase MR comenci a alliberar principi actiu abans de l'esperat. Això explicaria el fet que el màxim absolut del perfil és el primer pic de les 4 hores en lloc de segon, com succeeix en dejú (veure Figura 83).

En la formulació test, es pot distingir un cert ombro a les 7 – 8 hores de perfil, el qual podria correspondre amb el comportament bimodal que s'esperava observar. Per a conèixer més en detall si l'absència del segon màxim és pròpia del comportament *in-vivo* de la formulació o és deguda a la variabilitat inter- i intra-individual, s'estudien les corbes plasmàtiques de cada voluntari

per separat. Aquestes indiquen que el 50 % dels voluntaris presenten 2 pics en el perfil de la formulació test mentre que pel producte de referència és un 69 % dels participants. També es pot concloure que existeixen 7 individus amb perfils equivalents pels dos medicaments administrats. Aquestes dades semblen indicar que el més probable és que la variabilitat de resultats és la causant de les diferències observades. Per a poder-se estudiar correctament la bioequivalència en presència d'aliments s'hauria de recórrer a estudis amb més quantitat de voluntaris.

D'aquestes dades es pot concloure que el perfil *in-vitro* no mostra amb precisió el comportament *in-vivo*, el qual mostra una velocitat d'alliberació del test més alta que el PR. És necessari replantejar tot el mètode de test de dissolució per a intentar aconseguir una metodologia que ajudi a trobar una bona correlació *in-vivo/in-vitro*.

Per a poder avaluar pròpiament la bioequivalència entre formulacions, es calculen els paràmetres principals i secundaris, descrits anteriorment, tant per la formulació test com per la referència. La Taula 171 en mostra els valors mitjans obtinguts de tots els voluntaris.

Taula 171: Resultats dels paràmetres de l'estudi de PK (fed)

	Referència	Test
	Mitjana aritmètica $\pm \sigma$ [min - max]	Mitjana aritmètica $\pm \sigma$ [min - max]
Paràmetres principals		
$[AUC_0^\infty]$ (ng·h/L)	129.840,06 $\pm$ 34.096,85 [83.354,67 – 210.908,17]	126.267,07 $\pm$ 36.204,62 [83.239,50 – 210.704,44]
AUC_0^{24} (ng·h/L)	127.591,95 $\pm$ 33.348,96 [78.752,75 – 205.102,80]	119.446,97 $\pm$ 28.293,18 [80.079,93 – 189.371,94]
AUC_0^4 (ng·h/L)	35.607,34 $\pm$ 9.808,69 [13.493,97 – 48.210,60]	33.415,87 $\pm$ 8.964,82 [20.783,80 – 49.388,29]
AUC_4^{24} (ng·h/L)	91.984,61 $\pm$ 26.687,15 [57.643,12 – 157.220,86]	86.031,10 $\pm$ 23.151,13 [52.506,45 – 142.761,33]
C_{max0}^{24} (ng/L)	15.887,64 $\pm$ 3.911,10 [9.176,61 – 23.207,96]	14.021,71 $\pm$ 3.124,03 [10.348,73 – 19.865,70]
C_{max0}^4 (ng/L)	14.764,23 $\pm$ 3.575,88 [9.176,61 – 23.207,96]	13.852,39 $\pm$ 3.321,05 [9.181,29 – 19.865,70]
C_{max4}^{24} (ng/L)	14.967,51 $\pm$ 3.766,70 [8.456,36 – 21.594,20]	11.561,22 $\pm$ 3.304,29 [6.297,39 – 16.768,20]

	Referència	Test
	Mitjana aritmètica $\pm \sigma$ [min - max]	Mitjana aritmètica $\pm \sigma$ [min - max]
Paràmetres secundaris		
$t_{\max 0}^{24}$ (h)	4,56 $\pm$ 1,83 [1,50 – 7,50]	3,00 $\pm$ 1,03 [1,50 – 5,00]
$t_{\max 0}^4$ (h)	3,09 $\pm$ 0,86 [1,50 – 4,00]	2,87 $\pm$ 0,85 [1,50 – 4,00]
$t_{\max 4}^8$ (h)	5,34 $\pm$ 1,30 [4,00 – 7,50]	4,66 $\pm$ 1,18 [4,00 – 8,00]
$t_{\max 8}^{12}$ (h)	8,37 $\pm$ 1,02 [8,00 – 12,00]	9,25 $\pm$ 1,69 [8,00 – 12,00]
$t_{\max 4}^{24}$ (h)	5,34 $\pm$ 1,30 [4,00 – 7,50]	4,66 $\pm$ 1,18 [4,00 – 8,00]
AUC ₄ ⁸ (ng·h/L)	45.639,65 $\pm$ 13.748,23 [19.944,37 – 72.424,10]	35.825,02 $\pm$ 12.258,79 [17.085,80 – 56.648,64]
AUC ₈ ¹² (ng·h/L)	26.742,82 $\pm$ 9.579,86 [14.781,45 – 49.209,83]	25.039,29 $\pm$ 7.292,31 [16.182,41 – 43.626,34]
C _{max4} ⁸ (ng/L)	14.967,51 $\pm$ 3.766,70 [8.456,36 – 21.594,20]	11.561,22 $\pm$ 3.304,29 [6.297,39 – 16.768,20]
C _{max8} ¹² (ng/L)	9.673,31 $\pm$ 4.014,69 [5.323,36 – 19.747,65]	7.835,97 $\pm$ 2.452,99 [4.546,04 – 13.954,50]
Cl/F (L/h)	327,05 $\pm$ 79,85 [189,66 – 479,88]	338,26 $\pm$ 83,57 [189,84 – 480,54]
Vd/F (L)	1.581,45 $\pm$ 563,84 [979,54 – 3.373,28]	1.962,12 $\pm$ 701,74 [1.193,04 – 4.103,22]
$t_{1/2}$ (h)	3,34 $\pm$ 0,59 [2,65 – 4,87]	4,36 $\pm$ 2,87 [2,89 – 14,98]
MRT (h)	7,66 $\pm$ 1,22 [5,64 – 10,03]	9,08 $\pm$ 3,20 [6,05 – 20,53]

S'aplica un ANOVA sobre els valors individuals amb l'objectiu de conèixer la significança de les possibles diferències degudes als següents factors: formulació, període i seqüència. Els resultats es detallen a la Taula 172.

Taula 172: Resultats estadístics de l'ANOVA segons els factors estudiats (fed)

Paràmetres	p-valor (formulació)	p-valor (període)	p-valor (seqüència)
[AUC ₀ [∞]] (ng·h/L)	0,2377	0,2527	0,1062
AUC ₀ ²⁴ (ng·h/L)	0,0142	0,9107	0,1169
AUC ₀ ⁴ (ng·h/L)	0,4709	0,0395	0,4227
AUC ₄ ²⁴ (ng·h/L)	0,0780	0,0741	0,0858
C _{max0} ²⁴ (ng/L)	0,0350	0,0316	0,1854
C _{max0} ⁴ (ng/L)	0,2751	0,0185	0,1953
C _{max4} ²⁴ (ng/L)	0,0034	0,9419	0,0143

En negreta es representen els valors significatius ($p < 0,05$).

Les diferències significatives observades en l'ANOVA referent als factors període i seqüència no tenen impacte en la validesa dels resultats presentats, ja que el disseny de l'assaig clínic és coherent amb els resultats publicats i mencionats en el protocol. El temps de vida d'eliminació mitjana ($t_{1/2}$) es troba entre 3,4 i 3,7 hores, confirmat per les dades tècniques publicades. Tot i així, les diferències estadísticament significatives relacionades amb el factor de fórmula, probablement són degudes a les diferències observades en els anàlisis de bioequivalència, és a dir, les corbes de concentracions plasmàtiques. A part de l'avaluació visual i dels resultats de l'ANOVA, per a saber si es compleixen els criteris de bioequivalència establerts per la normativa, es calculen el ràtio entre el test i la referència, amb els seus intervals de confiança, i es comparen amb els límits definits (Taula 173).

Taula 173: Resultats anàlisis comparatiu de BE (fed)

Paràmetres	T/R ràtio (%)	IC (%)	Límits equivalència (%)
AUC_0^∞	96,9	92,6 – 101,4	80 - 125
AUC_0^{24}	94,2	90,7 – 97,8	
AUC_0^4	95,0	84,1 – 107,3	
AUC_4^{24}	93,9	88,6 – 99,5	
C_{max0}^{24}	88,9	81,3 – 97,1	
C_{max0}^4	93,9	85,1 – 103,5	
C_{max4}^{24}	76,4	66,8 – 87,5	

Dos dels tres valors de les C_{max} (C_{max0}^{24} i C_{max0}^4) i totes les AUC (AUC_0^∞ , AUC_0^{24} , AUC_0^4 i AUC_4^{24}) de la formulació test en comparació a la referència estan clarament dins els límits d'equivalència (80 - 125 %) descrits en les guies, complint amb els criteris de bioequivalència. No obstant, la C_{max4}^{24} de la formulació desenvolupada (igual que el límit inferior de l'IC) és infra-bioequivalent en comparació amb el producte de referència (76,4 %).

No s'observen esdeveniments adversos (EA) greus durant l'estudi, demostrant que la formulació testada és segura. Després del tractament amb la formulació test, 1 subjecte informa de cefalea moderada. Dos voluntaris informen de dos esdeveniments adversos no relacionats amb el tractament: dismenorrea moderada i dolor en l'extremitat esquerra. En el cas del

tractament amb el PR, després de la seva administració 1 individu informa de cefalea moderada. Un total de 2 EA relacionats amb el tractament són informats per dos voluntaris, els quals es solucionen sense seqüeles. L'esdeveniment advers més freqüent és la cefalea.

Conseqüentment, la seguretat i la tolerabilitat d'ambdós tractaments queden demostrades durant l'estudi. No s'ha notificat cap EA greu durant l'estudi. Els dos tractaments són ben tolerats i no presenten diferències entre ells en els perfils de seguretat.

Com a conclusions finals d'ambdós estudis es pot dir que:

- El producte desenvolupat és bioequivalent al producte de referència en condicions de dejú en referència a tots els paràmetres principals, excepte l'interval de confiança de la AUC_0^3 , el qual és lleugerament infra-bioequivalent.
- La infra-bioequivalència observada, en l'estudi *fasting* és deguda, probablement, al baix nombre de voluntaris de l'estudi de PK. Per aquesta raó, es creu que, en un estudi pivotal amb 36 pacients, la totalitat dels paràmetres i dels seus IC restarien dins els límits de bioequivalència establerts per la normativa.
- El producte desenvolupat no compleix amb els criteris de bioequivalència en l'estudi amb aliments. El paràmetre C_{max4}^{24} resulta infra-bioequivalent respecte el producte de referència, segurament degut a la variació inter- i intra-individual.
- Dels dos estudis se n'extreu que és necessari replantejar el mètode de perfil de dissolució *in-vitro* per a intentar aconseguir una bona correlació *in-vivo/in-vitro* on el test de dissolució predigui el comportament real del medicament en humans.
- Dosis diàries úniques de metilfenidat HCl 40 mg són segures i no revelen cap esdeveniment advers inesperat, tant en l'estudi en dejú com amb aliments.

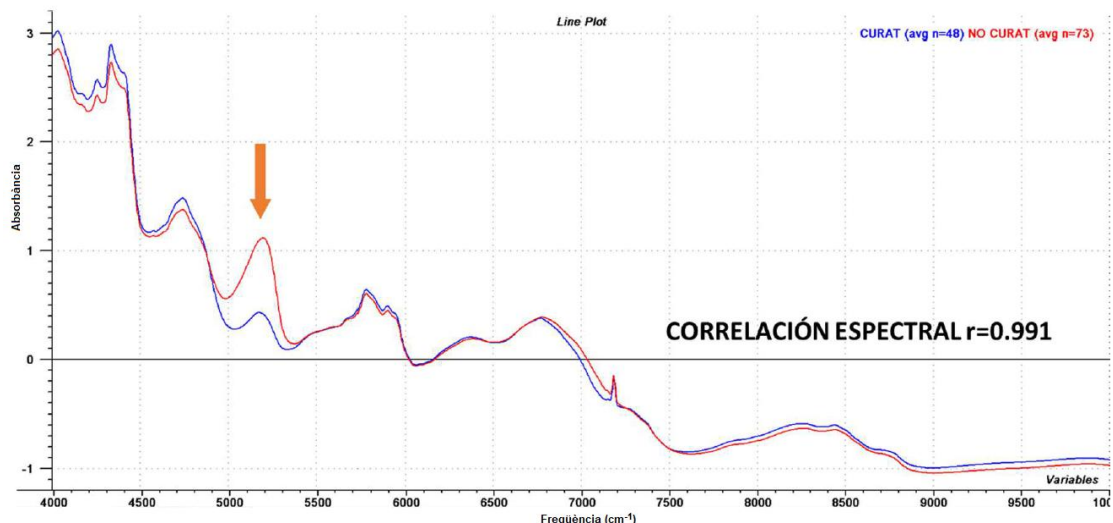
- No existeixen diferències rellevants en els perfils de seguretat entre les formulacions en cap dels dos estudis realitzats.

6.4. Investigació post-PK

6.4.1. Desenvolupament del mètode NIR pel control en procés del recobriment

Es planteja el desenvolupament d'una calibració NIR per a millorar el control del recobriment dels comprimits MR, ja a nivell d'escala industrial i assegurar el punt final en què s'ha d'aturar el bombeig de la suspensió per a obtenir uns comprimits amb el perfil de dissolució desitjat. Primerament es constata que no existeixen espectres atípics. Tot seguit, es calcula la mitjana de tot el bloc de comprimits MR no curats (NIR no curat) i es compara amb la mitjana del bloc de comprimits MR curats (NIR curat). La Figura 84 en mostra el resultat.

Figura 84: Espectres SNV mitjans dels conjunts “NIR no curat” i “NIR curat”

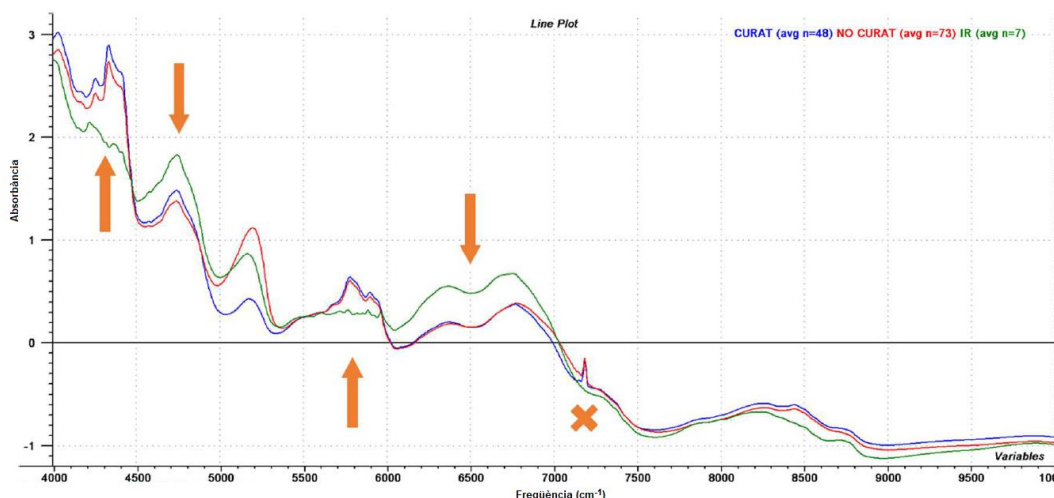


Els canvis observats són molt baixos, com indica l'elevada correlació espectral ($r = 0,991$). La diferència fonamental entre els dos conjunts de perfils es troba a la banda $5196 - 5170 \text{ cm}^{-1}$, corresponent a la combinació dels enllaços de la molècula d'aigua. En aquesta posició s'evidencia una disminució de la intensitat de la banda dels comprimits curats respecte els comprimits no curats, probablement relacionada amb la reducció de la humitat del producte. A la vegada apareix un efecte batocròmic en la posició del pic

màxim, on es redueix la freqüència de 5196 a 5170 cm^{-1} . Així, dita banda és característica del procés de curat i ajuda a distingir els comprimits entre ells.

De la mateixa manera, els dos espectres anteriors es comparen amb l'espectre mitjà dels comprimits IR (conjunt "NIR IR") per a estudiar les diferències d'espectre produïdes per la capa de recobriment MR. La Figura 85 presenta les variacions marcades amb fletxes taronges. Aquestes indiquen la posició i el sentit del canvi d'intensitat dels comprimits IR en front als MR (tant curats com no curats).

Figura 85: Espectres SNV mitjans dels conjunts "NIR no curat" i "NIR curat" versus "NIR IR"



Existeixen canvis importants pràcticament en l'interval espectral complet. La modificació més rellevant, però, és l'aparició de la doble banda a 7184 cm^{-1} en recobrir els comprimits. Per tant, queda associada exclusivament a la capa de recobriment i no pas als components del nucli. Es pot afirmar que les etapes de recobriment i curat provoquen, clarament, canvis espectrals importants en els perfils NIR.

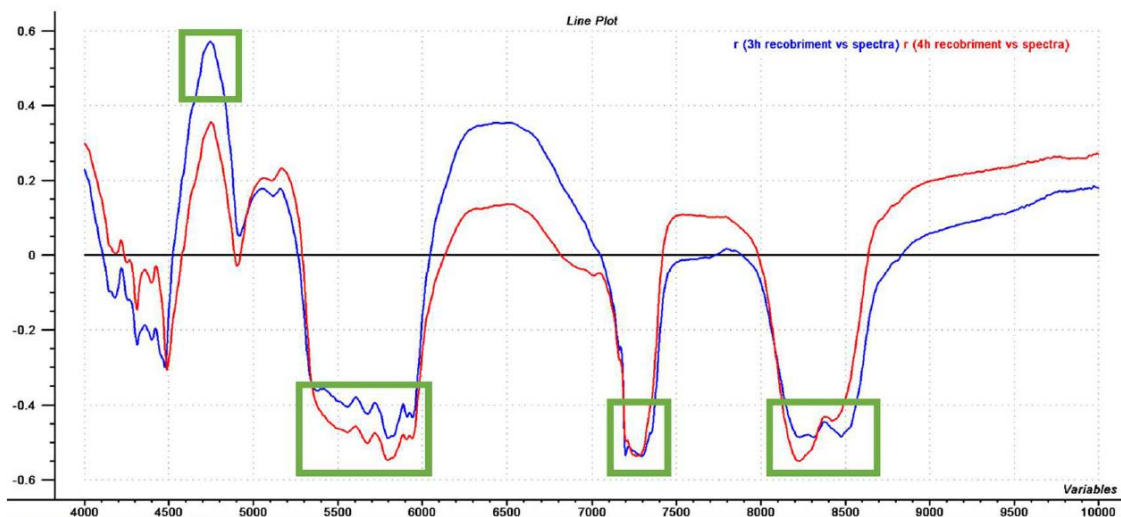
En segon lloc, s'estudien les dades obtingudes dels anàlisis de perfil de dissolució (tercera i quarta hora) per als grups de comprimits MR curats i no curats. Ambdós casos, es demostra que no existeix una distribució homogènia del número de mostres respecte les magnituds de la variable, o dit d'una altra manera, els valors aconseguits són molt heterogenis.

Finalment, s'intenta desenvolupar un model qualitatiu (amb PCA) i quantitatiu (amb regressió de mínims quadrats parcials, PLS) per a predir, durant el control en procés, els resultats de perfil de dissolució a la tercera i quarta hora i així decidir el punt final del recobriment.

Anàlisi per PCA (model qualitatiu)

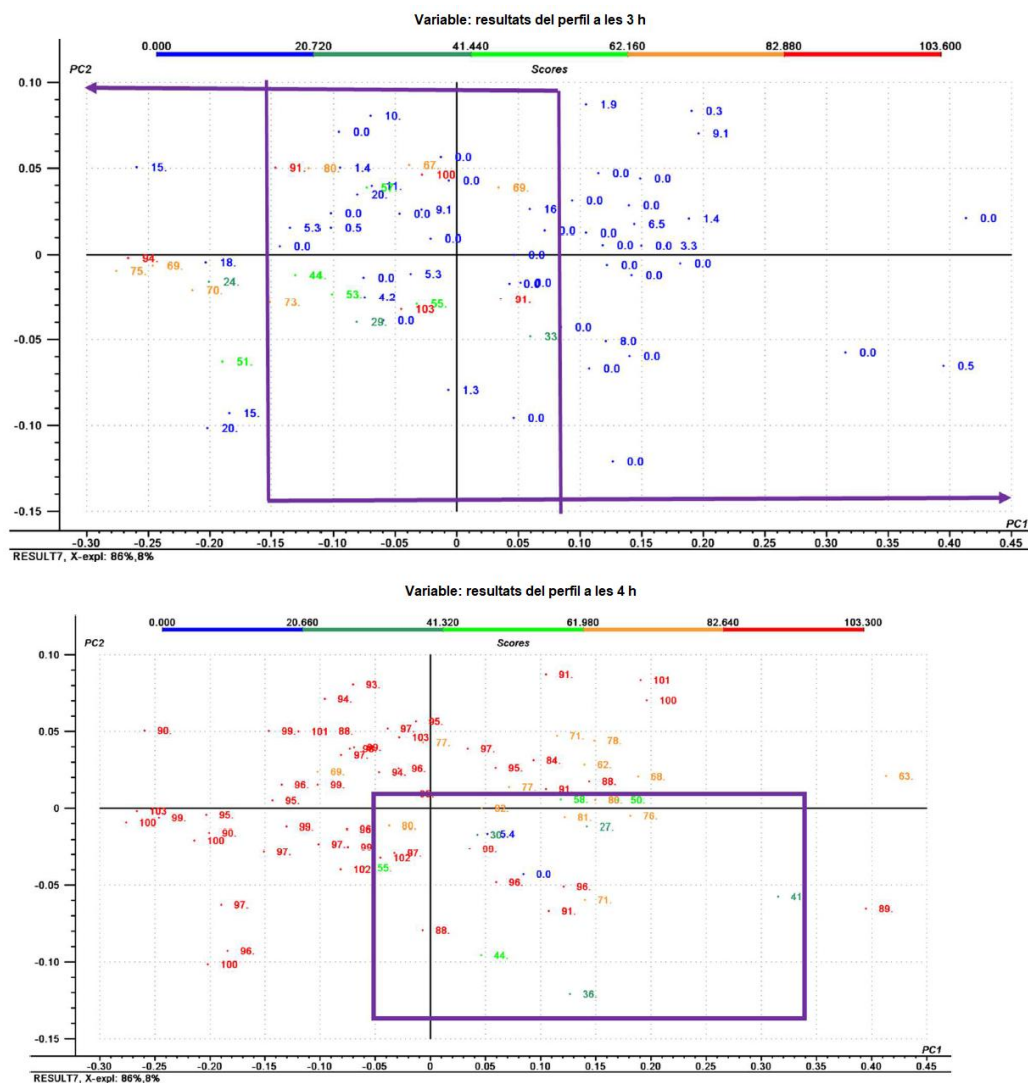
Es du a terme de manera separada pels grups "NIR no curat" i "NIR curat". Per a cada un es selecciona l'interval i processat espectral més adequat per a calcular el grau de correlació existent entre la matriu X i la matriu Y de cada conjunt. La Figura 86 mostra el gràfic de correlació pel conjunt "NIR no curat" tant de la variable 3 hores (en blau) com de la variable 4 hores (en vermell).

Figura 86: Gràfic de correlació en mode SNV del conjunt "NIR no curat"



Els màxims indiquen correlacions positives entre l'espectre i la concentració dissolta de principi actiu, mentre que els mínims representen correlacions negatives. Les àrees marcades en la gràfica recullen els intervals amb major correlació, fent-los bons candidats per a calcular models PCA. L'interval d'entre 8600-8100 cm^{-1} és el que permet obtenir una major i millor interpretació de la distribució dels espectre d'acord amb les variables de 3 i 4 hores. En aquest cas, els PC1+PC2 expliquen el 86+8% de la variància espectral. La Figura 87 mostra els diagrames de scores per a les dues variables estudiades.

Figura 87: PCA de scores del conjunt “NIR no curat”

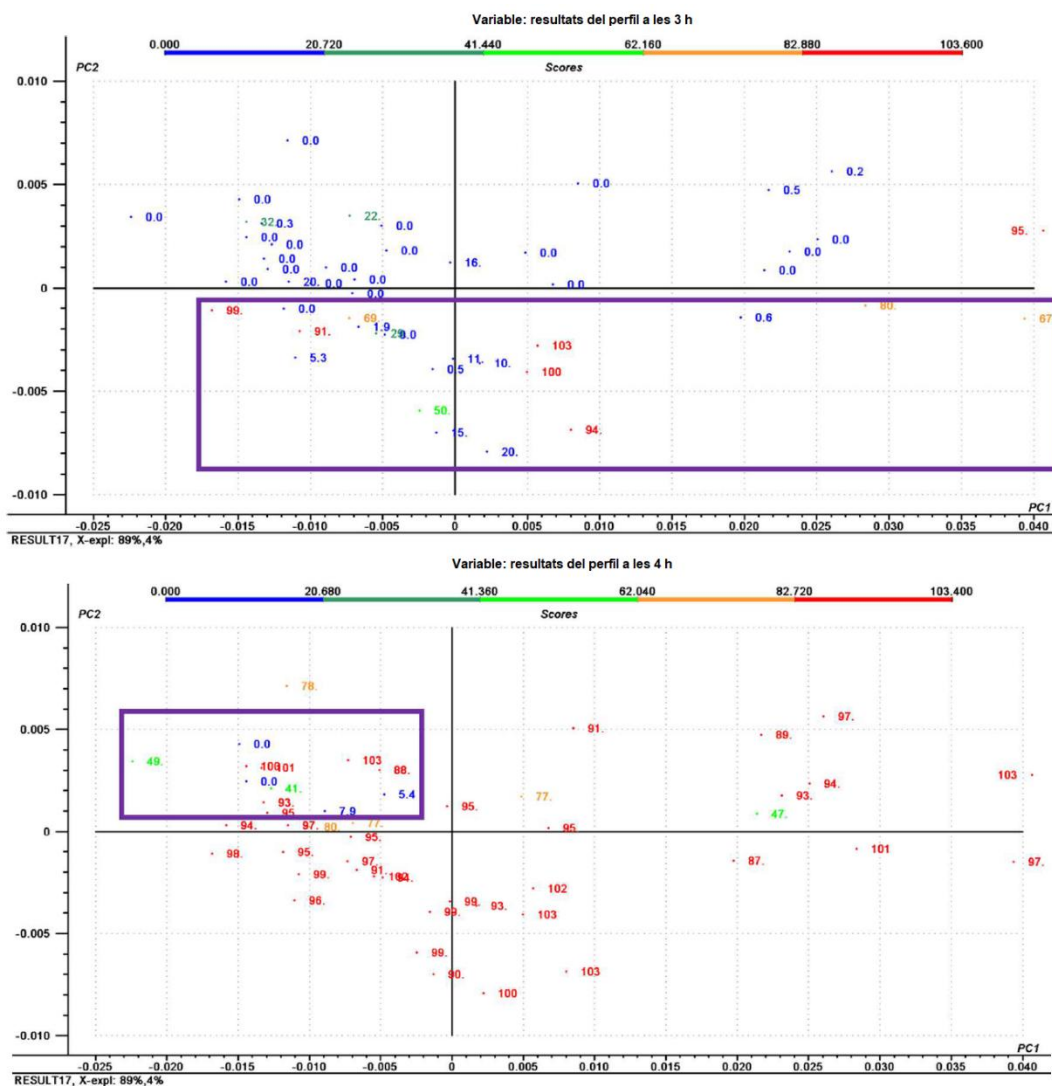


Cada un dels punts del gràfic representa un espectre associat al valor de la concentració del perfil de dissolució (veure l'escala de colors adjunta). Tots els valors es poden separar en dos *clústers*: fora i dins d'especificacions. Idealment es vol que els dos subgrups d'espectres estiguin perfectament separats, sense solapament. Malauradament a nivell experimental s'observa que això no succeeix.

Paral·lelament, s'apliquen els mateixos passos per al grup de “NIR curat”. En aquest cas, degut a la baixa correlació entre els espectres i les variables ($r < 0,5$), es calcula el model PCA amb la primera derivada de Savitzky-Golay amb

17 punts de finestra mòbil i polinomi de tercer ordre. Així, el conjunt PC1+PC2 explica un 89+4 % de la variabilitat espectral. La Figura 88 presenta els diagrames de scores obtinguts per a les dues variables.

Figura 88: PCA de scores del conjunt “NIR curat”



processats, etc. En cap cas s'obtenen models adequats complint les següents característiques: nombre baix de factors PLS, alta correlació entre el valor-Y NIR *versus* la referència i baix error de calibració.

Com a resum, a continuació es detallen les conclusions de l'estudi:

- Existeixen bandes característiques del procés de recobriment i del procés de curat que ajuden a distingir els tres grups de mostres.
- La distribució de les dades és majoritàriament heterogènia per a totes les variables estudiades.
- Els models qualitius PCA revelen un grau mig-baix de distribució de les mostres i, per tant, no s'aconsegueix una classificació de les mostres sense ambigüitat segons si compleixen o no especificacions.
- S'han testat nombroses configuracions per a models quantitatius PLS i cap d'elles ha permès l'obtenció de regressions significatives amb una correcta capacitat predictiva.
- La variabilitat és gran i incontrolada, majoritàriament deguda a paràmetres de procés que impliquen comportaments erràtics del TD.
- La monitorització del procés per NIR sembla viable si es solucionen els problemes de fabricació actuals.

6.4.2. Robustesa del procés de fabricació dels comprimits MR

La Taula 174 mostra els paràmetres enregistrats més importants del procés de recobriment per a totes les fabricacions realitzades. Aquest estudi es du a terme entre els mesos de desembre del 2017 i novembre del 2018. Generalment es tracta de 3 experiments per mes. Tanmateix, en els moments en què la humitat relativa comença a variar, es fabrica més sovint per observar els efectes dels canvis de la HR ambiental.

Taula 174: Paràmetres de procés de la robustesa del procés de recobriment

Número lot	Paràmetres de procés						
	Data	Duració procés	T _{sortida} (°C)	Suspensió usada (g)	Augment de pes (mg)	Pèrdua pes curat (mg)	HR _{sala} (%)*
703990/03	01/12/17	3h58'	32,6	928	6,7	1,5	27,7
703990/04	04/12/17	3h48'	32,3	903	6,6	1,6	16,7
703990/05	05/12/17	4h	32,6	912	7,0	1,2	22,7
16-P-RIT02/03	09/01/18	4h59'	32,9	1088	7,4	0,7	29,8
16-P-RIT02/04	10/01/18	4h57'	33,5	1096	7,3	0,8	28,0
16-P-RIT02/05	12/01/18	4h48'	33,2	1037	7,1	0,8	27,2
16-P-RIT03/02	18/01/18	4h56'	33,7	1047	7,2	0,8	29,1
16-P-RIT06/02	12/02/18	4h49'	33,5	1042	7,4	0,9	40,2
LRSA309/190_02	13/02/18	4h47'	33,4	1039	7,4	0,5	30,2
LRSA309/190_03	14/02/18	4h55'	33,6	1078	7,0	1,1	30,8
16-P-RIT02/11	15/03/18	4h24'	32,5	1009	7,2	1,1	51,0
16-P-RIT05/03	16/03/18	4h21'	31,9	1056	7,0	0,9	38,2
16-P-RIT06/04	19/03/18	4h21'	32,3	1017	7,1	1,0	29,2
16-P-RIT03/10	16/04/18	4h	32,5	939	6,8	1,0	50,1
16-P-RIT03/11	17/04/18	4h21'	32,3	1021	7,3	0,8	52,4
16-P-RIT05/04	18/04/18	4h15'	32,0	1016	7,1	1,1	49,0
16-P-RIT05/05	16/05/18	4h41'	32,4	1093	7,6	0,8	48,4
16-P-RIT05/06	17/05/18	4h39'	32,7	1035	7,2	0,9	53,3
16-P-RIT04/09	18/05/18	4h18'	32,4	1003	7,0	1,1	56,1
16-P-RIT04/10	06/06/18	4h12'	32,8	977	7,2	1,1	76,0
16-P-RIT04/11	08/06/18	4h15'	32,2	1008	6,8	1,2	68,6
18-P-RIT01/01	11/06/18	4h15'	32,4	1010	7,1	1,1	67,5
18-P-RIT01/02	26/06/18	4h32'	32,4	1090	7,2	1,3	72,8
18-P-RIT01/03	27/06/18	4h15'	32,7	994	7,0	0,9	69,8
18-P-RIT01/04	28/06/18	4h18'	32,5	1010	6,9	1,1	79,1
18-P-RIT01/05	11/07/18	4h18'	31,9	1027	6,9	1,3	79,2
18-P-RIT01/06	12/07/18	4h08'	32,6	965	7,0	1,2	69,8
18-P-RIT01/07	16/07/18	4h23'	32,7	1010	6,9	1,6	80,1
18-P-RIT01/08	24/07/18	4h15'	32,3	1012	6,7	1,4	82,1
18-P-RIT01/09	25/07/18	4h05'	32,4	982	6,7	1,4	51,8
18-P-RIT01/10	26/07/18	4h10'	32,5	995	6,8	1,3	63,8
18-P-RIT01/11	28/08/18	4h	32,5	965	6,7	1,8	81,5
18-P-RIT01/12	29/08/18	3h53'	32,5	923	6,7	1,6	76,8
18-P-RIT01/13	30/08/18	3h53'	32,1	957	7,5	0,7	69,8
18-P-RIT01/15	20/09/18	4h10'	32,2	975	6,6	1,5	74,8
18-P-RIT01/16	21/09/18	4h	32,4	948	7,1	0,7	71,6
18-P-RIT01/17	25/09/18	4h05'	32,3	985	6,9	1,4	52,7
18-P-RIT01/18	07/11/18	4h08'	35,5	844	6,3**	1,0	39,6
18-P-RIT01/19	14/11/18	4h20'	33,7	934	7,5	0,7	55,7

* Valor màxim registrat durant el procés de recobriment.

** Per error es va parar l'experiment 1 mg abans de l'objectiu a aconseguir (7,2 mg).

Durant tot l'any el procés és força constant a nivell de paràmetres de procés i no depèn del proveïdor d'API utilitzat. La duració de les fabricacions es troba entre 4 i 5 hores. Pel que fa a la temperatura de sortida, són totes molt semblants entre elles, movent-se majoritàriament entre 32 i 33,5 °C, valors recomanats pels fabricants dels recobriments polimèrics. Tots els experiments aconseguixen comprimits MR amb un guany de pes sec d'entre 6,6 i 7,6 mg, amb l'excepció del lot 18-P-RIT01/18 en el qual, per equivocació, s'atura el recobriment 1 mg abans del pes humit marcat en la guia de fabricació.

D'altra banda, queda reflectit clarament que de juny a setembre les humitats relatives de la sala registrades són majors que durant la resta de mesos. En general, coincideixen les humitats altes amb les majors pèrdues de pes en el curat.

Una vegada analitzades les condicions de procés, la Taula 175 presenta els valors d'alliberació de MPH a la tercera i quarta hora del perfil de dissolució per a cada un dels lots. També s'anomenen els defectes observats més evidents. Per a fer més visual la diferenciació entre els resultats que compleixen els criteris d'acceptació i els que no, es coloren les cel·les seguint la següent llegenda:

- Verd: valors dins dels criteris d'acceptació.
- Groc: valors inusuals que indiquen problemes de qualitat al lot.
- Taronja: valors lleugerament fora d'especificacions, ja sigui per valors individuals o per valors mitjans.
- Vermell: valors molt allunyats dels criteris d'acceptació establerts.

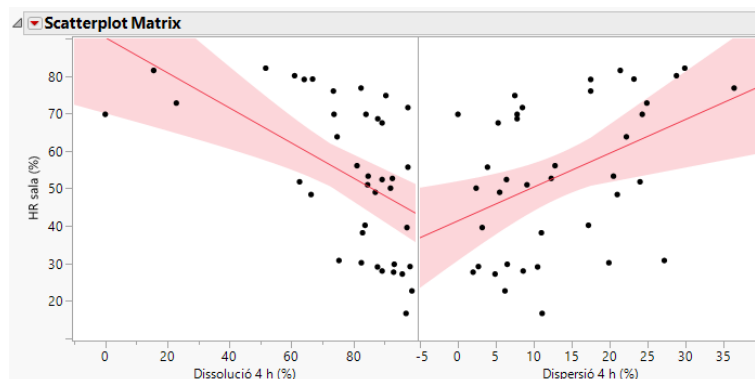
Cal tenir en compte que s'accepten alguns dels resultats que poden semblar no conformes degut a explicacions tècniques relacionades amb el pes de capa o amb valors atípics puntuals.

Taula 175: Resultats del TD de la robustesa del procés de recobriment

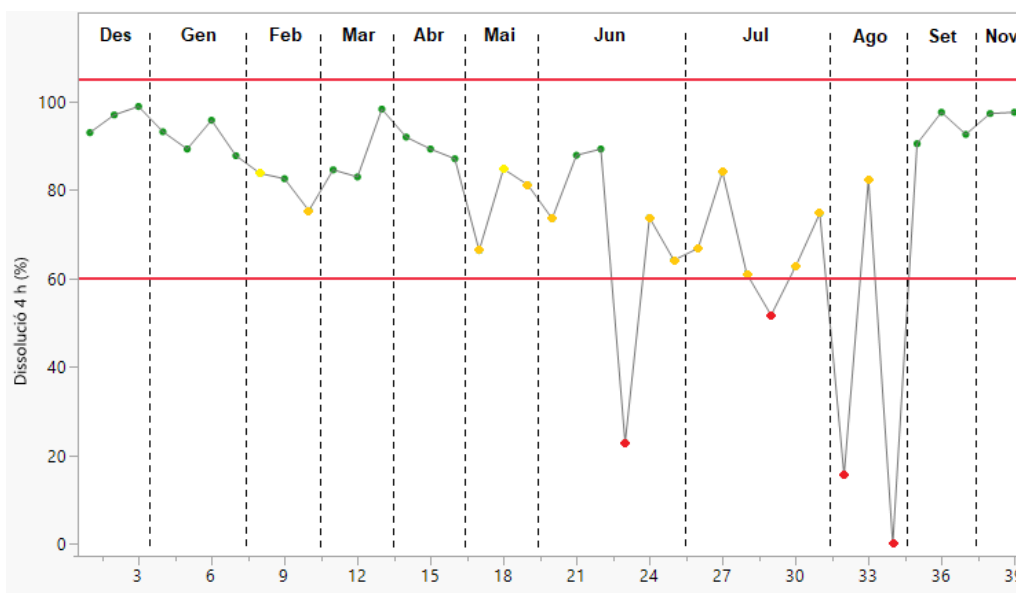
Número lot	MPH dissolt (%) $\pm \sigma$ (%) (min – max) (%)		
	3 h	4 h	Defectes observats
703990/03	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	92,9 $\pm$ 2,0 (91,1 – 95,7)	
703990/04	2,6 $\pm$ 6,9 (0,0 – 18,5)	96,9 $\pm$ 11,1 (74,1 – 105,8)	• Resultat individual de 3 h fora de límits degut a un guany de capa sec lleugerament baix
703990/05	0,8 $\pm$ 2,1 (0,0 – 5,9)	98,8 $\pm$ 6,2 (94,3 – 112,6)	
16-P-RIT02/03	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	93,1 $\pm$ 6,5 (85,1 – 100,1)	
16-P-RIT02/04	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	89,2 $\pm$ 8,6 (70,8 – 95,8)	
16-P-RIT02/05	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	95,7 $\pm$ 4,9 (96,7 – 101,4)	
16-P-RIT03/02	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	87,7 $\pm$ 10,5 (69,1 – 100,0)	
16-P-RIT06/02	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	83,7 $\pm$ 17,2 (56,4 – 101,6)	• Augment de dispersió de resultats a les 4 h • Resultats individuals de la 4 h fora de límits
LRSA309/190_02	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	82,5 $\pm$ 19,9 (54,1 – 98,2)	• Augment de dispersió de resultats a les 4 h degut a un resultat individual fora de límits (<i>outlier</i>)
LRSA309/190_03	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	75,3 $\pm$ 27,2 (25,8 – 103,2)	• Augment de dispersió de resultats a les 4 h • Resultats individuals de la 4 h fora de límits
16-P-RIT02/11	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	84,5 $\pm$ 9,1 (74,1 – 96,5)	
16-P-RIT05/03	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	82,9 $\pm$ 11,0 (69,4 – 97,9)	
16-P-RIT06/04	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	98,2 $\pm$ 2,7 (94,2 – 100,6)	
16-P-RIT03/10	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	91,9 $\pm$ 2,4 (89,3 – 95,5)	
16-P-RIT03/11	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	89,2 $\pm$ 6,4 (79,0 – 95,9)	
16-P-RIT05/04	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	87,0 $\pm$ 5,5 (80,5 – 94,9)	
16-P-RIT05/05	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	66,3 $\pm$ 21,0 (36,3 – 95,5)	• Endarreriment d'alliberació a la 4 h • Augment de dispersió de resultats a les 4 h • Resultats individuals de la 4 h fora de límits
16-P-RIT05/06	1,0 $\pm$ 2,6 (0,0 – 7,0)	84,7 $\pm$ 20,5 (62,8 – 107,8)	• Augment de dispersió de resultats a les 4 h
16-P-RIT04/09	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	81,1 $\pm$ 12,8 (58,5 – 97,3)	• Augment de dispersió de resultats a les 4 h • Resultats individuals de la 4 h fora de límits
16-P-RIT04/10	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	73,5 $\pm$ 17,5 (43,9 – 91,9)	• Augment de dispersió de resultats a les 4 h • Resultats individuals de la 4 h fora de límits
16-P-RIT04/11	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	87,8 $\pm$ 7,8 (71,8 – 97,1)	
18-P-RIT01/01	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	89,2 $\pm$ 5,3 (83,0 – 97,3)	
18-P-RIT01/02	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	22,9 $\pm$ 24,9 (0,0 – 59,4)	• Endarreriment extrem d'alliberació a les 4 h • Augment de dispersió de resultats a les 4 h

Número lot	MPH dissolt (%) $\pm \sigma$ (%) (min – max) (%)		
	3 h	4 h	Defectes observats
18-P-RIT01/03	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	73,7 $\pm$ 7,8 (57,8 – 82,0)	• Resultats individuals de la 4 h fora de límits
18-P-RIT01/04	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	64,1 $\pm$ 17,5 (28,8 – 84,1)	• Endarreriment d'alliberació a la 4 h • Augment de dispersió de resultats a les 4 h • Resultats individuals de la 4 h fora de límits
18-P-RIT01/05	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	66,8 $\pm$ 23,2 (30,8 – 86,4)	• Endarreriment d'alliberació a la 4 h • Augment de dispersió de resultats a les 4 h • Resultats individuals de la 4 h fora de límits
18-P-RIT01/06	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	84,0 $\pm$ 24,3 (29,8 – 97,7)	• Augment de dispersió de resultats a les 4 h • Resultats individuals de la 4 h fora de límits
18-P-RIT01/07	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	61,0 $\pm$ 28,8 (20,3 – 89,9)	• Endarreriment d'alliberació a la 4 h • Augment de dispersió de resultats a les 4 h • Resultats individuals de la 4 h fora de límits
18-P-RIT01/08	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	51,7 $\pm$ 29,9 (7,8 – 91,2)	• Endarreriment rellevant d'alliberació a les 4 h • Augment de dispersió de resultats a les 4 h
18-P-RIT01/09	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	62,6 $\pm$ 24,0 (36,4 – 91,7)	• Endarreriment d'alliberació a la 4 h • Augment de dispersió de resultats a les 4 h • Resultats individuals de la 4 h fora de límits
18-P-RIT01/10	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	74,7 $\pm$ 22,2 (31,4 – 98,5)	• Augment de dispersió de resultats a les 4 h • Resultats individuals de la 4 h fora de límits
18-P-RIT01/11	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	15,6 $\pm$ 21,4 (0,0 – 54,3)	• Endarreriment extrem d'alliberació a les 4 h • Augment de dispersió de resultats a les 4 h
18-P-RIT01/12	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	82,4 $\pm$ 36,4 (0,0 – 99,9)	• Augment de dispersió de resultats a les 4 h • Resultats individuals de la 4 h fora de límits
18-P-RIT01/13	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	• Endarreriment extrem d'alliberació a les 4 h
18-P-RIT01/15	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	90,4 $\pm$ 7,5 (83,0 – 103,0)	
18-P-RIT01/16	13,8 $\pm$ 36,5 (0,0 – 96,6)	97,5 $\pm$ 8,5 (83,5 – 106,4)	• Resultat individual de la 3 h fora de límits degut a un <i>outlier</i>
18-P-RIT01/17	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	92,5 $\pm$ 12,3 (69,0 – 106,2)	
18-P-RIT01/18	12,8 $\pm$ 20,3 (0,0 – 51,8)	97,2 $\pm$ 3,2 (92,7 – 102,1)	• Augment de l'alliberació a la tercera hora degut a l'equivocació de guany de pes sec.
18-P-RIT01/19	0,0 $\pm$ 0,0 (0,0 – 0,0)	97,5 $\pm$ 3,9 (90,5 – 102,6)	

A simple vista es pot veure com els lots amb defectes de perfil de dissolució (colors taronges i vermells) es presenten, bàsicament, entre maig i setembre. Aquest fet coincideix amb l'augment d'humitats observat en èpoques d'estiu. De tota manera, s'analitzen les dades amb el Jump per a veure si es reflecteix la correlació descrita. La Figura 89 representa els gràfics de matrius corresponents a la variable de la HR_{sala} respecte les respostes de: valor de dissolució i dispersió de resultats a les 4 h. Sembla que es corrobora una correlació negativa amb l'alliberació i positiva amb la dispersió de resultats.

Figura 89: Gràfic de matrius entre la HR de sala i els resultats del perfil a les 4 h

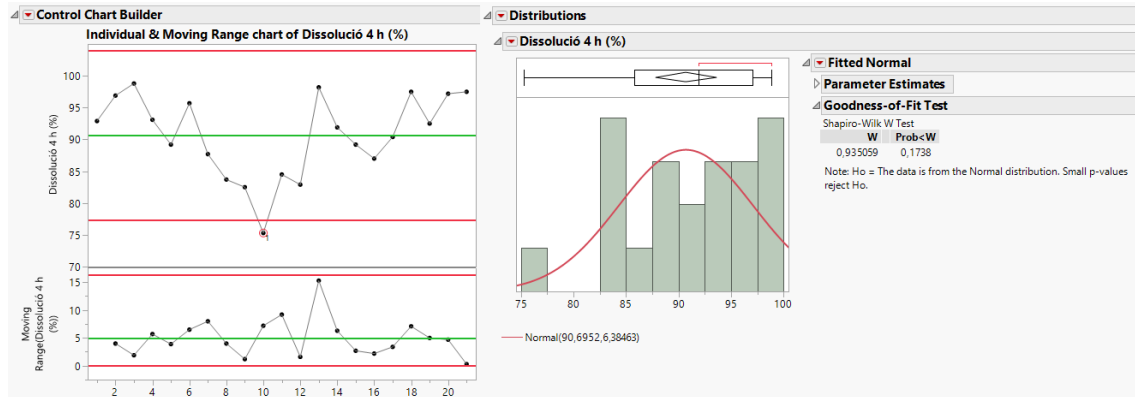
Els valors del TD a la quarta hora es defineix com a CQA més important amb el qual realitzar tot l'estudi posterior de capacitat de procés. En primer lloc, es comprova si el procés està sota control (Figura 90).

Figura 90: Gràfic de control del procés per la 4 h de perfil

Degut a l'obtenció de fora d'especificacions, el perfil de dissolució a la quarta hora no està sota control. No obstant, com indica el gràfic i els coneixements previs del procés, els problemes observats es troben concentrats en èpoques d'estiu degut a una falta de control de la humitat relativa dins les sales de producció. Es creu que la resta de lots són representatius del que seria un recobriment en les condicions adequades. Així doncs, per a tenir una idea de la capacitat del procés per a lots comercials, es tornen a analitzar els resultats sense tenir en compte els valors entre maig i agost (ambdós inclosos).

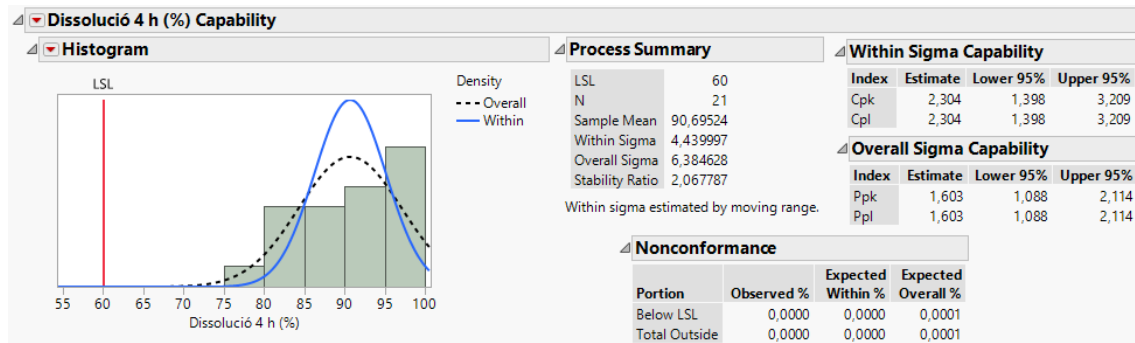
Per a calcular les capacitats d'un procés, aquest ha de ser estable, no presentar tendències, no presentar valors atípics i que els valors de l'atribut de qualitat s'ajustin a una distribució Normal. La Figura 91 mostra els resultats obtinguts sense comptar amb els lots fabricats a l'estiu.

Figura 91: Estudi d'estabilitat, tendències, normalitat i valors atípics del procés de recobriment



Es ratifica que, si es manté la HR de la sala controlada, el procés és estable, no mostra cap tendència, sense valors atípics i que les dades del perfil a la quarta hora segueixen una distribució Normal ($p > 0,05$). Si bé és cert que s'observa un punt fora de control estadístic, aquest es troba per sobre del criteri d'acceptació del 60 % i, per tant, no és preocupant. Es prossegueix amb l'anàlisi de capacitats del procés de recobriment definint únicament un límit inferior d'acceptació, més concretament, que la dissolució a la quarta hora ha de ser superior al 60 % (Figura 92).

Figura 92: Estudi de capacitat del procés de recobriment



Com ja s'intuïa, el procés és capaç tant a curt ($C_{pk} > 1,0$) com a llarg termini ($P_{pk} > 1,0$), amb dades repetitives i allunyades del límit inferior. El risc calculat

és nul tant a curt com a llarg termini. En conclusió, es pot assumir que el procés de recobriment és robust, estable i capaç durant tot l'any utilitzant els dos proveïdors avaluats si s'inverteix en resoldre el control de les humitats dins les sales de producció.

6.4.3. Optimització del perfil de dissolució

Com es detalla en l'apartat de metodologia, els perfils plasmàtics obtinguts de les dues formulacions testades durant els assajos de bioequivalència pilots, no corresponen als comportaments *in-vitro* descrits pel mètode de test de dissolució desenvolupat. Per a corregir aquestes desviacions, es realitza un estudi de les possibles modificacions a aplicar per a simular millor el comportament *in-vivo* observat, on el producte de referència presenta una alliberació més lenta que el producte en investigació.

Les taules 176 i 177 contenen els resultats de perfil de dissolució de tots els experiments, tant pel producte de referència com del producte enviat als estudis de farmacocinètica, respectivament. S'incorporen els valors obtinguts amb el perfil estàndard per a facilitar-ne la seva comparació. Cal mencionar que els paràmetres, tipus de canvi de pH i composició dels medis, només es duen a terme amb la nova formulació i no pas amb el Ritalin LA.

Taula 176: Resultats de les modificacions en el perfil de dissolució (producte de referència)

Condicions experimentals	MPH dissolt (%)					
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Perfil estàndard	52,6	51,1	53,3	102,4	102,1	101,3
Temps de residència del producte en cada medi						
1 h HCl 0,01 M + 5 h pH 6,8	49,5	66,5	99,5	98,3	97,2	96,1
3 h HCl 0,01 M + 3 h pH 6,8	50,9	51,1	51,0	63,3	100,6	*
Gradació de pHs al llarg del test						
2 h HCl 0,01 M + 4 h pH 8,0	52,1	52,9	94,5	80,8	74,3	69,3
2 h pH 5,5 + 4 h pH 6,8	51,1	52,4	54,2	101,8	106,2	104,9
2 h pH 6,0 + 4 h pH 6,8	47,9	48,6	68,1	96,6	96,3	96,0
1 h pH 1,5 + 3 h pH 4,5 + 2 h pH 7,2	51,2	51,2	51,2	51,3	95,8	93,2
1 h HCl 0,01 M + 3 h pH 5,5 + 2 h pH 6,8	50,7	50,7	50,7	50,9	60,9	100,6
1 h HCl 0,01 M + 2 h pH 5,5 + 3 h pH 6,8	50,2	50,3	50,4	51,8	99,0	99,5
1 h HCl 0,01 M + 1 h pH 5,5 + 4 h pH 6,8	49,2	49,2	53,1	99,8	99,2	98,0

* Valor no disponible degut a problemes de mostreig

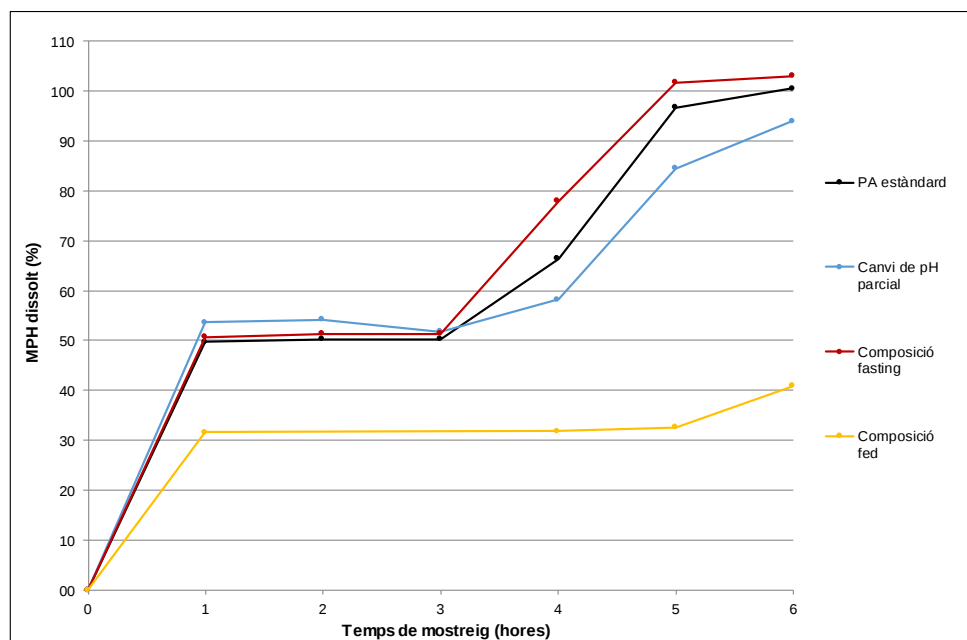
Taula 177: Resultats de les modificacions en el perfil de dissolució (producte desenvolupat)

Condicions experimentals	MPH dissolt (%)					
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Perfil estàndard	49,7	50,3	50,3	66,4	96,7	100,5
Tipus de canvi de pH						
Ajust de pH al mateix vas	53,6	54,2	51,8	58,2	84,5	94,0
Composició dels medis de dissolució						
2 h FASSGF pH 1,6 + 4 h FASSIF-V2 pH 6,5	50,7	51,4	51,4	78,0	101,7	103,1
2 h FeSSGF pH 5,0 + 4 h FeSSIF-V2 pH 5,8	31,6	*	*	31,8	32,6	40,9
Temps de residència del producte en cada medi						
1 h HCl 0,01 M + 5 h pH 6,8	53,7	55,8	104,8	103,5	102,8	101,6
3 h HCl 0,01 M + 3 h pH 6,8	53,5	53,7	53,5	53,5	54,4	82,2
Gradació de pHs al llarg del test						
2 h HCl 0,01 M + 4 h pH 8,0	50,8	52,3	97,9	87,6	76,9	71,1
2 h pH 5,5 + 4 h pH 6,8	50,2	51,9	74,4	101,4	96,5	92,7
2 h pH 6,0 + 4 h pH 6,8	52,1	87,7	104,7	104,3	103,8	103,7
1 h pH 1,5 + 3 h pH 4,5 + 2 h pH 7,2	54,1	54,1	54,1	54,1	79,2	97,5
1 h HCl 0,01 M + 3 h pH 5,5 + 2 h pH 6,8	53,0	53,0	53,0	53,0	53,0	71,9
1 h HCl 0,01 M + 2 h pH 5,5 + 3 h pH 6,8	54,5	54,5	54,5	55,5	86,9	103,2
1 h HCl 0,01 M + 1 h pH 5,5 + 4 h pH 6,8	52,9	52,9	53,5	103,3	104,4	103,4

* Valor no disponible degut a problemes de tractament de mostra

La Figura 93 mostra els perfils després de les modificacions que es realitzen únicament amb el producte desenvolupat.

Figura 93: Perfils de les modificacions amb el producte acabat

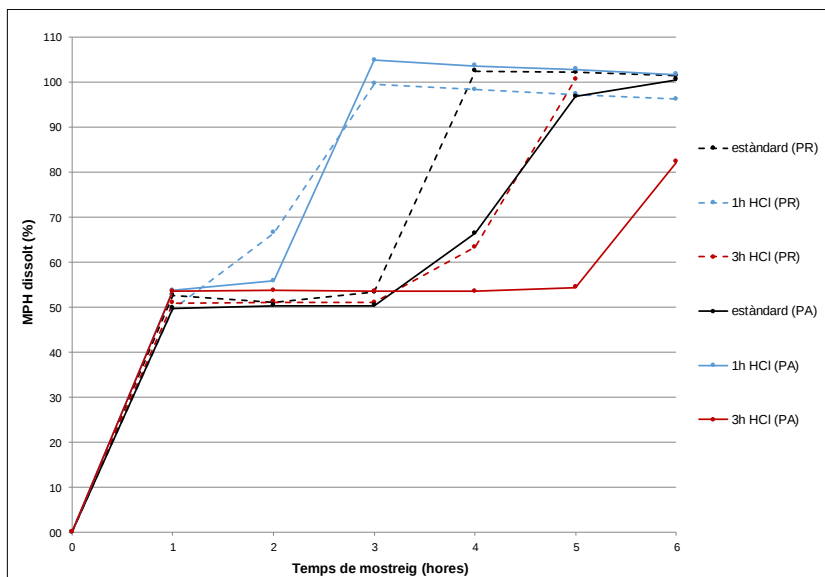


El tipus de canvi de pH impacta molt poc en el perfil obtingut, disminuint lleument la dissolució de les càpsules. De la mateixa manera, canviar la composició del medi per a medis biorelevants que simulen les condicions en dejú d'un estudi *in-vivo*, tampoc impacta en l'alliberació del producte.

D'altra banda, els resultats procedents de la composició biorelevant simulant les condicions *fed* es consideren incoherents i, conseqüentment, invàlids per al seu anàlisi. Durant aquest assaig no és possible filtrar les alíquotes extretes del test de dissolució usant el mètode habitual (filtres de nylon de 0,45 µm). Es testen altres mètodes com la centrifugació, ús de filtres d'altres materials i mides de porus (cel·lulosa 1,2 µm, PTFE 0,45 µm...), filtració al buit, etc. Cap d'aquestes tècniques resulta apropiada per a poder-se punxar al HPLC. Finalment es decideix augmentar la dilució amb HCl 0,01 M per a facilitar-ne el filtrat. Tanmateix, els resultats obtinguts no coincideixen amb el esperats. Segurament seria necessari millorar el mètode per a poder obtenir valors fiables.

La Figura 94 representa els perfils obtinguts en modificar el temps de residència d'ambdós productes en cada medi.

Figura 94: Perfils del PR i PA relatius al canvi de temps de residència



Els resultats són els esperats a nivell teòric: com més temps es manté el producte en medi àcid, més triga a començar l'alliberació del principi actiu.

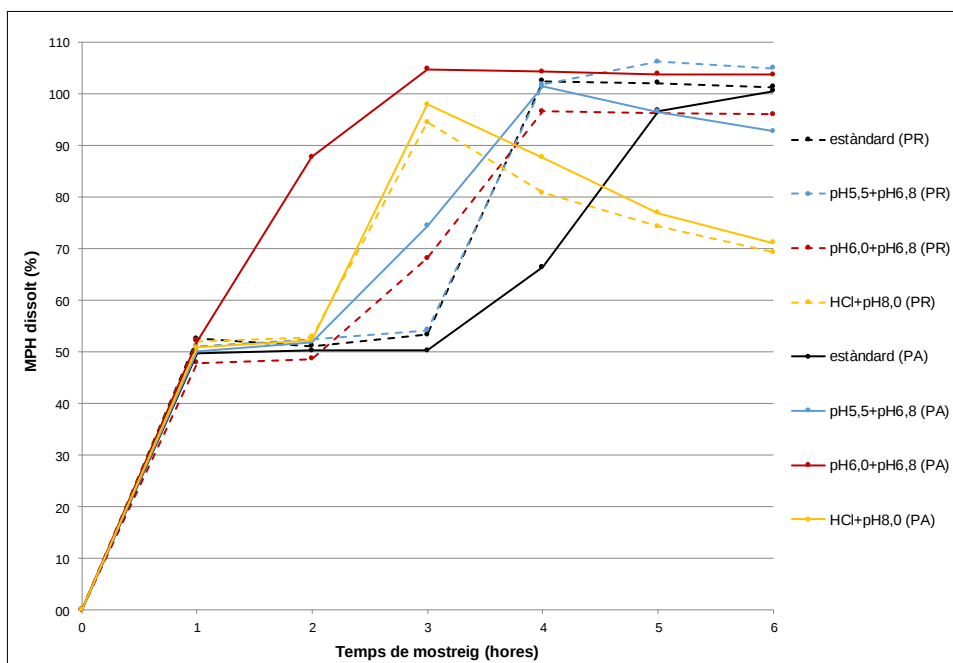
Queda evidenciat que la formulació desenvolupada és molt més sensible a aquests canvis, demostrant variacions molt més pronunciades que no pas el producte de referència. L'única situació on el producte acabat allibera més ràpidament que el PR és mantenint les càpsules solament 1 hora en àcid clorhídric. Tanmateix, no sembla un canvi molt rellevant com per a representar la diferència observada en els estudis *in-vivo*.

Finalment, només resten les modificacions relacionades amb la gradació de pHs al llarg del perfil. Aquests experiments es poden dividir en dos sub-tipus:

- Canvi de pH de l'etapa àcida o tamponada: es segueix la metodologia estàndard (perfil amb 2 etapes) canviant el pH d'una de les dues fases, l'àcida o la tamponada. Es realitzen 3 proves.
- Gradació de pH en 3 etapes: es canvia d'un mètode amb 2 etapes de dos pH diferents a un mètode amb 3 etapes de pH diferents. A la vegada, també es modifica el temps de residència en cada una d'elles. Es realitzen 4 proves.

La Figura 95 mostra els perfils dels experiments on es modifica únicament el pH d'una de les dues etapes.

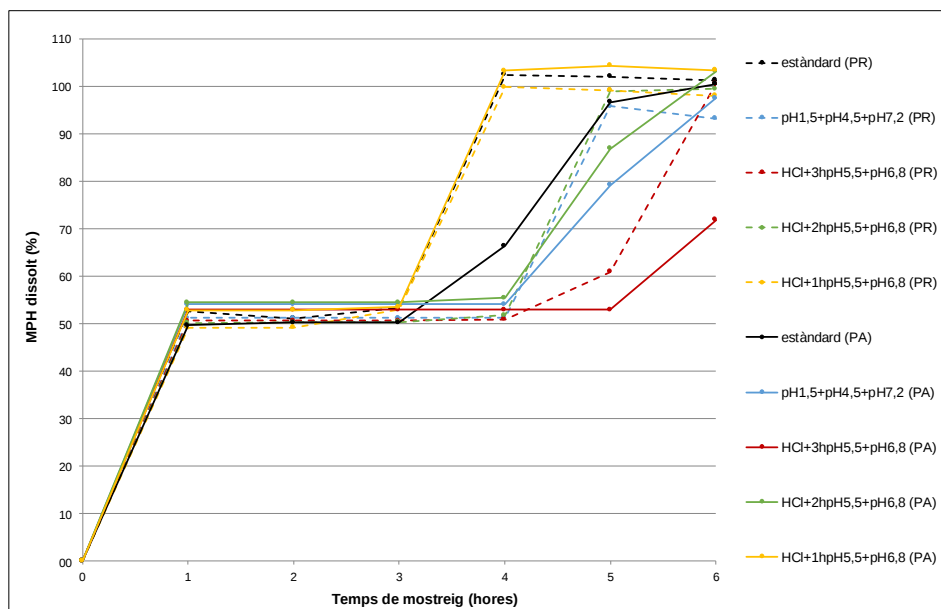
Figura 95: Perfils del PR i PA relatius al canvi de pH de l'etapa àcida o tamponada



L'augment de pH de 6,8 a 8,0 de l'etapa tamponada comporta una anticipació de l'alliberació de la dosi amb una posterior degradació del principi actiu degut a la basicitat del medi. Ambdós productes reaccionen de la mateixa manera al canvi de condicions. En segon lloc, a mesura que s'augmenta el pH de l'etapa àcida, l'alliberació de MPH s'avança. Aquest canvi és molt més pronunciat pel producte desenvolupat que no pel producte de referència. El Ritalin LA només presenta un lleuger augment de dissolució a la tercera hora de perfil quan ha estat exposat a un pH de 6,0 durant les dues primeres hores, però no abans. Pel contrari, la nova formulació ja és més ràpida que el PR en sotmetre's a pH 5,5. La causa està relacionada amb el polímer entèric utilitzat (HPMCAS), el qual comença a dissoldre a partir de pH 5,5, segons especificacions del fabricant. Evidentment, l'alliberació és molt major si es posa en pH 6,6.

Aquestes modificacions podrien explicar el comportament observat en els estudis *in-vivo*, on el perfil del producte acabat resulta 1 hora més ràpid que el del producte de referència. Amb tot, existeix una probabilitat bastant baixa de que, en l'estudi en dejú, les càpsules arribin a l'estómac i entrin en contacte directament amb un medi de pH 5,5 en lloc de pH 1 o 2. Per aquesta raó es creu que una gradació entre 3 pH és el més representatiu. La Figura 96 presenta els perfils obtinguts.

Figura 96: Perfils del PR i PA relatius la gradació de pH en 3 etapes



Els perfils de color blau mostren com, ambdós productes, endarrereixen la seva alliberació quan estan en contacte durant 4 hores amb medis àcids (pH 1,5 i pH 4,5). En cap moment el PA és més ràpid que el PR. En els casos on els productes entren en contacte amb pH 5,5 després d'una hora en medi àcid, la variació de la dissolució de les càpsules depèn proporcionalment del temps de residència en la segona etapa. De nou, cap dels experiments demostra que la formulació desenvolupada sigui més ràpida que el Ritalin LA. El màxim aconseguit és igualar els dos perfils (en groc) en la condició de: 1 h HCl 0,01 M + 1 h pH 5,5 + 4 h pH 6,8. Aquestes condicions són molt semblants a les del mètode estàndard utilitzat fins el moment.

En conclusió, s'observen canvis en els perfils de dissolució en funció de les modificacions aplicades. En alguns casos, fins i tot s'aconsegueix obtenir perfils del producte desenvolupat més ràpids que els del producte de referència. Tot i així, es creu que no són gaire representatives de les condicions reals *in-vivo*. A més a més, les proves amb medis biorelevants no han demostrat evidències del comportament observat en els estudis de PK. Així doncs, cal pensar en la possibilitat que les variacions entre els perfils *in-vivo* i *in-vitro* no siguin degudes a factors químics de les condicions dels medis, sinó al comportament físic del producte dins l'organisme.

DISCUSSIÓ GENERAL

DISCUSSIÓ GENERAL

L'hidroclorur de metilfenidat és un estimulant dèbil del sistema nerviós central utilitzat comunament en el tractament del trastorn del dèficit d'atenció amb hiperactivitat⁽⁵⁻⁸⁾ en nens a partir dels 6 anys, quan altres mesures resulten insuficients⁽¹⁰³⁾. Aquest trastorn es manifesta principalment durant la infància i l'adolescència però pot mantenir-se al llarg de tota la vida del pacient. És un dels desordres psiquiàtrics més comuns i es caracteritza per símptomes com el dèficit d'atenció, la hiperactivitat inapropiada i les conductes impulsives, provocant un reconegut impacte negatiu en el rendiment escolar^(10,12,104).

Generalment afecta entre un 2 i un 7 % de la població infantil, sent més comú en nens que en nenes⁽¹⁴⁾. En estudis recents es xifra una incidència a nivell mundial al voltant d'un 5,5 % en nens i joves d'entre 5 i 17 anys⁽¹⁰⁵⁾. A banda del tractament farmacològic, el programa de tractament del TDAH inclou intervencions psicològiques, educatives i socials focalitzades al pacient, pare i professors⁽⁷⁾. Existeixen diverses guies en les quals es poden trobar recomanacions per un tractament òptim⁽¹⁵⁾.

El MPH pertany al grup farmaco-terapèutic dels psicoestimulants, del tipus amfetamina^(6,7,9). Un dels principals inconvenients que presenta és la curta vida mitjana, que oscil·la entre 2 i 4 hores, comportant la necessitat d'administrar dosis repetides, o bé, utilitzar formes farmacèutiques d'alliberació modificada^(9,11,12). La via d'administració més comú és l'oral i es troba formulat en diverses formes farmacèutiques tant d'alliberació immediata com modificada^(20,21). Les diferents tecnologies usades per a aconseguir l'alliberació modificada del MPH donen lloc a diversos perfils farmacocinètics i, a la vegada, determinen tant l'eficàcia del medicament com la incidència dels efectes secundaris⁽¹⁰⁶⁾. Les formulacions MR del mercat han ampliat la gama

d'opcions terapèutiques disponibles tot facilitant una major flexibilitat i optimització del tractament.

El Rubifen és un dels medicaments propis més antics de Laboratorios Rubió i, actualment, una de les poques opcions terapèutiques assequibles en l'estat espanyol⁽¹⁰³⁾. El Rubifen existeix únicament en forma d'alliberació immediata, sent necessari combinar-lo amb altres medicaments d'alliberació modificada en els casos que es vol evitar l'administració en horari escolar⁽¹⁰⁷⁾. En front aquestes necessitats i al nou panorama mundial, l'empresa propietària del Rubifen i participant en el doctorat industrial amb col·laboració amb la facultat de Farmàcia de la UB, planteja el desenvolupament d'un nou medicament que permeti l'alliberació prolongada del MPH de manera que els pacients només requereixin una única dosi diària.

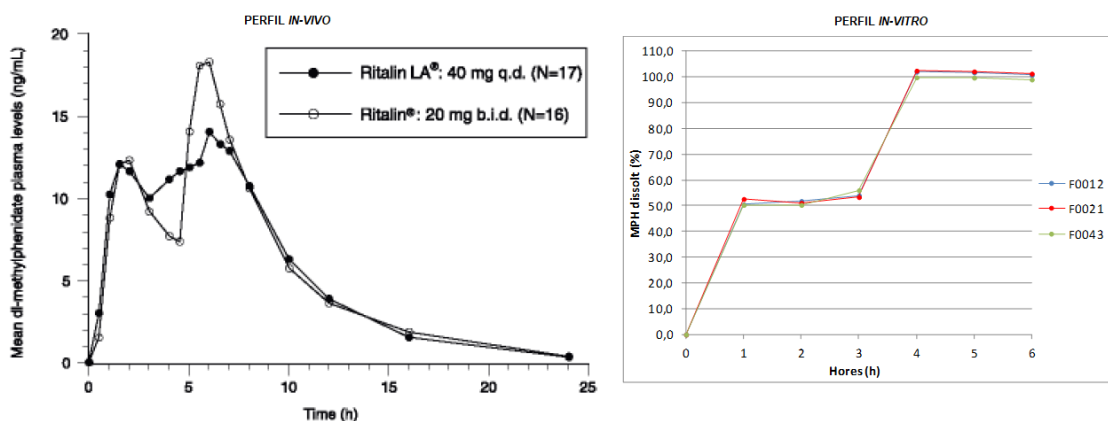
L'objectiu principal de la tesi és el desenvolupament d'una nova forma farmacèutica del metilfenidat hidrocloclorur, basada en micro-comprimits d'alliberació modificada, complint el perfil d'alliberació especificat per l'empresa. El nou medicament es presenta com a genèric del Ritalin LA.

Seguint les indicacions de les guies vigents^(62,63,91) i considerant la necessitat d'allunyar-se de les patents existents⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾ es defineix el perfil de qualitat objectiu del nou producte amb els seus atributs crítics de qualitat. Així doncs, es proposa desenvolupar una càpsula que contingui una mescla 1:1 de comprimits d'alliberació immediata i comprimits d'alliberació modificada. La quantitat de comprimits s'ha de poder modificar fàcilment per a aconseguir fabricar dosis de 10, 20, 30, 40 i 60 mg de MPH. El nou medicament ha de presentar una estabilitat i unes característiques de qualitat similars al producte de referència, demostrant també bioequivalència.

El CQA més important és el perfil de dissolució. Després de la caracterització del Ritalin LA es corrobora *in-vitro* el perfil *in-vivo* bimodal definit en la documentació tècnica corresponent⁽⁹⁾ (Figura 97). El producte de referència allibera el 50 % de la dosi (fracció IR) a la primera hora en medi àcid. La segona meitat de la dosi (fracció MR) s'allibera entre una i dues hores d'estar en contacte amb pH 6,8, corresponent a les 3 - 4 hores d'assaig. La

característica més rellevant de la corba és la no alliberació de principi actiu durant 1 hora a medi tamponat després del canvi de pH. Per a aconseguir aquest tipus d'alliberació la formulació de referència consta d'un 50 % de grànuls de sucre revestits amb el principi actiu i un altre 50 % de grànuls de sucre revestits amb una primera capa d'API i una segona de mescla de polímers entèrics i d'alliberació sostinguda^(9,58,59).

Figura 97: Perfils *in-vivo* i *in-vitro* del producte de referència



A partir d'aquí, la primera fase del projecte consisteix en el desenvolupament de la formulació i processos de fabricació dels comprimits IR i MR i en el desenvolupament dels mètodes analítics.

Es realitza una caracterització físico-química en profunditat del metilfenidat HCl procedent de dos proveïdors (IPCA i Finortex). Es realitzen els assajos descrits per la Farmacopea Europea⁽¹⁾ relacionats amb la qualitat del producte (valoració, substàncies relacionades, cendres sulfúriques, etc.) i d'altres addicionals més relacionats amb les propietats galèniques del compost (volumetria, granulometries, DSC, SEM, difracció de raigs X, etc.). Els dos principis actius mostren valors equivalents i dins d'especificacions en els anàlisis de qualitat segons EP. L'única diferència visible entre ells és la presència d'una impuresa de síntesi (impuresa C) en el producte d'IPCA amb valors inferiors a 0,05 %, mentre que no és detectable en el de Finortex.

Referent a la resta d'anàlisis, els resultats més rellevants s'obtenen de les imatges SEM on s'aprecia la diferent morfologia segons el fabricant. El MPH de Finortex presenta partícules heterogènies mentre que les d'IPCA són

agulles homogènies. Aquests resultats es veuen corroborats amb la difracció de raigs X i les granulometries. En general, els materials dels dos proveïdors es consideren substituïbles, considerant que les lleus dissemblances no impacten ni en el procés de fabricació ni en la formulació.

La formulació dels comprimits IR té com objectiu aconseguir un procés de compressió directe, d'una mescla amb el mínim d'excipients, en comprimits de diàmetre reduït i amb una dosi de 5 mg de MPH en 30 mg de fórmula. S'utilitzen els excipients habituals en aquestes formes farmacèutiques^(108–110) partint del coneixement previ de l'empresa: carboximetil midó de sodi, cel·lulosa microcristal·lina, estearat de magnesi i lactosa anhidre. S'analitzen tant les mescles com els comprimits obtinguts per a decidir la formulació preliminar que serà estudiada i enviada a assajos clínics. Després de diferents proves es descarta l'ús del disgregant, en demostrar que no és necessari per a millorar les propietats de la mescla ni per aconseguir la disgregació del nou producte.

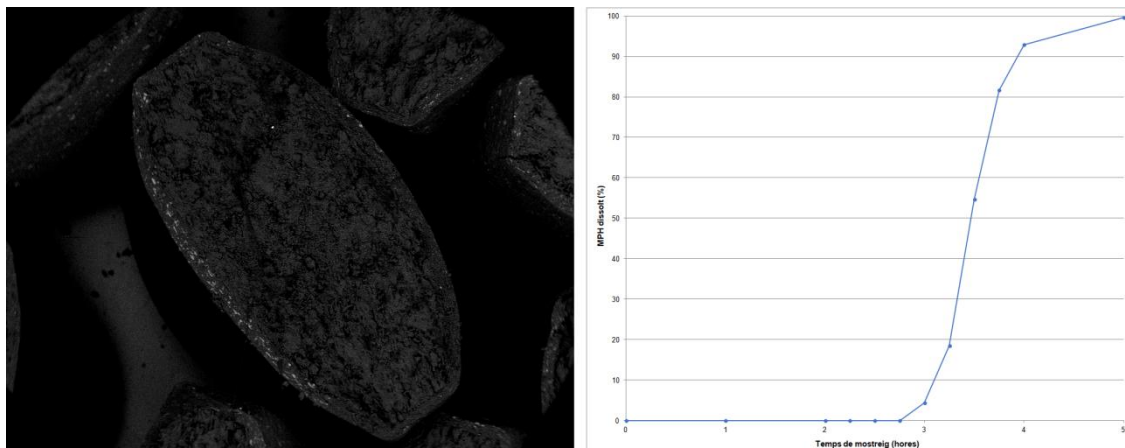
La mescla final presenta unes propietats de flux passables, amb densitats aparents al voltant de 0,5 g/mL, densitats compactades de 0,7 g/mL. A la vegada, s'ha corroborat la bona homogeneïtat de la mescla ($CV < 4\%$). Pel que fa la compressió, s'ha aconseguit fabricar de forma robusta comprimits biconvexos de 4,5 cm de diàmetre i pesos estables ($CV < 2,0\%$) al voltant de 30 mg. Les dureses assolides oscil·len a l'entorn de 24,5 N mentre que les alçades de comprimit es mantenen a 1,8 - 1,9 mm. Totes les friabilitats resulten inferiors a 0,15 % i els temps de disgregació són menors a 6 minuts, fins i tot sense la presència de disgregant. Els atributs de qualitat com la valoració, UD, test de dissolució, productes de degradació i pèrdua per dessecació resten dins dels criteris d'acceptació marcats i basats en les guies existents^(1,4,80).

En conclusió, es defineix una fórmula i un procés de fabricació dels comprimits IR aptes per a seguir amb la introducció dels conceptes QbD^(63,78,79). S'estudien les variables crítiques de formulació i de procés amb un DoE d'optimització, aconseguint definir un espai de treball òptim corroborat per la fabricació i anàlisi de dos lots pilot amb MPH d'ambdós proveïdors.

El desenvolupament dels comprimits MR resulta molt més complex que el producte IR, tant a nivell de procés com de fórmula. És imprescindible que el perfil de dissolució dels comprimits MR desenvolupats compleixi les següents característiques: alliberació nul·la durant 2 hores en medi àcid i 1 hora a pH 6,8 seguit d'una alliberació abrupte (duració màxima d'una hora) de la totalitat de la dosi. Primer s'intenta formular una capa de recobriment independent del pH i en medi aquós. Es testen excipients com: polímers d'alliberació sostinguda amb base de cel·lulosa, sistemes efervescents i súper-desintegrants. Cap d'ells, per si sols, confereix als comprimits la ràpida dissolució que es busca al cap d'una hora en medi tamponat.

Per aquesta raó, és veu necessari combinar un polímer d'alliberació sostinguda amb un polímer entèric, ambdós del tipus cel·lulosa. Com és ben conegut, els recobriments amb cel·luloses en suspensions aquoses generalment requereixen l'ús de plastificants, antiadherents, humectants i un procés de curat addicional⁽³¹⁻³⁴⁾. Després de diferents experiments s'aconsegueix una formulació, amb el perfil de dissolució desitjat, composta de: HPMCAS, etil cel·lulosa, TEC, talc i lauril sulfat de sodi. També se li addiciona un colorant per a poder distingir entre els comprimits IR i MR a l'hora de la fabricació.

Per a optimitzar la fórmula preliminar final, s'estudien 3 de les variables amb més impacte sobre el TD: temps de curat, guany de pes sec del recobriment i proporció entre els dos polímers (HPMCAS i EC). Els resultats d'aquestes proves es representen en les figures 44, 45 i 46. Finalment, es pot fixar un procés de fabricació, una formulació i unes especificacions inicials pel producte intermedi MR viables per l'ús del principi actiu procedent dels dos fabricants. La composició escollida conté 7,2 mg de capa MR, els comprimits han estat curats durant 2 hores a 70 °C i els percentatges de polímer dins la capa són: 37,2 % HPMCAS i 31,5 % d'etil cel·lulosa. La Figura 98 mostra una imatge del SEM de la secció dels comprimits MR i el perfil de dissolució aconseguit.

Figura 98: Secció i perfil de dissolució dels comprimits MR

Per a acabar amb la primera etapa, es desenvolupen els mètodes analítics clau per a l'anàlisi dels productes intermedis i el producte acabat. Aquests són: valoració, uniformitat de dosi, productes de degradació i test de dissolució. Tots ells es basen en les indicacions de les farmacopees^(1,80), guies disponibles^(82,83) i coneixement intern de l'empresa. Els mètodes de valoració, UD i productes de degradació ja s'utilitzen a control de qualitat per productes molt semblants i, per tant, únicament es comprova l'especificitat per les noves formulacions i els pretractaments necessaris per les mostres. Els tres es basen en l'ús del HPLC a les mateixes condicions cromatogràfiques (descrites en la EP per les substàncies relacionades⁽¹⁾) adaptant algun paràmetre.

Així doncs, en la valoració i la UD s'analitzen comprimits enters a una concentració de 0,2 mg/mL i un flux de fase mòbil de 1,8 mL/min. En canvi, als productes de degradació es pesa la pols dels comprimits triturats i es porta a una concentració de 1 mg/mL mentre que el flux de la fase mòbil es baixa a 1,3 mL/min per a obtenir una major resolució entre senyals. Tots els mètodes demostren ser robustos i específics pels productes desenvolupats.

D'altra banda el TD s'ha desenvolupat completament intentant que simulés les condicions del tracte gastrointestinal. Seguint aquesta premissa es fixa un mètode de 6 hores en el qual les dues primeres transcorren en medi àcid (HCl 0,01 M) i les quatre restants a pH 6,8. S'observa que el MPH es degrada a pH 6,8 degut a la hidròlisi del grup èster^(111,112), conseqüentment les alíquotes extretes del test durant l'etapa tamponada es dilueixen amb àcid per a evitar

la degradació extrema del principi actiu mentre s'analitza al HPLC. La degradació produïda dins el medi de dissolució és inevitable però irrellevant, ja que no sobrepassa el 2 %. El sistema cromatogràfic d'adquisició coincideix amb el de la valoració mentre que les concentracions de treball varien de 0,002 a 0,04 mg/mL segons la dosi a analitzar.

La segona fase del projecte es basa en la caracterització i optimització del nou producte abans de la seva administració a humans en els assajos clínics pilot de bioequivalència. Els estudis realitzats durant aquesta fase són: estudi d'estrès, compatibilitat d'excipients, poder discriminatori del test de dissolució i estabilitats.

Estudi d'estrès

L'objectiu és degradar l'API aproximadament entre un 5 i un 20 % per a establir les seves rutes de degradació i els possibles productes de degradació⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾. El principi actiu provinent dels dos fabricants s'avalua en les següents condicions: medi oxidant (H_2O_2 al 30 i al 3 %), medi bàsic (NaOH 0,1 i 0,01 M), medi àcid (HCl 0,1 M), humitat relativa (75 %) i temperatura (50, 70 i 100 °C). Contràriament, el producte acabat i el placebo es posen en contacte amb: medi oxidant (H_2O_2 al 30 i al 3 %), radiació (1200 Lux/h), temperatura (50, 70 i 100 °C) i humitat (75 %). Com es pot observar, en l'API no s'estudia la fotoestabilitat degut al coneixement previ on s'especifica que s'ha de mantenir protegit de la llum^(1,2). De les mostres a cada condició se n'analitza la valoració i els productes de degradació a temps inicial, 24 hores, 48 hores i 7 dies, excepte la fotoestabilitat que únicament s'avaluen a 7 dies.

Els resultats obtinguts mostren que els APIs dels dos fabricants són estables a diferents condicions de temperatura i humitat mentre que degraden, d'igual manera, en medis bàsics, àcids i oxidants. La hidròlisi del MPH en medis bàsics i àcids és ben coneguda^(2,112,113). Després de 7 dies en contacte amb NaOH 0,1 M el principi actiu es degrada totalment, en canvi en NaOH 0,001 M mostra una degradació a àcid ritalínic del 5,5 %. En medi àcid les concentracions d'àcid ritalínic assoleixen un 1,4 % a final de l'estudi.

Referent a la degradació en medis oxidants forts, el producte de degradació majoritari (concentracions d'entre 0,7 i 0,9 %) correspon a l'amida, definida com a impuresa de síntesi^(2,3). Per a confirmar si el senyal que augmenta correspon a la impuresa C o a un producte de degradació desconegut, s'analitzen les mostres estressades per HPLC-masses. D'aquesta forma s'acaba corroborant que l'amida és efectivament una impuresa de síntesi i que en medi oxidant s'obté un producte de degradació desconegut de massa molecular 250 g/mol. Probablement aquest compost correspon al p-hidroximetilfenidat descrit en la bibliografia^(99,100).

El producte acabat mostra la mateixa degradació que l'API en medis oxidants, arribant a concentracions de productes de degradació totals pròximes al 2 %. D'altra banda, condicions d'humitat i temperatura no l'afecten excepte la condició de 100 °C, la qual presenta una lleu degradació (inferior al 1 %). Pel que fa la fotoestabilitat, es demostra que el producte és estable químicament. No obstant, el colorant vermell de la fracció MR desapareix completament després de 7 dies exposat a la radiació. En conclusió, s'ha d'evitar el contacte del PA amb medis oxidants, radiació i temperatures extremes.

Compatibilitat d'excipients

Aquest estudi té la finalitat de conèixer qualsevol interacció química que pugui existir entre els excipients i el principi actiu i que pugui representar un problema de qualitat, eficàcia o seguretat del producte desenvolupat. Es duen a terme dos estudis diferents, seguint les indicacions de la FDA^(62,91) al respecte: mescles binàries a proporció 1:1 i mescles de l'API amb tots els excipients excepte un, a proporcions representatives de la formulació final. Les mescles binàries s'analitzen únicament a temps inicial per a aflorar i magnificar possibles incompatibilitats. Altrament, les proves a proporcions reals es posen en estabilitat a 25°C / 60% HR, 30°C / 65% HR, 30°C / 75% HR i 40°C / 75% HR per a proporcionar informació més representativa. Els paràmetres analitzats són la valoració i els productes de degradació.

Els resultats obtinguts demostren la compatibilitat de tots els excipients escollits amb el MPH. Els valors de valoració es troben entre 95 - 105 % i els

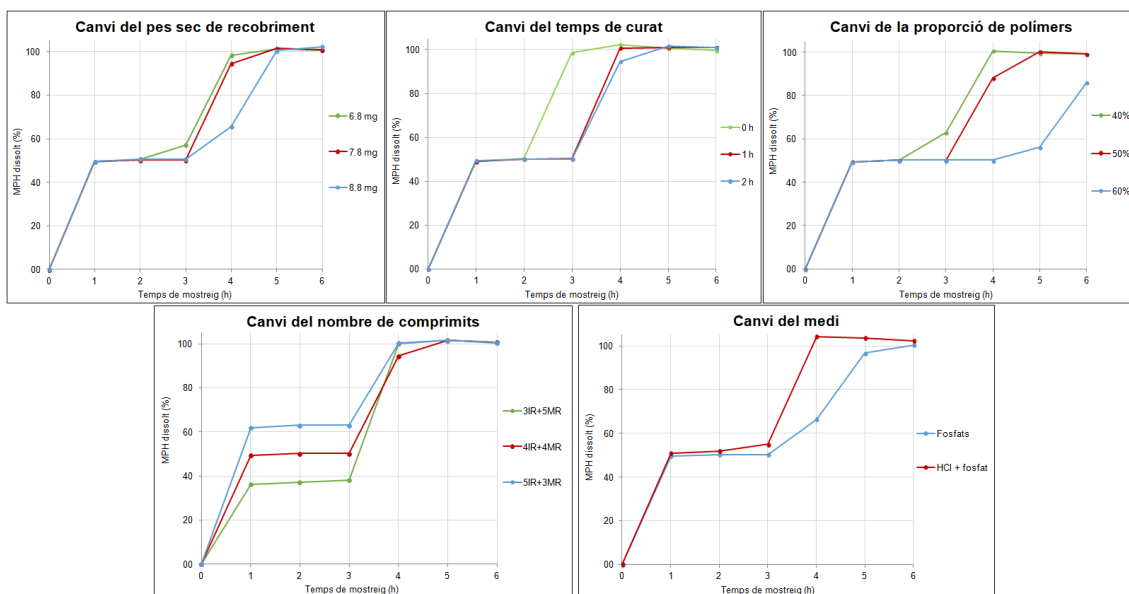
productes de degradació no superen el 1 %. Les lleus diferències observades són menors i, essencialment, degudes a la variabilitat analítica del mètode com a conseqüència de la naturalesa pastora de les mescles.

Poder discriminatori del test de dissolució

La demostració del poder discriminatori del test de dissolució en front a canvis en la formulació, procés de fabricació o condicions del test és obligada per a totes les formes farmacèutiques d'alliberació modificada⁽⁵³⁾. Aquest estudi es realitza en base un anàlisi de riscos de totes les possibles variables, seguint la metodologia proposada per la FDA⁽⁶²⁾. Els paràmetres a avaluar degut al seu alt risc d'impacte són: la velocitat dels cistells, el tipus d'equip (pales o cistells), la composició del medi de dissolució, el nombre de comprimits per càpsula, el pes sec de recobriment MR, el temps de curat dels comprimits MR i la proporció entre polímers en la capa MR.

Tant la velocitat de rotació de l'eix com el tipus d'equip utilitzat no impacten en els resultats del perfil de dissolució. En canvi, el TD demostra ser discriminatori en front a canvis del medi de dissolució, de la formulació i del procés de fabricació (Figura 99).

Figura 99: Perfils de l'estudi de poder discriminatori del TD



Estabilitats

Es duen a terme diferents estudis d'estabilitat, tant preliminars com ICH. En general les condicions de temperatura i humitat usades són 25 °C / 60 % HR, 30 °C / 65 % HR i 40 °C / 75 % HR, tal com indiquen les guies⁽⁸⁵⁾. Els paràmetres avaluats són: aparença, valoració, pèrdua per dessecació, test de dissolució, productes de degradació. També s'estudia l'ús o no de dessecant en el condicionament i el material de les càpsules (gelatina o HPMC).

Els resultats obtinguts en tots els estudis referents a la valoració i a la pèrdua per dessecació mostren estabilitat de 3 anys pel producte desenvolupat, mantenint-se dins dels criteris d'acceptació: 95,0 - 105,0 % i $\leq 5,0$ %, respectivament. No obstant, la pèrdua per dessecació en càpsules de gelatina mostra una clara tendència a l'alça, mentre que el HPMC es manté constant. En alguns casos s'estudia addicionalment la qualitat microbiològica, corroborant que es manté constant a totes les condicions i dins dels límits especificats⁽⁸¹⁾. A la vegada, els producte acabat a la condició de 40 °C no és estable degut a una ràpida disminució de l'alliberació de MPH a la quarta hora de test de dissolució, caient fora d'especificacions (< 80 %). A aquesta condició també s'observa la pèrdua de color rosa dels comprimits MR, tot i no comportar problemes de qualitat, eficiència ni seguretat.

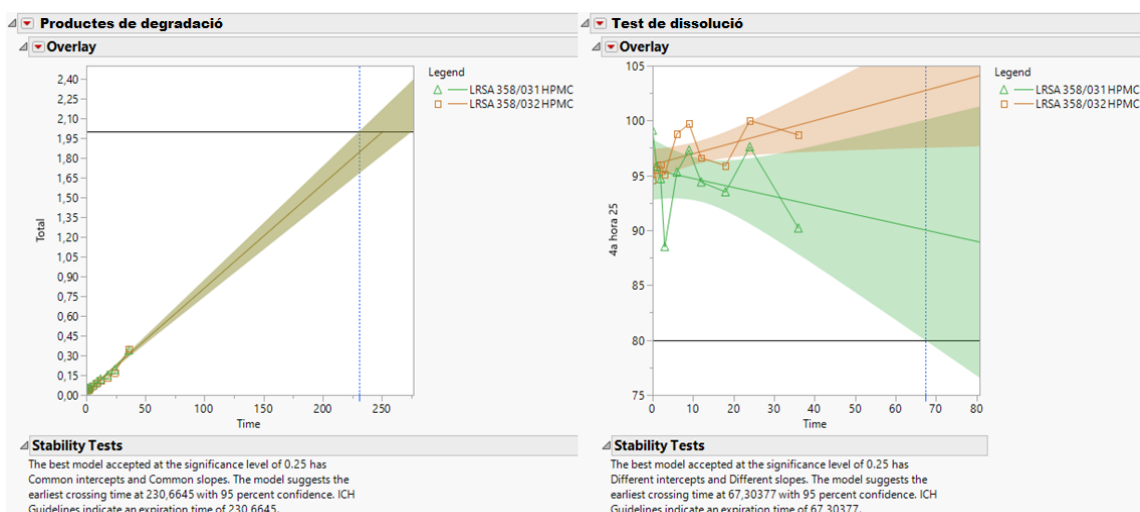
S'observa una tendència d'augment clara de l'àcid ritalínic i l'eritrosòmer, a totes les condicions estudiades, amb i sense dessecant i ambdós materials de càpsula. No obstant, durant 3 anys els valors dels productes de degradació totals no sobrepassen en cap cas el 1,5 %. Els resultats obtinguts són més elevats en càpsules de gelatina que en càpsules de HPMC.

Referent al test de dissolució, les mostres condicionades amb dessecant presenten un augment important de l'alliberació a les 3 hores de test mentre que l'absència de dessecant mostra resultats més estables. D'altra banda, la quarta hora és el paràmetre més crític pel producte desenvolupat. A part de la no estabilitat del producte a 40 °C, igualment s'observa una tendència en la disminució de l'alliberació de metilfenidat a la quarta hora de perfil a la condició de 30 °C. Aquesta baixada és molt més marcada en les càpsules de

gelatina que en les de HPMC, tenint lloc fins a més d'un any abans (18 - 24 mesos en front a 36 mesos).

Amb tot, queda demostrat que el producte més estable és el condicionat sense dessecant, usant càpsules de HPMC, el qual es manté dins d'especificacions durant 2 anys a 25 i 30 °C. Per a acabar amb l'estudi es prediu l'estabilitat possible a demanar a les autoritats (Figura 73). Com a conclusió, s'estableix la caducitat màxima del producte acabat en càpsules de HPMC en 42 mesos per a zona climàtica II amb la inscripció següent: "no conservar per sobre de 30 °C"⁽¹⁰²⁾. En cas de voler comercialitzar el producte a països de zona climàtica IV la caducitat a demanar seria de 24 mesos.

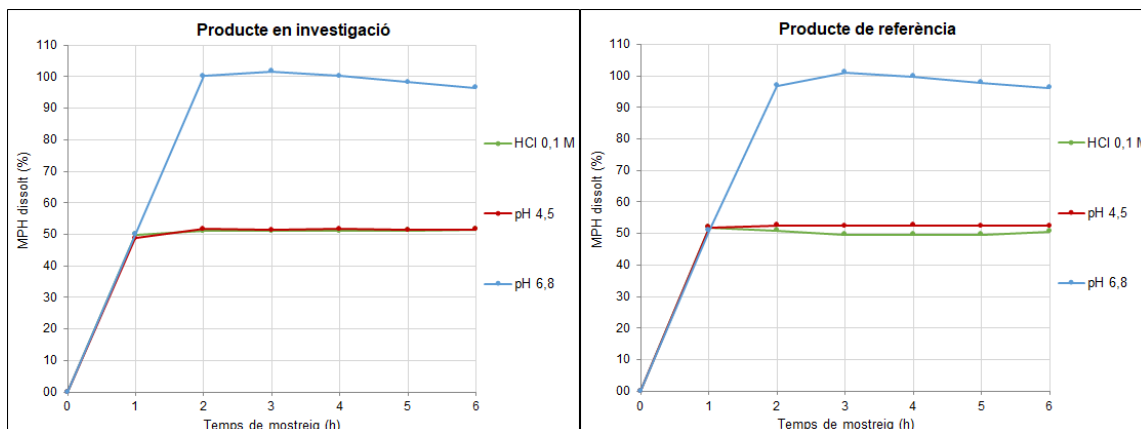
Figura 73: Predicció de la caducitat de les càpsules de HPMC a 25 °C



La tercera fase del projecte tracta dels assajos clínics realitzats en humans. En primer lloc es prepara el dossier a entregar a l'agència per a autoritzar els estudis de farmacocinètica (IMPD) seguint la guia corresponent⁽⁹⁴⁾. Per a completar-lo és necessari comparar, tot calculant la f_2 , els perfils del producte de referència i la formulació desenvolupada realitzats en condicions estàndard i en tres pH diferents⁽⁵²⁻⁵⁴⁾: HCl 0,1 M o pH 1,2; pH 4,5 i pH 6,8. La Figura 80 mostra els perfils obtinguts. El comportament dels dos productes a totes les condicions estudiades és quasi idèntic, tant a simple vista com quan es comparen estadísticament amb una ANCOVA. Encara més, es corrobora la similitud entre corbes amb els valors obtinguts del càlcul de les f_2 en cada pH:

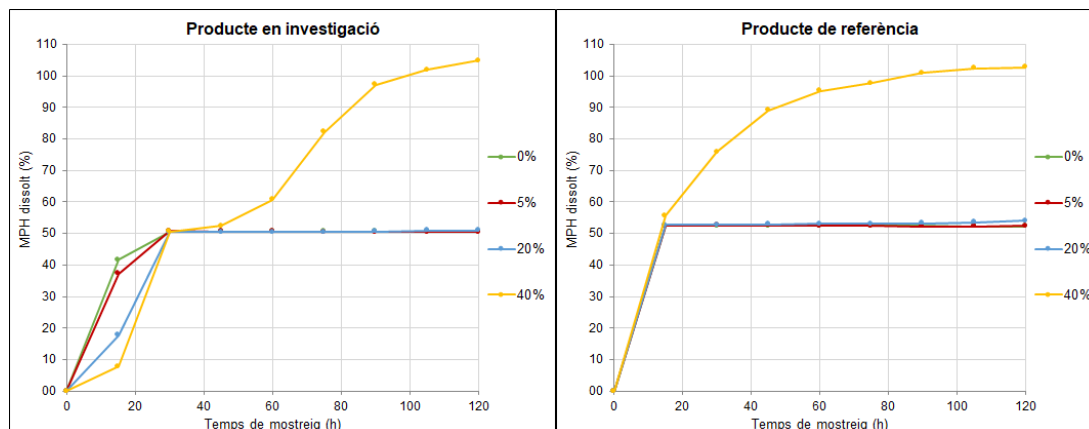
91 pel test amb HCl 0,1 M; 86 pel perfil a pH 4,5; 71 a pH 6,8 i 78 pel mètode estàndard de perfil de dissolució.

Figura 80: Perfils comparatius a diferents pH



Finalment, també és necessari comparar el comportament d'ambdós productes amb la presència d'alcohol en el medi⁽⁵⁴⁾: 0 %, 5 %, 20 % i 40 % en HCl 0,1 N durant dues hores de test. Els valors obtinguts mostren diferències clares entre els dos productes (veure Figura 79). Per una banda, a més concentració d'alcohol, la nova formulació allibera cada vegada menys als 15 minuts, si bé la dissolució del Ritalin LA als 15 minuts no varia. D'altra banda, a concentracions altes (40 %) d'etanol, el producte de referència allibera molt més ràpid que no pas les càpsules desenvolupades. Existeix una diferència de més de mitja hora entre les dues corbes. Aquests resultats demostren que el producte en investigació és millor cas que no pas el PR i un efecte *dose dumping* menys accentuat.

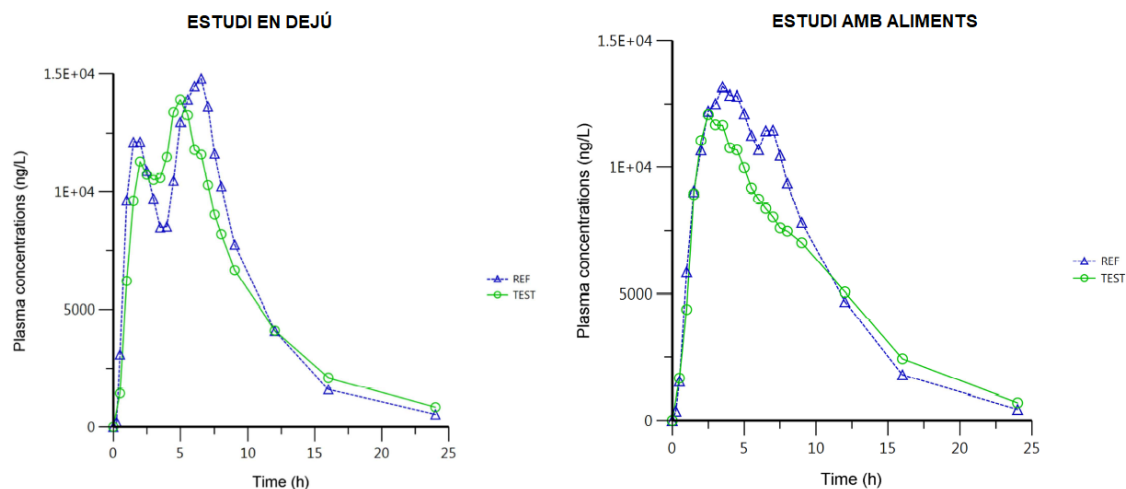
Figura 79: Perfils comparatius en presència d'alcohol



Una vegada s'autoritzen els estudis clínics, es du a terme la producció GMP del lot en investigació que s'enviarà a l'hospital per a administrar als voluntaris, juntament amb el Ritalin LA.

A nivell clínic, es realitzen 2 estudis pilot de farmacocinètica, en dejú (*fasting*) i amb aliments (*fed*), seguint la regulació vigent^(48-52,54). L'objectiu és avaluar la bioequivalència dels dos productes igual que la tolerància i la seguretat del nou medicament. Els estudis tenen lloc en l'Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, amb l'administració d'una dosi única de 40 mg en 16 voluntaris sans. Són estudis aleatoritzats, creuats i mono-cèntrics. La Figura 100 mostra les corbes plasmàtiques obtingudes.

Figura 100: Corbes plasmàtiques estudis de PK (*fasting* i *fed*)



Els resultats són els esperats segons la informació coneguda⁽⁹⁾. El comportament en dejú dels dos productes és molt similar, observant-se dues úniques diferències: concentracions de la fracció IR majors en el producte de referència i avançament d'aproximadament 1 h en l'alliberació de la fracció MR del producte desenvolupat en front al PR. Aquest comportament és inesperat i contradiu els resultats del perfil *in-vitro* aconseguits al laboratori.

Els valors de tots els paràmetres estudiats han de trobar-se entre 80 i 125 % per a considerar els productes bioequivalents⁽⁵²⁾. En el cas de l'estudi en dejú els paràmetres AUC_0^∞ , AUC_0^{24} , AUC_3^{24} , C_{max0}^{24} , C_{max0}^3 i C_{max3}^{24} compleixen els requisits. Ara bé, el límit inferior de l'interval de confiança de la AUC_0^3 resulta

en 76,5 %, indicant una lleu infra-bioequivalència d'aquest paràmetre. No obstant, s'estima que amb un nombre de voluntaris superior (n), tal com 36 (estudis pivotals), aquest paràmetre entraria dins els límits especificats. D'altra banda, no s'observen esdeveniments adversos greus durant l'estudi, concloent que els dos tractaments són ben tolerats i no presenten diferències entre ells en els perfils de seguretat.

Referent a l'estudi amb aliments, es contempla una diferència clara entre les dues corbes plasmàtiques: la falta d'un segon pic d'alliberació en la formulació desenvolupada. Es podria distingir un cert ombro a les 7-8 hores de perfil, el qual podria correspondre amb el comportament bimodal present en el Ritalin LA. Aquestes desigualtats es tradueixen en una infra-bioequivalència del paràmetre $C_{\max 4}^{24}$ (76,4 %) i del límit inferior del seu interval de confiança (66,8 %). La resta de paràmetres (AUC_0^{∞} , AUC_0^{24} , AUC_0^4 , AUC_4^{24} , $C_{\max 0}^{24}$ i $C_{\max 0}^4$) entren dins els límits de 80 - 125 %. Sembla que la raó d'aquesta diferència entre perfils plasmàtics sigui la variabilitat inter- i intra-individual, conseqüentment, s'hauria de recórrer a estudis amb més quantitat de voluntaris. Finalment, tampoc s'observen esdeveniments adversos greus durant l'estudi, concloent que els dos tractaments són ben tolerats i no presenten diferències entre ells en els perfils de seguretat.

D'aquesta forma, ha sigut possible assolir l'objectiu principal d'aquesta tesi, que és desenvolupar una nova forma d'alliberació modificada del metilfenidat hidroclofur segurament bioequivalent al producte de referència en condicions de dejú. En condicions amb aliments s'hauria d'estudiar el comportament a nivell clínic amb més voluntaris. S'ha definit la fórmula, el procés de fabricació i les especificacions tant dels productes intermedis (comprimits d'alliberació immediata i comprimits d'alliberació modificada) com del producte acabat (càpsules d'alliberació modificada de diferents dosis).

La Taula 163 mostra la formulació final dels productes acabats segons la dosi.

Taula 163: Composició de les càpsules MR

Ingredients		Quantitats/càpsula (mg)				
		10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	60 mg
Nombre comprimits IR		1	2	3	4	6
Nombre comprimits MR		1	2	3	4	6
Comprimet IR	Metilfenidat HCl	5,00	10,00	15,00	20,00	30,00
	CMC M212	13,20	26,40	39,60	52,80	79,20
	Lactosa anhidra	11,60	23,20	34,80	46,40	69,60
	Estearat de magnesi	0,20	0,40	0,60	0,80	1,20
Comprimet MR	Metilfenidat HCl	5,00	10,00	15,00	20,00	30,00
	CMC M212	13,20	26,40	39,60	52,80	79,20
	Lactosa anhidra	11,60	23,20	34,80	46,40	69,60
	Estearat de magnesi	0,20	0,40	0,60	0,80	1,20
	HPMCAS	2,67	5,34	8,01	10,68	16,02
	EC dispersió aquosa 30 %	2,28*	4,56	6,84	9,12	13,68
	Trietilcitrat	1,34	2,68	4,02	5,36	8,04
	Talc	0,80	1,60	2,40	3,20	4,80
	Lauril sulfat de sodi	0,07	0,14	0,21	0,28	0,42
	Pols vermella de suc de remolatxa	0,04	0,08	0,12	0,16	0,24
	Talla de la càpsula de HPMC	2	2	2	1	0
	Pes mitjà càpsula HPMC (mg)	62	62	62	75	95
	Pes total de la càpsula (mg)	192,2	196,4	263,6	343,8	498,2

* Pes dels sòlids.

L'última etapa del projecte ha sigut la realització de diferents estudis post-PK, encarats a l'escalat del procés de producció per a una futura comercialització de les càpsules desenvolupades. Algunes de les activitats són necessàries per a un bon desenvolupament farmacèutic i d'altres són conseqüència directa dels resultats obtinguts en els estudis pilot de bioequivalència. De totes elles, els estudis més rellevants són: el desenvolupament del mètode NIR pel control en procés del recobriment, la robustesa del procés de recobriment i l'optimització del perfil de dissolució.

Desenvolupament del mètode NIR com a control en procés del recobriment

Actualment, la tècnica d'infraroig proper és de les més usades en la monitorització de processos a temps real, incorporant la quimiometria i el concepte del PAT^(114,115). La seva major avantatge és l'absència de

pretractament de les mostres⁽¹¹⁶⁾. L'objectiu de l'estudi realitzat és conèixer la viabilitat de la implantació, a nivell de procés de recobriment industrial, d'una calibració NIR que indiqui, de forma fiable, el punt final del recobriment assegurant uns resultats de perfil de dissolució del comprimits dins d'especificacions. Per a aconseguir-ho, s'analitzen varies mostres de comprimits IR i comprimits MR amb diferents pesos de capa de recobriment i diferents condicions de curat.

Després d'un anàlisi qualitatiu i quantitatiu dels espectres obtinguts relacionats amb els resultats de perfil de dissolució de la tercera i quarta hora, es pot afirmar que existeix una alta variabilitat de les dades, deguda a paràmetres de procés incontrolats, la qual impossibilita l'obtenció de regressions significatives amb una correcta capacitat predictiva. No obstant, es confirma l'existència de bandes característiques tant del procés de recobriment com del procés de curat que ajuden a distingir entre els comprimits IR, els comprimits MR no curats i els comprimits MR curats. Entrant més en detall, el procés de recobriment comporta l'aparició en l'espectre NIR d'una doble banda a 7184 cm^{-1} característica de la capa d'alliberació modificada. Addicionalment, el procés de curat implica una disminució important en la intensitat de la banda a $5196 - 5170\text{ cm}^{-1}$, corresponent a la combinació dels enllaços de la molècula d'aigua.

En conclusió, la monitorització del procés per NIR sembla viable si es soluciona la heterogeneïtat de les mostres analitzades.

Robustesa del procés de recobriment

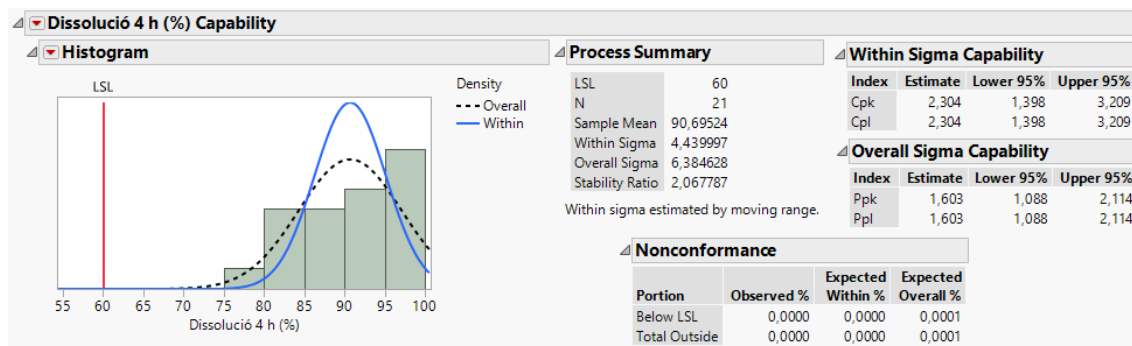
Aquest estudi té com a objectiu estudiar el comportament i la capacitat del procés de fabricació crític del nou producte desenvolupat (recobriment d'alliberació modificada) al llarg de l'any. Per a fer-ho, es fabrica un mínim de 3 lots cada mes durant tot el 2018, mantenint les condicions de procés constants. També s'inclouen diferents lots de matèries primes i APIs procedents dels dos proveïdors homologats per a corroborar-ne l'impacte sobre els CQAs. Els resultats obtinguts dels 39 recobriments duts a terme

s'analitzen amb el programa estadístic Jump per a conèixer l'estabilitat, robustesa i capacitat del procés.

Durant tot l'any, el procés és força constant a nivell de paràmetres de procés, independentment del proveïdor de principi actiu, amb processos de duració entre 4 i 5 hores per a arribar a un augment de pes sec de capa de 7,2 mg aproximadament. A nivell general, es pot comprovar que els lots amb defectes de perfil de dissolució s'obtenen bàsicament en èpoques d'estiu, en les quals la humitat relativa és més elevada. Així doncs, el programa estadístic evidencia que el procés de fabricació no està sota control entre maig i setembre, obtenint resultats de dissolució de la quarta hora inferiors al criteri d'acceptació (80 %). No obstant, sí que és un procés robust la resta de l'any.

Es creu que la resta de lots són representatius del que seria un recobriment en les condicions ambientals controlades i adequades. Per aquesta raó, s'analitzen els 21 experiments restants per a tenir una idea de la capacitat del procés per a lots comercials. Els anàlisis mostren que el procés és estable, sense presentar tendències ni valors atípics i les dades s'ajusten a una distribució Normal ($p > 0,05$). Seguidament, ja es pot calcular la capacitat del procés (Figura 92) definint únicament el límit inferior de la quarta hora del test de dissolució, la qual ha de ser superior a 60 %.

Figura92: Estudi de capacitat del procés de recobriment



El procés és capaç i mostra un risc nul tant a curt ($C_{pk} > 1,0$) com a llarg termini ($P_{pk} > 1,0$). En conclusió, es pot assumir que el procés de recobriment és robust, estable i capaç durant tot l'any utilitzant els dos proveïdors avaluats si es controla la humitat dins les sales de producció.

Optimització del perfil de dissolució

Els resultats dels estudis clínics posen de manifest que el comportament *in-vivo* del producte desenvolupat no es correspon a l'observat fins al moment en el laboratori. En els perfils *in-vitro* el producte desenvolupat presenta una dissolució més lenta que no pas el producte de referència. Per contra, després de l'administració en humans, els perfils plasmàtics del medicament desenvolupat mostren una alliberació més ràpida que el PR. L'objectiu de l'optimització del perfil de dissolució és aconseguir un mètode predictiu amb una bona correlació *in-vivo/in-vitro*.

Els experiments plantejats es centren, bàsicament, en la modificació de la composició dels medis de dissolució o del temps de residència del producte en cada etapa del perfil. Així, s'intenta aproximar les característiques del medi a les possibles condicions del cos humà. Es segueixen tant les indicacions de Farmacopea Europea sobre medis de dissolució⁽⁸²⁾ com bibliografia científica sobre medis biorelevants en condicions *fasting* i *fed*⁽⁹⁶⁾.

L'ús de medis biorelevants en condicions de dejú no impacta en l'alliberació del producte, mentre que en interacció amb aliments els resultats obtinguts no són fiables i no es poden avaluar. Seria necessari millorar el mètode de pretractament de les mostres. De la resta de modificacions realitzades, les úniques que mostren un perfil de dissolució del producte acabat més ràpid que el PR són les condicions on el medicament entra en contacte directament amb pH de 5,5 o superiors. Així es podria explicar el comportament observat en els estudis *in-vivo*, on el perfil del producte acabat resulta 1 hora més ràpid que el del producte de referència. Tanmateix, la probabilitat de que, en l'estudi en dejú, les càpsules arribin a l'estómac i entrin en contacte directament amb un medi de pH 5,5 en lloc de pH 1 o 2, és bastant baixa.

En conclusió, es considera que les variacions observades als assajos clínics entre els perfils *in-vivo* i *in-vitro* no són degudes a factors químics de les condicions dels medis de dissolució sinó al comportament físic del producte dins l'organisme, tenint en compte que el producte de referència conté pellets i el desenvolupat micro-comprimits.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Les conclusions del present estudi són:

1. La investigació realitzada ha permès l'obtenció d'un nou medicament genèric oral d'alliberació modificada de metilfenidat HCl segur, estable, eficaç i de qualitat pel tractament del Trastorn per Dèficit d'Atenció i Hiperactivitat.
2. La caracterització físico-química del producte de referència permet definir l'objectiu del perfil de dissolució a assolir amb la nova formulació.
3. Es proposa una formulació òptima pels comprimits d'alliberació immediata, un procés de fabricació robust de compressió directe i unes especificacions coherents amb els requisits de qualitat vigents.
4. Es proposa una formulació preliminar pels comprimits d'alliberació modificada, un procés de fabricació robust de recobriment i curat i unes especificacions coherents amb els requisits de qualitat vigents.
5. Es proposa una formulació preliminar del producte acabat (càpsules d'alliberació modificada) un procés de fabricació i unes especificacions coherents amb els requisits de qualitat vigents.
6. Es genera una patent europea i internacional referent a la formulació de càpsules MR de MPH constituïdes per una mescla 1:1 de comprimits IR i comprimits MR, on la capa MR està composta per la mescla d'un polímer entèric i un polímer d'alliberació prolongada.
7. Els mètodes analítics de control en procés i control de qualitat (intermedis i producte acabat) han estat desenvolupats de forma adequada i s'ha demostrat la seva validesa.

8. El test de dissolució és discriminatori i adequat pel control dels productes desenvolupats.
9. Es demostra robustesa dels processos de fabricació proposats (compressió i recobriment) a escala pilot.
10. Els principis actius dels dos proveïdors estudiats (IPCA i Finortex) són intercanviables i aptes per a la fabricació del nou medicament, complint amb les especificacions de la Farmacopea Europea.
11. Tots els excipients escollits són químicament compatibles amb el MPH.
12. Es conclou la necessitat d'emmagatzemar els productes intermedis i el producte acabat protegits de la llum i evitant el contacte amb medis oxidants ni temperatures extremes gràcies a l'estudi de les rutes de degradació del principi actiu i del producte acabat en diferents medis,.
13. En medis oxidants es forma un producte de degradació desconegut del principi actiu el qual és caracteritzat per HPLC-masses.
14. El període de caducitat establert a partir dels estudis d'estabilitat ICH duts a terme es de 42 mesos incloent, en el condicionament secundari, la inscripció "no conservar per sobre de 30 °C".
15. Es demostra l'estabilitat dels comprimits d'alliberació immediata a granel durant 6 mesos emmagatzemats en bidons i mantinguts a 25 °C.
16. Els estudis de bioequivalència pilots realitzats en condicions de dejú i en interacció amb aliments mostren infra-equivalència en un dels 7 paràmetre estudiats. Així, l'estudi en condicions *fasting* ha mostrat bioequivalència entre la formulació test i referència per a $C_{\max 0}^{24}$, $C_{\max 0}^3$, $C_{\max 3}^{24}$, AUC_0^{∞} , AUC_0^{24} i AUC_3^{24} , però no per a AUC_0^3 , la qual resulta infra-bioequivalent.
17. En l'estudi *fed* s'observa bioequivalència en tots els paràmetres estudiats excepte la $C_{\max 4}^{24}$, la qual és infra-bioequivalent.

BIBLIOGRAFIA

1. EDQM. *Methylphenidate hydrochloride*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.7. Estrasburg; 2019. p. 3037–9.
2. Laboratorios Rubió. *Drug Master File: Methylphenidate Ph.Eur.* Castellbisbal; 2016.
3. IPCA Laboratories. *Drug Master File: Methylphenidate Ph.Eur.* Kandivli Industrial Estate: IPCA; 2017.
4. ICH expert working group. *ICH Q3B(R2) Impurities in new drug products*. Ginebra: ICH harmonised tripartite guideline; 2006.
5. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. *Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: New model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological Psychiatry. 2005;57(11):1410–5.
6. European Medicines Agency (EMA). *Methylphenidate* [Internet]. Review of safety. 2009 [consultat el 11/01/2018]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methylphenidate>
7. AEMPS (Agencia española del medicamento y productos sanitarios). *Ficha técnica Rubifen*. Madrid: Ministerio de sanidad, política social e igualdad; 2017.
8. Hodgkins P, Shaw M, Coghill D, Hechtman L. *Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/ hyperactivity disorder: Complementary treatment options*. European Child and Adolescent Psychiatry. 2012;21(9):477–92.
9. Novartis. *Ritalin LA prescribing information*. Nova Jersey: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2017.
10. Cortese S, D'Acunto G, Konofal E, Masi G, Vitiello B. *New Formulations of Methylphenidate for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability*. CNS Drugs. Springer International Publishing; 2017;31(2):149–60.
11. Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. *Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate*. Clinical Pharmacokinetics. 1999;37(6):457–70.
12. Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. *Methylphenidate: A review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects*. Human Psychopharmacology. 2004;19(3):151–80.
13. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. *Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies*. BMC Psychiatry. 2013;13(237):1–24.
14. Heal DJ, Pierce david M. *Methylphenidate and its Isomers*. CNS Drugs. 2006;20(9):713–38.
15. Huss M, Duhan P, Gandhi P, Chen C-W, Spannhuth C, Kumar V. *Methylphenidate dose optimization for ADHD treatment: review of safety, efficacy, and clinical necessity*. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2017;13:174–1751.

16. Food and Drug Administration (FDA). *Narcolepsy Summary Report*. Silver Spring; 2014.
17. Spencer RC, Devilbiss DM, Berridge CW. *The cognition-enhancing effects of psychostimulants involve direct action in the prefrontal cortex*. Biological Psychiatry. 2015;77(11):940–50.
18. Ilieva IP, Hook CJ, Farah MJ. *Prescription stimulants, effects on healthy inhibitory control, working memory, and episodic memory: a meta-analysis*. Journal of cognitive neuroscience. 2015;27(6):1069–89.
19. Volz TJ. *Neuropharmacological mechanisms underlying the neuroprotective effects of methylphenidate*. Current Neuropharmacology. 2008;6(4):379–85.
20. RxList. *Drugs A-Z List - M on RxList* [Internet]. 2018 [consultat el 11/10/2018]. Disponible a: https://www.rxlist.com/drugs/alpha_m.htm#MaMh
21. Food and Drug Administration (FDA). *Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Methylphenidate* [Internet]. Orange book. 2018 [consultat el 11/10/2018]. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm
22. Noven Therapeutics. *Daytrana® (methylphenidate)* [Internet]. 2016 [consultat el 11/01/2018]. Disponible a: <http://www.daytrana.com/>
23. Finortex. *Safety Data Sheet Methylphenidate hydrochloride*. Sant Llorenç d'Hortons; 2017.
24. Committee for medical products for human use (CHMP). *EMA/CHMP/EXP/280/96 rev1 Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms*. Londres; 2013.
25. Lee PI, Li J-X. *Evolution of oral controlled release dosage forms*. Dins de: Wen H, Park K, editors. Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice. Primera. Nova Jersey: John Wiley & Sons; 2010. p. 21–31.
26. Kumar S. *A seminar on modified release drug delivery system* [Internet]. Health & Medicine. 2018 [consultat el 11/25/2018]. Disponible a: <https://www.slideshare.net/shiv3118/modified-release-drug-delivery-system>
27. Suñé Negre JM. *Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración* [Internet]. Barcelona; 2002 [consultat el 11/29/2018]. Disponible a: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/sunyenegre.pdf>
28. Deo S. *Modified Release drug delivery systems* [Internet]. ResearchGate. 2017 [consultat el 11/25/2018]. Disponible a: https://www.researchgate.net/publication/317714183_Modified_Release_drug_delivery_systems
29. Nardi A. *Desarrollo de un nuevo medicamento de liberación prolongada de tolcapone*. Facultat de Farmàcia (UB); 2016.
30. Wen H, Park K. *Introduction and overview of oral controlled release formulation design*. Dins de: Wen H, Park K, editors. Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice. Primera. Nova Jersey: John Wiley & Sons; 2010. p. 1–19.

31. Vecchio C. *Coating of pharmaceutical solid-dosage forms*. Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche. Milà: Universitat de Milà; 2011. p. 131.
32. Felton LA, Porter SC. *An update on pharmaceutical film coating for drug delivery*. Expert Opinion on Drug Delivery. 2013;10(4):421–35.
33. Ozioko C. *Tablet Coating Process: Film Coating* [Internet]. www.Pharmapproach.com. 2019 [consultat el 04/11/2019]. Disponible a: <https://www.pharmapproach.com/tablet-coating-process-film-coating-2/>
34. Baer H, Weisbrod W, Petereit H, Skalsky B. *Improved Curing of EUDRAGIT RL / RS 30 D Film Coatings by Controlled In-Process Curing in the Fluid Bed*. Darmstadt: Evonik Röhm GmbH; 2009.
35. EDQM. *Dissolution test for oral dosage forms*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.7. Estrasburg; 2019. p. 302–9.
36. AEMPS (Agencia española del medicamento y productos sanitarios). *Posición de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios respecto a las garantías de los medicamentos genéricos*. Madrid: AEMPS; 2012.
37. Jefatura del estado. *Ley 29 / 2006 , de 26 de julio , de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*. BOE-A-2006-13554 Espanya: BOE; 2006 p. 1–93.
38. European Medicines Agency (EMA). *Generic and hybrid medicines* [Internet]. 2018 [consultat el 11/04/2018]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/generic-hybrid-medicines>
39. European parliament, Council of the european union. *Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use*. Brusselles; 2001.
40. Food and Drug Administration (FDA). *Generic Drugs - Generic Drug Facts* [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research; 2018 [consultat el 11/04/2018]. Disponible a: <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/GenericDrugs/ucm167991.htm>
41. European Medicines Agency (EMA). *EMA/393905/2006 Rev.2 Questions and answers on generic medicines*. Londres; 2012.
42. Asociación española de medicamentos genéricos. *Definiciones sobre medicamentos genéricos* [Internet]. [consultat el 11/04/2018]. Disponible a: <https://www.aeseg.es/es/definiciones-medicamentos-genericos>
43. Jefatura del Estado. *Real decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud*. Espanya: BOE; 2010.
44. Ministerio de sanidad y consumo, Rey Juan Carlos. *Real decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente*. Espanya: BOE; 2007.

45. Health and Food Safety directorate-general. *EudraLex Volume 2A Procedures for marketing authorisation Chapter 1 Marketing authorisation*. Brusseles; 2018.
46. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Bercu, Lisa. *Good ANDA Submission Practices Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE*. 2018.
47. European Parliament, Council of the European Union. *Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of*. Directive 2001/20/EC Brusseles; 2001.
48. European Parliament, Council of the European Union. *Regulation (EU) No 536/2014 of the european parliament and of the council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC*. Brusseles; 2014.
49. Committee for medical products for human use (CHMP). *EMA/CHMP/ICH/135/1995 Guideline on Good Clinical Practice E6(R2)*. Londres; 2016.
50. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Rey Felipe. *Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos*. Espanya: BOE 307; 2015.
51. World Medical Association (WMA). *WMA DECLARATION OF HELSINKI – Ethical principles for medical research involving human subjects*. Helsinki; 2013.
52. Committee for medical products for human use (CHMP). *CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 Corr Guideline on the investigation of bioequivalence*. Londres; 2010.
53. Committee for medical products for human use (CHMP). *EMA/CHMP/QWP/428693/2013 Guideline on quality of oral modified release products*. Londres; 2014.
54. Food and Drug Administration (FDA). *Draft Guidance on Methylphenidate Hydrochloride (Ritalin)*. Silver Spring; 2016.
55. Food and Drug Administration (FDA). *Draft Guidance on Methylphenidate Hydrochloride (Concerta)*. Silver Spring; 2018.
56. ICH expert working group. *ICH M9 Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers*. Ginebra: ICH harmonised tripartite guideline; 2018.
57. Particle sciences (drug development services). *Biopharmaceutical Classification System and Formulation Development*. Bethlehem: Particle sciences; 2011. p. Volum 9.
58. Devane JG, Fanninf NM, Stark P, Gurvinder SR. *Multiparticulate modified release composition of methylphenidate*. EP 1126826 B9, 1999.
59. Devane JG, Stark P, Fanning NM. *Multiparticulate modified release composition*. US 6,228,398 B1, 2000.

60. Krishnamurthy T, Darke A. *Controlled release formulations having rapid onset and rapid decline of effective plasma drug concentrations*. EP 1143937 B1, 1999.
61. Mehta AM, Zeitlin AL. *Delivery of multiple doses of medications*. US 6,635,284 B2, 1998.
62. Food and Drug Administration (FDA). *Quality by Design for ANDAs: An example for Modified Release Dosage Forms*. Silver Spring: FDA; 2011.
63. ICH expert working group. *ICH Q8(R2) Pharmaceutical development*. Ginebra: ICH harmonised tripartite guideline; 2009.
64. EDQM. *Absorption spectrophotometry, infrared*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.7. Estrasburg; 2019. p. 6285–8.
65. EDQM. *Sulfated ash*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.7. Estrasburg; 2019. p. 136.
66. EDQM. *Potentiometric titration*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.7. Estrasburg; 2019. p. 35–6.
67. EDQM. *Atomic emission spectrometry*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.8. Estrasburg; 2019. p. 36–7.
68. EDQM. *Particle-size distribution estimation by analytical sieving*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.8. Estrasburg; 2019. p. 367–9.
69. EDQM. *Particle size analysis by laser light diffraction*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP)2. 9.8. Estrasburg; 2019. p. 6320–3.
70. EDQM. *Bulk density and tapped density of powders*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.8. Estrasburg; 2019. p. 6328–31.
71. EDQM. *Powder flow*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.8. Estrasburg; 2019. p. 362–5.
72. EDQM. *Flowability*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.8. Estrasburg; 2019. p. 321–2.
73. EDQM. *Uniformity of dosage units*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.7. Estrasburg; 2019. p. 4055–7.
74. EDQM. *Resistance to crushing of tablets*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.8. Estrasburg; 2019. p. 313.
75. The united states pharmacopeial convention (USP). *Tablet breaking force* [Internet]. USP41-NF36. 2019 [consultat el 01/26/2019]. Disponible a: https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-4DC4CB4A-5FB0-4F87-8F72-45582BEAC6E9_1_en-US?highlight=hardness
76. EDQM. *Friability of uncoated tablets*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.8. Estrasburg; 2019. p. 312–3.
77. EDQM. *Disintegration of tablets and capsules*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.8. Estrasburg; 2019. p. 299–301.
78. ICH expert working group. *ICH Q9 Quality risk management*. Ginebra: ICH

- harmonised tripartite guideline; 2005.
79. ICH expert working group. *ICH Q10 Pharmaceutical quality system*. Ginebra: ICH harmonised tripartite guideline; 2008.
 80. U.S. Pharmacopeial Convention, editor. *Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Tablets*. USP-NF. 41st ed. Rockville; 2018. p. 2683–8.
 81. EDQM. *Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.8. Estrasburg; 2019. p. 6473–4.
 82. EDQM. *Recommendations on dissolution testing*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.8. Estrasburg; 2019. p. 761–3.
 83. Food and Drug Administration (FDA). *Dissolution Methods for Methylphenidate* [Internet]. 2019 [consultat el 04/11/2019]. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm
 84. ICH expert working group. *ICH Q1B Stability testing: Photostability testing of new drug substance and products*. ICH Guidelines. Ginebra: ICH harmonised tripartite guideline; 2003.
 85. ICH expert working group. *ICH Q1A(R2) Stability testing of new drug substances and products*. Ginebra: ICH harmonised tripartite guideline; 2003.
 86. Kats M. *Forced degradation studies: Regulatory considerations and implementation*. BioPharm International. 2005;18(7):1–7.
 87. Patel RD, Prajapati PN, Agrawal Y. *Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs - A review*. Journal of Pharmaceutical Analysis. 2014;4(3):159–65.
 88. Brümmer H. *How to approach a forced degradation study*. Life sciences. 2011;31(January):1–4.
 89. Doerge DR, Fogle CM, Paule MG, McCullagh M, Bajic S. *Analysis of methylphenidate and its metabolite ritalinic acid in monkey plasma by liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry*. Rapid Communications in Mass Spectrometry. 2000;14(8):619–23.
 90. Sun Z, Murry DJ, Sanghani SP, Davis WI, Kedishvili NY, Zou Q, et al. *Methylphenidate Is Stereoselectively Hydrolyzed by Human Carboxylesterase CES1A1*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2004;310(2):469–76.
 91. Food and Drug Administration (FDA). *Quality by Design for ANDAs: An example for Immediate Release Dosage Forms*. Silver Spring: FDA; 2012.
 92. FMC BioPolymer. *Product Specification Bulletin: Aquacoat ECD-30*. Filadèlfia; 2003.
 93. ICH expert working group. *ICH Q1E Evaluation for stability data*. Ginebra: ICH harmonised tripartite guideline; 2003.
 94. Committee for medical products for human use (CHMP). *EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Guideline on the requirements for quality*

- documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials. Londres; 2017.
95. EDQM. *Buffer Solutions*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.8. Estrasburg; 2019. p. 489–94.
 96. Klein S. *The Use of Biorelevant Dissolution Media to Forecast the In Vivo Performance of a Drug*. The AAPS Journal. 2010;12(3):397–406.
 97. Rowe RC, Sheskey PJ. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6th ed. Owen SC, editor. Londres i Chicago: Pharmaceutical Press, American Pharmacists Association; 2009.
 98. Lee HZS, Ong MC, Lim JLW, Yap TWA. *Challenges in GC–MS analysis: Case studies on phenibut and ethylphenidate*. Forensic Science International. Elsevier Ireland Ltd; 2017;277:166–78.
 99. Loureiro-Vieira S, Costa VM, de Lourdes Bastos M, Carvalho F, Capela JP. *Methylphenidate effects in the young brain: friend or foe?* International Journal of Developmental Neuroscience. 2017;60(April):34–47.
 100. Yang X, Morris SM, Gearhart JM, Ruark CD, Paule MG, Slikker W, et al. *Development of a physiologically based model to describe the pharmacokinetics of methylphenidate in juvenile and adult humans and nonhuman primates*. PLoS ONE. 2014;9(9).
 101. EDQM. *Phosphate buffered saline pH 6.8 (4003200)*. Dins de: EDQM, editor. European Pharmacopoeia (EP). 9.7. Estrasburg; 2019.
 102. Committee for medical products for human use (CHMP). *CPMP/QWP/609/96 Rev.2 Guideline on declaration of storage conditions in the product information of medicinal products and for active substances*. Londres; 2007.
 103. AEMPS (Agencia española del medicamento y productos sanitarios). *Metilfenidato (Concerta/Medikinet/Rubifen): Actualización de las condiciones de uso*. Madrid: AEMPS; 2009.
 104. Laboratorios Rubió. *Prospecto Rubifen 20 mg comprimidos*. Madrid: AEMPS; 2017.
 105. Erskine HE, Baxter AJ, Patton G, Moffitt TE, Patel V, Whiteford HA, et al. *The global coverage of prevalence data for mental disorders in children and adolescents*. Epidemiology and Psychiatric Sciences. 2017;26(4):395–402.
 106. Maldonado R. *Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2013;9(8):1001–14.
 107. El Neuropediatra. *Puesta al día sobre Rubifen para el TDAH* [Internet]. 2015 [consultat el 05/27/2019]. Disponible a: <https://elneuropediatra.es/tratamiento-medicacion-rubifen-tdah/>
 108. DFE Pharma. *Introduction to tableting by direct compression* [Internet]. Goch: DFE Pharma; 2010 [consultat el 05/29/2019]. Disponible a: <https://www.dfepharma.com/-/media/documents/technical-documents/technical-papers/introduction-to-tableting-by-direct-compression.pdf>

109. Vollmer R, Stoyanov E. *An all-round excipient for direct compression*. Pharmaceutical Technology Europe. 2010;22(10).
110. Hernández F, Navascués I. *Notas galénicas: Comprimidos*. Panace@. 2001;2(6):57–9.
111. Snape TJ, Astles AM, Davies J. *Understanding the chemical basis of drug stability and degradation* [Internet]. The Pharmaceutical Journal. 2010 [consultat el 05/29/2019]. Disponible a: <https://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/understanding-the-chemical-basis-of-drug-stability-and-degradation/11029512.article?firstPass=false>
112. Hotha KK, Roychowdhury S, Subramanian V. *Drug-Excipient Interaction of Methylphenidate with Glycerin in Methylphenidate Oral Solution and Identification of its Transesterification Products by UPLC-MS/MS*. American Journal of Analytical Chemistry. 2016;07(02):151–64.
113. Naveen Kumar C, Kannappan N. *A stability indicating method development and validation for determination of Methylphenidate Hydrochloride and its impurities in solid pharmaceutical oral dosage form by RP-HPLC as per ICH guidelines*. Available online www.jocpr.com Journal of Chemical and Pharmaceutical Research [Internet]. 2015;7(5):606–29. Disponible a: www.jocpr.com
114. A. Hasley S. *Near Infrared Analysis as a PAT Tool for the Pharmaceutical and Bio-pharmaceutical Industries* [Internet]. Cork: ResearchGate; 2008. Disponible a: https://www.researchgate.net/publication/263062935_Near_Infrared_Analysis_as_a_PAT_Tool_for_the_Pharmaceutical_and_Bio-pharmaceutical_Industries
115. Roy-Choudhury P. *Implementing Near Infrared Spectroscopy as a PAT tool in the biopharmaceutical industries* [Internet]. European Pharmaceutical Review. 2007 [consultat el 06/20/2019]. Disponible a: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/2231/implementing-near-infrared-spectroscopy-as-a-pat-tool-in-the-biopharmaceutical-industries/>
116. Pasquini C. *Near infrared spectroscopy: Fundamentals, practical aspects and analytical applications*. Journal of the Brazilian Chemical Society. 2003;14(2):198–219.

ANNEXOS

ANNEX I: Patents internacional i europea (portada i *claims*)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization

International Bureau



(10) International Publication Number

WO 2017/191351 A1

(43) International Publication Date
09 November 2017 (09.11.2017)

WIPO | PCT

(51) International Patent Classification:

A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/4458 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/ES2017/070279

(22) International Filing Date:

05 May 2017 (05.05.2017)

(25) Filing Language:

Spanish

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

P 201630582 05 May 2016 (05.05.2016) ES

(71) Applicant: PRODUCTS & TECHNOLOGY, S.L.
[ES/ES]; carrer Industria, 29- Pol. Ind. Comte de Sert,
08755 Castellbisbal, Barcelona (ES).

(72) Inventors: FÁBREGAS VIDAL, José Luis; Gran Via de
les Corts Catalanes, 517, 4^a 2^a, 08015 Barcelona (ES). RUIZ
XIVILLÉ, Núria; Avenida San Ignacio de Loyola, 143, 3^a
1^a, 08912 Badalona, Barcelona (ES).

(74) Agent: SUGRAÑES MOLINE, Pedro; carrer de
Provença, 304, 08008 Barcelona (ES).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AI, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR,
KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: DELAYED-RELEASE TABLETS OF METHYLPHENIDATE

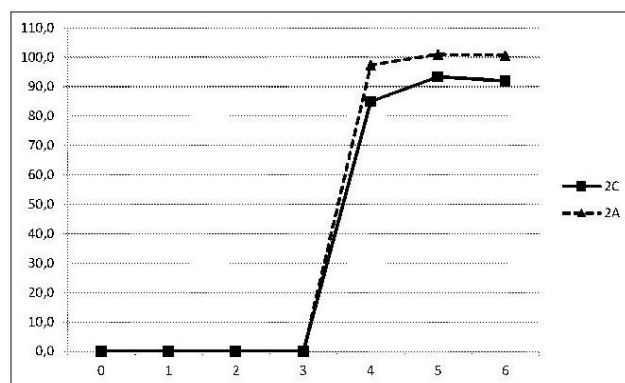


Figura 2

(57) Abstract: The present invention relates to delayed-release methylphenidate tablets characterized in that they are provided with a release-controlling layer comprising a combination of an enteric polymer and a hydrophobic agent. These tablets have a release profile characterized in that the drug does not substantially start to release until approximately three hours after administration, completing it after approximately four hours after administration. This profile allows for the preparation of a modified-release dosage form of methylphenidate, combining the delayed-release tablet with an additional fraction of immediate-release methylphenidate. The dosage form thus obtained is suitable for treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

[Continued on next page]

WO 2017/191351 A1

REIVINDICACIONES

- 1.- Comprimido de liberación retardada que comprende:
(a) un núcleo que comprende metilfenidato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
(b) una capa modificadora de la liberación;
caracterizado porque la capa modificadora de la liberación (b) comprende la combinación de un polímero entérico y un agente hidrófobo.

5

- 2.- Comprimido según la reivindicación 1, caracterizado porque el metilfenidato está en forma de la sal clorhidrato.

10

- 3.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 caracterizado porque el núcleo del comprimido comprende:
- metilfenidato, en una proporción comprendida entre el 5% y el 50%;
- agente diluyente, en una proporción comprendida entre el 50% y el 95%;
- lubricante, en una proporción comprendida entre el 0,1% y el 5%;
en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total del núcleo del comprimido, y en donde la cantidad de metilfenidato se expresa como la cantidad equivalente de clorhidrato de metilfenidato.

15

- 4.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza como agente diluyente una mezcla de lactosa anhidra y celulosa microcristalina.

25

- 5.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el núcleo del comprimido consiste esencialmente en:
- metilfenidato, en una proporción comprendida entre el 5% y el 50%;
- celulosa microcristalina, en una proporción comprendida entre el 30% y el 55%;
- lactosa anhidra, en una proporción comprendida entre el 20% y el 45%; y
- lubricante, en una proporción comprendida entre el 0,1% y el 5%;
en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total del núcleo del comprimido, y en donde la cantidad de metilfenidato se expresa

30

como la cantidad equivalente de clorhidrato de metilfenidato, y en donde la suma de los porcentajes es igual al 100%.

- 6.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el polímero entérico se elige de entre el grupo formado por un copolímero del ácido metacrílico con metacrilato de metilo, un copolímero de acrilato de metilo con metacrilato de metilo y ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimelitato de celulosa, y sus mezclas.

10

- 7.- Comprimido según la reivindicación 6, caracterizado porque el polímero entérico es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

15

- 8.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el agente hidrófobo se elige de entre el grupo formado por etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, aceite de ricino hidrogenado, cera blanca de abejas (cera alba), cera amarilla de abejas (cera flava), un copolímero de acrilato de etilo con metacrilato de metilo, un copolímero de acrilato de etilo con metacrilato de metilo y metacrilato de trimetilamoniocetilo, y sus mezclas.

20

- 9.- Comprimido según la reivindicación 8, caracterizado porque el agente hidrófobo es etilcelulosa.

25

- 10.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la proporción ponderal entre polímero entérico:agente hidrófobo está comprendida entre 2:1 y 1:1.

- 11.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la capa modificadora de la liberación consiste esencialmente en:
- entre el 33% y el 40% de polímero entérico;
- entre el 25% y el 33% de agente hidrófobo;

30

WO 2017/191351	PCT/ES2017/070279	WO 2017/191351	PCT/ES2017/070279
- entre el 15% y el 25% de agente plastificante; - entre el 8% y el 14% de agente deslizante; y - entre el 0% y el 4% de otros excipientes que se eligen entre tensioactivos, colorantes y sus mezclas;	- 34 -	- 34 -	
5 en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total de la capa modificadora de la liberación; y en donde la suma de porcentajes constituye el 100%.		5 17.- Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, caracterizada porque comprende entre 1 y 6 comprimidos de liberación retardada y entre 1 y 6 comprimidos de liberación inmediata.	
10 12.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la capa modificadora de la liberación consiste esencialmente en: - entre el 33% y el 40% de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; - entre el 25% y el 33% de etilcelulosa; - entre el 15% y el 20% de citrato de trietilo; - entre el 1,5% y el 3,5% de alcohol cetílico; - entre el 8% y el 14% de talco; y - entre el 0% y el 4% de otros excipientes que se eligen entre tensioactivos, colorantes y sus mezclas; en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total de la capa modificadora de la liberación; y en donde la suma de porcentajes constituye el 100%.		10 18.- Forma de dosificación según la reivindicación 17, caracterizada porque todos los comprimidos contienen sustancialmente la misma cantidad de metilfenidato y porque la forma de dosificación contiene el mismo número de comprimidos de dosificación inmediata que de dosificación retardada.	
15 13.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque la capa modificadora de la liberación constituye entre el 15% y el 23% del peso total del comprimido.		15 19.- Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 17 ó 18, caracterizada porque cada comprimido comprende una dosis de metilfenidato de aproximadamente 5 mg, expresado como peso equivalente de clorhidrato de metilfenidato.	
20 14.- Forma de dosificación que comprende un comprimido de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.		20 20.- Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada porque la forma de dosificación está en forma de una cápsula dura de gelatina o hipromelosa.	
25 15.- Forma de dosificación según la reivindicación 14, caracterizada porque comprende además un comprimido de metilfenidato de liberación inmediata.		25 21.- Uso de una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).	
30 16.- Forma de dosificación según la reivindicación 15, caracterizada			



(11) EP 3 461 476 A1

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**
published in accordance with Art. 153(4) EPC

(43) Date of publication:
03.04.2019 Bulletin 2019/14

(21) Application number: 17726123.7

(22) Date of filing: 05.05.2017

(51) Int Cl.:
A61K 9/28^(2006.01) A61K 9/48^(2006.01)
A61K 9/20^(2006.01) A61K 31/4458^(2006.01)
A61P 25/00^(2006.01)

(86) International application number:
PCT/ES2017/070279

(87) International publication number:
WO 2017/191351 (09.11.2017 Gazette 2017/45)

(84) Designated Contracting States:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR
Designated Extension States:
BA ME
Designated Validation States:
MA MD

(30) Priority: 05.05.2016 ES 201630582

(71) Applicant: Products & Technology, S.L.
08755 Castellbisbal Barcelona (ES)

(72) Inventors:
• FÁBREGAS VIDAL, José Luis
08015 Barcelona (ES)
• RUIZ XIVILLÉ, Núria
08912 Badalona Barcelona (ES)

(74) Representative: Sugrañes Patentes y Marcas
Calle Provenza 304
08008 Barcelona (ES)

(54) **DELAYED-RELEASE TABLETS OF METHYLPHENIDATE**

(57) The present invention relates to delayed-release methylphenidate tablets characterized in that they are provided with a release-controlling layer comprising a combination of an enteric polymer and a hydrophobic agent. These tablets have a release profile characterized in that the drug does not substantially start to release until approximately three hours after administration, com-

pleting it after approximately four hours after administration. This profile allows for the preparation of a modified-release dosage form of methylphenidate, combining the delayed-release tablet with an additional fraction of immediate-release methylphenidate. The dosage form thus obtained is suitable for treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

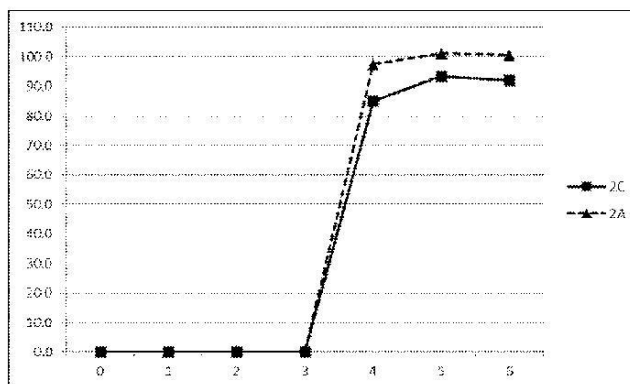


Figure 2

of the tablet core was also tested, which is in itself an immediate-release tablet.

[0125] To do so, a standard method that replicates the physiological conditions is followed, which consists of introducing a tablet or a capsule into 500 ml of a 0.01N hydrochloric acid solution during 2 hours, at 37°C, and subsequently transferring the tablet/capsule to 500ml of a phosphate buffer solution of pH 6.8 (prepared according to the specifications of the European Pharmacopoeia) at 37°C during 4 hours.

[0126] The quantity of dissolved methyphenidate was analyzed at intervals of 1h.

[0127] This dissolution trial was carried out with the tablets prepared in Example 1 (1A and 1B). The results are shown in Figure 1. The x-axis represents the time elapsed since the start of the trial (in hours), while the y-axis represents the percentage of methyphenidate dissolved. It can be observed that the methyphenidate dissolves quickly, since, after the first hour of the experiment, when making the first measurement, nearly all of the methyphenidate had already dissolved.

[0128] This dissolution trial also was carried out with the tablets prepared in Example 2 (2A and 2C). The results are shown in Figure 2. The x-axis represents the time elapsed since the start of the trial (in hours), while the y-axis represents the percentage of methyphenidate dissolved.

[0129] As shown in said figure, the release of methyphenidate does not occur until the third hour of the trial. At this time, the drug is quickly released.

[0130] Finally, this trial was also carried out for the capsules prepared in Example 2, which contained the combination of immediate-release and delayed-release tablets. The results are shown in Figure 3. The x-axis represents the time elapsed since the start of the trial (in hours), while the y-axis represents the percentage of methyphenidate dissolved.

[0131] As shown in said figure, all the tablets of Example 3 (3A, 3B and 3C) behaved in a practically identical way. The immediate-release fraction was quickly released in all cases, such that after the first hour, practically the whole amount thereof had already dissolved (50% of the total dosage). From then on, the drug was not substantially released until hour 3 of the trial, after 1 hour of being in pH 6.8 conditions, the time at which the second fraction of the drug was quickly released, such that after the fourth hour, the entire dosage of methyphenidate had already been practically released.

Claims

1. A delayed-release tablet comprising:

- (a) a core comprising methyphenidate or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
- (b) a release-modifying layer;

characterized in that the release-modifying layer (b) comprises the combination of an enteric polymer and a hydrophobic agent.

2. The tablet according to claim 1, **characterized in that** the methyphenidate is in the form of hydrochloride salt.

3. The tablet according to any of the claims 1 or 2, **characterized in that** the tablet core comprises:

- methyphenidate, in a proportion comprised between 5% and 50%;
- diluting agent, in a proportion comprised between 50% and 95%;
- lubricant, in a proportion comprised between 0.1% and 5%;

wherein the percentages refer to the weight of each component with respect to the total weight of the tablet core, and wherein the quantity of methyphenidate is expressed as an equivalent quantity of methyphenidate hydrochloride.

4. The tablet according to any of the claims 1 to 3, **characterized in that** a mixture of anhydrous lactose and microcrystalline cellulose is used as a diluting agent.

5. The tablet according to any of the claims 1 to 4, **characterized in that** the tablet core essentially consists of:

- methyphenidate, in a proportion comprised between 5% and 50%;
- microcrystalline cellulose, in a proportion comprised between 30% and 55%;
- anhydrous lactose, in a proportion comprised between 20% and 45%; and
- lubricant, in a proportion comprised between 0.1% and 5%;

wherein the percentages refer to the weight of each component with respect to the total weight of the tablet core, and wherein the quantity of methyphenidate is expressed as an equivalent quantity of methyphenidate hydrochloride, and wherein the sum of the percentages is equal to 100%.

6. The tablet according to any of the claims 1 to 5, **characterized in that** the enteric polymer is chosen from among the group formed by a copolymer of methacrylic acid with methyl methacrylate, a copolymer of methyl acrylate with methyl methacrylate and methacrylic acid, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, and the mixtures thereof.

7. The tablet according to claim 6, **characterized in that** the enteric polymer is hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate.

8. The tablet according to any of the claims 1 to 7, **characterized in that** the hydrophobic agent is chosen from among the group formed by ethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydrogenated castor oil, white beeswax (cera alba), yellow beeswax (cera flava), a copolymer of ethyl acrylate with methyl methacrylate, a copolymer of ethyl acrylate with methyl methacrylate and trimethylammonium ethyl methacrylate, and the mixtures thereof.

9. The tablet according to claim 8, **characterized in that** the hydrophobic agent is ethylcellulose.

10. The tablet according to any of the claims 1 to 9, **characterized in that** the weight ratio of enteric polymer hydrophobic agent is comprised between 2:1 and 1:1.

11. The tablet according to any of the claims 1 to 10, **characterized in that** the release-modifying layer essentially consists of:

- between 33% and 40% of enteric polymer;
- between 25% and 33% of hydrophobic agent;
- between 15% and 25% of plasticizing agent;
- between 8% and 14% of sliding agent; and
- between 0% and 4% of other excipients that are chosen from surfactants, colorants and the mixtures thereof;

wherein the percentages refer to the weight of each component with respect to the total weight of the release-modifying layer; and wherein the sum of percentages makes up 100%.

12. The tablet according to any of the claims 1 to 11, **characterized in that** the release-modifying layer essentially consists of:

- between 33% and 40% of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate;
- between 25% and 33% of ethylcellulose;
- between 15% and 25% of methyl citrate;
- between 8% and 14% of polyvinyl alcohol;
- between 0% and 4% of other excipients that are chosen from surfactants, colorants and the mixtures thereof;

wherein the percentages refer to the weight of each component with respect to the total weight of the release-modifying layer; and wherein the sum of percentages makes up 100%.

13. The tablet according to any of the claims 1 to 12, **characterized in that** the release-modifying layer is between 15% and 23% of the total weight of the tablet.

14. A dosage form that comprises a delayed-release tablet according to any of the claims 1 to 13.

15. The dosage form according to claim 14, **characterized in that** it further comprises an immediate-release methyphenidate tablet.

EP 3 461 476 A1

16. The dosage form according to claim 15, **characterized in that** the immediate-release methylphenidate tablet is the core of the delayed-release tablet as described in claims 3 to 5.

5 17. The dosage form according to any of the claims 15 or 16, **characterized in that** it comprises between 1 and 6 delayed-release tablets and between 1 and 6 immediate-release tablets.

10 18. The dosage form according to claim 17, **characterized in that** all the tablets substantially contain the same quantity of methylphenidate and that the dosage form contains the same number of immediate-dosage tablets as delayed-dosage tablets.

19. The dosage form according to any of the claims 17 or 18, **characterized in that** each tablet comprises a methylphenidate dosage of approximately 5 mg, expressed as an equivalent weight of methylphenidate hydrochloride.

15 20. The dosage form according to any of the claims 14 to 19, **characterized in that** the dosage form is in the form of a hard gelatin or hypromellose capsule.

20 21. A use of a dosage form according to any of the claims 14 to 20 to prepare a medicine to treat attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

20

25

30

35

40

45

50

55

ANNEX II: PNT del producte acabat (càpsules MR)

NO REPRODUCIR ESTE EJEMPLAR SIN LA DEBIDA AUTORIZACIÓN

Copia controlada para: Eva Muñoz/cert (Responsable DA)

Título: METILFENDATO HCl CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	
Código: DAMTD/ACA001 Modificación: 1	
Manual/DESARROLLO ANALÍTICO: MÉTODOS DE CONTROL DE PRODUCTOS ACABADOS	
Nº identificación RUBÍO :	Estado: Activo
Fecha de creación: 01/12/2016	Entrada en vigor: 08/05/2017
Elaborado por: Carmen Rodellibuart	Revisado por: Jesús Pérez - Técnico QA-31/05/2017 11:54:47 Eva Muñoz - Responsable QA-31/05/2017 14:52:16 Eva Muñoz - Responsable QA-31/05/2017 14:52:16 Eva Muñoz - Responsable QA-31/05/2017 14:52:16 Alicia Calvo - Técnico QA-31/05/2017 16:00:21 Jesús Pérez - Técnico QA-31/05/2017 16:00:23 Jesús Pérez - Técnico QA-31/05/2017 16:44:49 Eva Muñoz - Responsable QA-31/05/2017 16:51:51 Eva Muñoz - Responsable QA-31/05/2017 16:51:51 Juan José Fernández - Responsable QA-02/05/2017 12:31:47
Fecha emisión: 29/05/2017	Fecha aprobación: 02/05/2017
Fecha revisión: 31/05/2017	

Próxima Revisión: 07/06/2021

Documento Adjuntos:

Anexo I_VD.01_IR.pdf

Anexo II_VD.01_Muestra val y UDU.pdf

Anexo III_VD.01_SR.pdf

Anexo IV_VD.01_Muestra imp.pdf

COPIA AUTORIZADA

07 JUN 2017

Lab. Rubió S.A. GARANTÍA DE CALIDAD

CAMBIO INTRODUCIDO

- Modificación 0: Versión inicial.
- Modificación 1: Cambios respecto a la versión inicial:
- Reestructuración del PNT: se eliminan los intermedios "Metilfenidato HCl 5 mg comprimidos" y "Metilfenidato HCl 5 mg comprimidos de liberación modificada" y sus análisis específicos, que ahora están descritos en los PNT's DAMTD/ACA002 y DAMTD/ACA003, respectivamente.
 - Cambio de formato: se ha cambiado la estructura de la redacción de los métodos, introduciendo nuevos apartados, de forma que se componen de reactivos, estándares y materiales, condiciones de trabajo, preparativa, procedimiento, cálculos y bibliografía.
 - Cambio en la preparativa del método de valoración (ver la validación de la valoración).
 - Cambio en la presentación de las fórmulas de cálculo (en aquellos casos en que se utiliza software), describiendo las variables a introducir en el software para que el equipo realice el cálculo y describiendo también la ecuación para el cálculo manual.
 - Corrección de errores en el apartado de la preparativa de los tampones A y B, en los test de "valoración", "uniformidad de dosis" y "productos de degradación" y "test de disolución". No se trata de un cambio en el método analítico.
 - En el método de "productos de degradación" se especifica que las impurezas de síntesis y los picos de placebo no deben considerarse.
 - Introducción del test "Identificación del colorante (Dióxido de titanio)".

OBJETIVO

Describir los test a efectuar en el análisis del producto acabado "METILFENDATO HIDROCLORURO CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA".

RESPONSABILIDADES

Es responsabilidad de los analistas seguir el procedimiento descrito en este PNT y del personal técnico responsable supervisar su correcto cumplimiento.

ALCANCE

Análisis del producto acabado.
Análisis del producto acabado bajo estudio de estabilidad.
Análisis del producto acabado bajo estudios varios (valoraciones de proceso, validaciones de limpieza...), si aplica.

PROCEDIMIENTO

Nota: los test marcados con (*) son indicativos de estabilidad y son los que se deben monitorizar en los estudios pertinentes.

1. DESCRIPCIÓN (*)

Procedimiento

Observación visual.

Criterio de aceptación

Cápsulas duras de tapa y cuerpo blancos, conteniendo comprimidos blancos y comprimidos de color ligeramente rosa a rosa en proporción 1:1.

Dosis	Comprimidos	Comprimidos ligeramente
		Lab. Rubió, S.A. GARANTÍA DE CALIDAD

	blancos	rosas a rosas
10 mg	1	1
20 mg	2	2
30 mg	3	3
40 mg	4	4

2. IDENTIFICACIÓN

2.1. IDENTIFICACIÓN DEL METILFENIDATO HCl POR IR

Reactivos, estándares y materiales

Nombre y calidad
Cloroformo
Etter etílico
Filtros de nylon de 45 µm
Papel de filtro liso de 43-48 µm

Código
R003
R006

Procedimiento

Triturar y homogeneizar en un mortero el contenido de las cápsulas:

Dosis	N° cápsulas mínimo
10 mg	10
20 mg	5
30 mg	4
40 mg	2

Pesar aproximadamente 678 mg del polvo resultante (equivalente a 100 mg de Metilfenidato HCl), añadir 20 mL de cloroformo y agitar durante 5 minutos. Filtrar la suspensión a través de un filtro de nylon 0.45 µm y traspasar el filtrado a un vial de identificación. Evaporar el filtrado hasta un volumen de 5 mL aproximadamente. Añadir lentamente y con agitación éter dietílico hasta la aparición de un precipitado blanco. Dejar reposar durante 10 minutos o hasta que haya suficiente precipitado. Filtrar la suspensión a través de papel de filtro usando un embudo. Colocar el filtro con el residuo húmedo en un vidrio de reloj y secar en la estufa a 80°C durante 30 minutos.

Lab. Rubio, S.A.
GARANTÍA DE CALIDAD

Realizar la lectura del espectro IR (método ATR) del residuo seco.

Criterio de aceptación

El espectro de absorción IR del residuo seco debe exhibir máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el espectro IR del estándar de referencia del Metilfenidato HCl (Ver anexo I).

Bibliografía

USP-38, monografía "Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Tablets", test "Identification by Infrared Absorption".

2.2. IDENTIFICACIÓN DEL METILFENIDATO HCl POR HPLC

Se compara con el test de "valoración", donde se inyectan estándares y muestras en las mismas condiciones.

Criterio de aceptación

El tiempo de retención del pico mayoritario de la muestra se corresponde con el del estándar de Metilfenidato HCl (ver anexo II).

3. PESO MEDIO

(Nota: este test sólo se utiliza como dato primario para el cálculo de la valoración (ver apartado 5) y los productos de degradación (ver apartado 7)).

Procedimiento

Dosis de 10 mg: Peso Medio comprimidos IR + Peso Medio comprimidos MR*
Dosis de 20 mg: (Peso Medio comprimidos IR + Peso Medio comprimidos MR) x 2
Dosis de 30 mg: (Peso Medio comprimidos IR + Peso Medio comprimidos MR) x 3
Dosis de 40 mg: (Peso Medio comprimidos IR + Peso Medio comprimidos MR) x 4

*Peso medio de fabricación

IR: Metilfenidato HCl 5 mg comprimidos (intermedio de Metilfenidato HCl cápsulas duras de liberación modificada)
MR: Metilfenidato HCl 5 mg comprimidos de liberación modificada (intermedio de Metilfenidato HCl cápsulas duras de liberación modificada).

4. PÉRDIDA POR DESECACIÓN (LOD) (%)

Procedimiento

(Nota: Realizar el acondicionamiento del pesasustancias. Manipular el pesasustancias con guantes. Acondicionamiento pesasustancias: colocar un pesasustancias abierto, vacío y limpio en una estufa a 70°C durante aproximadamente 30 min. Pasado el tiempo establecido, cerrar el pesasustancias y llevarlo a un desecador para permitir que se atempere.)

Encender la estufa y programar la temperatura a 105 °C ± 2 °C al menos 30 min antes de su uso.

Triturar y homogeneizar en un mortero el contenido de las cápsulas:

Dosis	N° cápsulas mínimo
10 mg	15
20 mg	8
30 mg	4
40 mg	4

Lab. Rubio, S.A.
GARANTÍA DE CALIDAD

Pesar un pesasustancia, previamente acondicionado (Ti) y lavar. Transferir con exactitud alrededor de 1 g de sustancia a examinar (Pm) previamente moturada. Repartir la muestra uniformemente por toda la base del pesasustancia para crear una fina capa. Cerrar el pesasustancia y llevarlo a la estufa. Colocar abierto (dejar la tapa también dentro de la estufa). Cerrar la estufa y aplicar vacío con la bomba de vacío. Desecar la muestra a 105 °C ± 2 °C durante 2 horas (comprobar con una hora más que se ha llegado hasta peso constante). Después de desecar la muestra de acuerdo a las condiciones del análisis, abrir la estufa, cerrar rápidamente el pesasustancia y llevarlo a un desecador para permitir que se atemperen antes de pesarlo (Pt). Pesar la muestra al menos una hora después de retirarla de la estufa.

Cálculos

$$LoD (\%) = \frac{(T_i + P_m) - P_f}{P_m} \times 100$$

donde:

- Ti: Tara del pesasustancias (g).
- Pf: Peso del pesasustancias + muestra desecada (g).
- Pm: Peso muestra (g).

Criterio de aceptación

La pérdida de peso de la sustancia desecada debe ser ≤ 5,0 % del peso inicial.

Bibliografía

Ph. Eur. 2.2.32. Loss on drying.

5. VALORACIÓN [°]

Reactivos, estándares y materiales

Nombre y calidad o pureza	Código o referencia
Acetonitrilo HPLC	R21B
Ácido fosfórico 85%	R418
Octanosulfonato sódico grado HPLC	R076
Trietilamina grado HPLC	SMEXXX
Metilfenidato HCl, estándar de trabajo	
Kinelex C ₁₈ (75 x 4,6) mm, 2,6 µm	
Filtros de nylon de 0,45 µm	

Condiciones de trabajo

Equipo:	HPLC, detector UV/Vis
Columna:	Kinelex C ₁₈ , 2,6 µm, (75 x 4,6) mm o equivalente
Fase móvil:	Acetonitrilo : Tampón-A (23:77)
Flujo:	1,8 mL/min
Temperatura columna:	40 °C
Longitud de onda:	215 nm
Volumen inyección:	10 µL
Tiempo cromatograma:	7 min

Preparativa

Tampón-A: disolver 2,16 g de octanosulfonato sódico en aproximadamente 950 mL de agua desionizada, adicionar 1,0 mL de trietilamina, ajustar el pH a 2,3 ± 0,05 con ácido fosfórico concentrado y diluir a 1000 mL con agua desionizada. Filtrar a través de un filtro de nylon de 0,45 µm.

Tampón-B: disolver 1,36 g de octanosulfonato sódico en aproximadamente 950 mL de agua

desionizada, adicionar 1,0 mL de trietilamina, ajustar el pH a 2,3 ± 0,05 con ácido fosfórico concentrado y diluir a 1000 mL con agua desionizada.

Solución Disolvente: preparar una mezcla de Acetonitrilo y Tampón-B (20:80).

Solución Estándar Madre: preparar por duplicado. Pesar con exactitud alrededor de 50 mg de estándar de Metilfenidato HCl (MPh) y depositar en un matraz aforado de 100 mL. Añadir solución disolvente hasta aproximadamente la mitad, agitar enérgicamente y sonicar 5 min. Diluir a volumen con solución disolvente *Utilizar para los productos de degradación* .

Solución Estándar: preparar por duplicado. Pipetear 10,0 mL de la solución estándar madre y llevar a un matraz aforado de 25 mL. Diluir y llevar a volumen con solución disolvente (concentración de trabajo 0,2 mg/mL). Filtrar a través de un filtro de nylon de 0,45 µm.

Solución Muestra: preparar por duplicado. Tomar un mínimo de 20 cápsulas y vaciar su contenido. De entre todos los comprimidos, tomar aleatoriamente 8 comprimidos (4 comprimidos blancos y 4 rosas), pesar y depositar en un matraz aforado de 200 mL. Añadir 40 mL de acetonitrilo y sonicar durante 10 minutos. Dejar enfriar hasta temperatura ambiente y enrasar a 200 mL con Tampón-B. Sonicar de nuevo 10 minutos (concentración de trabajo 0,2 mg/mL). Dejar enfriar y filtrar las muestras a través de un filtro de nylon de 0,45 µm.

Blanco: solución disolvente.

Procedimiento

Idoneidad del sistema

inyectar 5 veces la solución estándar.

El sistema es válido si:

- El CV (n=5) de las áreas del pico de Metilfenidato es ≤ 1,8 % (ver anexo II).

Análisis

Comprobar que se cumple el requerimiento marcado por la idoneidad del sistema e inyectar blanco, la solución estándar y la solución muestra por duplicado. Registrar los cromatogramas e integrar los picos a identificar y cuantificar (ver cromatograma de muestra en anexo III).

Cálculos

Software

En el Sample Set del software Empower introducir los siguientes valores para las variables Amount, Sample Weight y Dilution.

Amount:

$$\% \text{ Amount} = \frac{C_{std}}{C} \times 100$$

donde:

C_{std}: concentración real de Metilfenidato HCl en la solución estándar (mg/mL).

0,2: concentración teórica de Metilfenidato HCl en la solución muestra (mg/mL).

$$C_{std} = \frac{W_{std}}{V_{std}} \times \frac{V_1}{V_2} \times \frac{R}{100} \times \frac{(100-X)}{100}$$

donde:

W_{std}: peso del estándar de Metilfenidato HCl (mg).

V_{std}: volumen de la solución estándar madre (mL).

V₁: volumen de la alícuota de la solución estándar madre tomada para preparar la solución estándar (mL).

V₂: volumen de la solución estándar (mL).

R: riqueza del estándar de Metilfenidato HCl, expresado en %.

H: humedad del estándar de Metilfenidato HCl (%).

Sample Weight: introducir el peso de los 8 comprimidos utilizados para preparar la solución muestra (mg).

Dilution:

Dilution = $\frac{AW}{X} \times X$

donde:

Dosis	X
10 mg	4
20 mg	2
30 mg	1,333
40 mg	1

AW: peso medio del contenido de las cápsulas (mg) (ver apartado 3).

Fórmula

% Metilfenidato HCl = $\frac{A_{muestra} \times W_{estandar} \times \left(\frac{D}{X} \right) \times \left(\frac{100}{H} \right)}{A_{estandar} \times W_{muestra} \times D} \times 100$

donde:

A_m: área del pico de Metilfenidato en la solución muestra

A_e: área del pico de Metilfenidato en la solución estándar.

W_e: peso del estándar de Metilfenidato HCl (mg).

R: riqueza del estándar de Metilfenidato HCl expresado en sí (%).

H: humedad del estándar de Metilfenidato HCl (%).

W_m: peso de la muestra. Es el peso de los 8 comprimidos utilizados para preparar la solución muestra (mg).

F: factor de dilución. Es la relación de volúmenes entre la solución muestra y la solución estándar.

AW: peso medio del contenido de las cápsulas (mg).

D: dosis (mg).

Criterio de aceptación

95,0 - 105,0 %

Bibliografía

Basado en el método analítico descrito en el test de sustancias relacionadas de Ph. Eur., monografía No. 2235, "Methylphenidate Hydrochloride", 7ª edición.

6. UNIFORMIDAD DE DOSIS POR UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Reactivos, estándares y materiales

Ver apartado "Valoración".

Condiciones de trabajo

Ver apartado "Valoración".

Preparativa

Tampón-A, Tampón-B, Solución Disolvente, Solución Estándar Madre, Solución Estándar y Blanco:

Lab. Rubió S.A.

GARANTÍA DE CALIDAD

ver apartado "Valoración".

Solución Muestra: introducir el contenido de 1 cápsula en un matraz aforado de volumen X mL y añadir Y mL de acetnitrilo (ver tabla más abajo para conocer el valor de X y Y). Sonicar aproximadamente 10 minutos vigilando el calentamiento de la muestra. Dejar enfriar hasta temperatura ambiente, si fuese necesario, y enrasar con Tampón-B. Sonicar de nuevo aproximadamente 10 minutos (concentración de trabajo 0,2 mg/mL). Dejar enfriar y filtrar las muestras a través de un filtro de nylon de 0,45 µm. Aplicar el procedimiento individualmente a un total de 10 cápsulas.

Dosis	Volumen matraz X (mL)	Volumen acetnitrilo Y (mL)
10 mg	50	10
20 mg	100	20
30 mg	150	30
40 mg	200	40

Procedimiento

Ver apartado "Valoración".

Cálculos

Software

En el Sample Set del software Empower introducir los siguientes valores para la variable Amount.

Amount:

% Amount = $\frac{C_{std}}{0,2} \times 100$

donde:

C_{std}: concentración real de Metilfenidato HCl en la solución estándar (mg/mL).

0,2: concentración teórica de Metilfenidato HCl en la solución muestra (mg/mL).

$C_{std} = \frac{W_{std}}{V_{std}} \times \frac{V_1}{V_2} \times \frac{D}{100} \times \frac{(100-H)}{100}$

donde:

W_{std}: peso del estándar de Metilfenidato HCl (mg).

V_{std}: volumen de la solución estándar madre (mL).

V₁: volumen de la alícuota de la solución estándar madre tomada para preparar la solución estándar (mL).

V₂: volumen de la solución estándar (mL).

R: riqueza del estándar de Metilfenidato HCl expresado en sí (%).

H: humedad del estándar de Metilfenidato HCl (%).

Lab. Rubió S.A.

GARANTÍA DE CALIDAD

Fórmula

$$\% \text{ Metilfenidato HCl} = \frac{A_{\text{muestra}} \times W_{\text{muestra}} \times \left(\frac{E}{100} \times \frac{100}{100} \right) \times 100}{A_{\text{est}} \times D} \times 100$$

dónde:

A_m: área del pico de Metilfenidato en la solución muestra.

A_{est}: área del pico de Metilfenidato en la solución estándar.

W_m: peso del estándar de Metilfenidato HCl (mg).

R: riqueza del estándar de Metilfenidato HCl, expresado en %.

H: humedad del estándar de Metilfenidato HCl (%).

F: factor de dilución. Es la relación de volúmenes entre la solución muestra y la solución estándar.

D: dosis (mg).

Criterio de aceptación

AV $\leq$ 15,0 calculado mediante uniformidad de contenido de acuerdo al PNT CC/GEN025 (edición vigente).

Bibliografía

Basado en el método analítico descrito en el test de sustancias relacionadas de Ph. Eur., monografía No. 2235, "Methylphenidate Hydrochloride", 7ª edición.

7. PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN (*)

Reactivos, estándares y materiales

Nombre y calidad o pureza	Código o referencia
Acetonitrilo grado HPLC	R421B
Ácido fosfórico 85%	R219
Octanosulfonato sódico grado HPLC	R418
Trietilamina grado HPLC	R076
Metilfenidato HCl, estándar de trabajo	SMExXX
Kinetex C ₁₈ (75 x 4,6) mm, 2,6 µm	
Filtros de nylon de 0,45 µm	

Condiciones de trabajo

Equipo:	HPLC, detector UV/VIS
Columna:	Kinetex C ₁₈ 2,6 µm, (75 x 4,6) mm o equivalente
Fase móvil:	Acetonitrilo : Tampón-A (23:77)
Flujo:	1,3 mL/min
Temperatura columna:	40 °C
Longitud de onda:	215 nm
Volumen inyección:	20 µL
Tiempo cromatograma:	15 min

Preparativa

Tampón-A: disolver 2,16 g de octanosulfonato sódico en aproximadamente 950 mL de agua desionizada, adicionar 1,0 mL de trietilamina, ajustar el pH a 2,3 $\pm$ 0,05 con ácido fosfórico concentrado y diluir a 1000 mL con agua desionizada. Filtrar a través de un filtro de nylon de 0,45 µm.

Tampón-B: disolver 1,36 g de octanosulfonato sódico en aproximadamente 950 mL de agua desionizada, adicionar 1,0 mL de trietilamina, ajustar el pH a 2,3 $\pm$ 0,05 con ácido fosfórico concentrado y diluir a 1000 mL con agua desionizada.

Solución Disolvente: preparar una mezcla Acetonitrilo y Tampón-B (20:80).

Solución Resolución: pesar 2 mg de la Impureza C (impureza suministrada por la Ph. Eur.), depositar en un matraz alado de 100 mL, disolver y diluir a volumen con la solución disolvente. Pipetear 1,0 mL de la solución anterior y disolver en dicho volumen el contenido de un vial "methylphenidate impurity mixture CRS" de la Ph. Eur. (contiene 0,04 mg de Ác. Ritalinico y Entrosonero).

Nota: guardar esta solución en nevera.

Solución Estándar: preparar por duplicado. Pipetear 1,0 mL de la solución estándar madre de la "salvación" y llevar a un matraz alado de 250 mL. Diluir y llevar a volumen con solución disolvente (concentración 2,0 µg/mL). Filtrar a través de un filtro de nylon de 0,45 µm.

Solución Muestra: preparar por duplicado. Tomar un mínimo de 5 cápsulas y vaciar su contenido. Triturar y homogeneizar en un mortero. Pesar con exactitud alrededor de 169,5 mg del polvo resultante (equivalente a 25 mg de Metilfenidato HCl) y depositar en un matraz alado de 25 mL. Añadir solución disolvente hasta aproximadamente la mitad, agitar energicamente y soncar durante 10 minutos. Dejar enfriar hasta temperatura ambiente y enrasar a 25 mL con el mismo disolvente (concentración 1,0 mg/mL). Filtrar a través de un filtro de nylon de 0,45 µm.

Blanco: solución disolvente.

Procedimiento

Idoneidad del sistema

Injectar 2 veces la solución resolución.

El sistema es válido si:

- La resolución (R) entre el pico del Ác. Ritalinico y la Impureza C es $\geq$ 1,5 (ver anexo IV).

Análisis

Comprobar que se cumple el requerimiento marcado por la idoneidad del sistema e inyectar blanco, la solución estándar y la solución muestra por duplicado. Registrar los cromatogramas e integrar los picos a identificar y cuantificar (ver cromatograma de muestra en anexo V y cromatograma del estándar en anexo VI).

Los tiempos de retención y tiempos de retención relativos de los productos degradación identificados son:

Producto degradación	tr aprox. (min)	trr aprox.
Ác. Ritalinico	3,0	0,49
Entrosonero	3,8	0,63

Cálculos

- Cualquier pico de la solución muestra cuya área sea $< 0,02$ % no se identificará.
- Cualquier pico de la solución muestra cuya área sea $< 0,05$ % (área de rechazo y límite de cuantificación) no se cuantificará y su resultado se expresará como $< 0,05$ %. Por tanto, no se incluirá en el cálculo de productos degradación totales.
- Los picos correspondientes a impurezas de síntesis (Impureza C, trr aprox. 0,46) y excipientes (Trietilato, TEC, trr aprox. 0,79) no deben considerarse para el cálculo de productos de degradación.

Software

En el Sample Set del software Empower introducir los siguientes valores para las variables Amount, Sample Weight y Dilution.

Amount:

Volumen inyección etapa tampón: 40 µL

Preparativa

HCl 0.01N diluir 3.3 mL de HCl 37% (reactivo de compra) en 10 L de agua.

Tampón fosfato pH 6.8: disolver 5 g de dihidrógeno fosfato polásico, 10 g de hidrógeno fosfato ácido en agua y 42.9 g de cloruro sódico en 5 L de agua desionizada. Ajustar a pH 6.8 ± 0.05 con ácido fosfórico concentrado y diluir a 1000 mL con agua desionizada. Filtrar a través de un filtro de nylon de 0.45 µm.

Tampón-A: disolver 2.16 g de octanosulfonato sódico en aproximadamente 950 mL de agua desionizada, adicionar 1.0 mL de trietilamina, ajustar el pH a 2.3 ± 0.05 con ácido fosfórico concentrado y diluir a 1000 mL con agua desionizada. Filtrar a través de un filtro de nylon de 0.45 µm.

Solución Disolvente: preparar una mezcla Tampón fosfato pH 6.8 y HCl 0.01 N (20:80, equivalente a dilución 1:5). Para 1 L, mezclar 200 mL de tampón fosfato pH 6.8 y 800 mL de HCl 0.01 N.

Solución Estándar 1: preparar por duplicado. Pesar con exactitud alrededor de 50 mg de estándar de Metilfenilato HCl (MPH) en un matraz aforado de 250 mL. Añadir HCl 0.01 N hasta aproximadamente la mitad, agitar enérgicamente y sonicar 5 min. Diluir a volumen con HCl 0.01 N. Seguidamente, realizar:

Dosis 10 mg: Pipetear 1.0 mL de la solución y llevar a un matraz aforado de 20 mL. Diluir y llevar a volumen con HCl 0.01N (concentración de trabajo 0.01 mg/mL).

Dosis 20 mg: Pipetear 2.0 mL de la solución y llevar a un matraz aforado de 20 mL. Diluir y llevar a volumen con HCl 0.01N (concentración de trabajo 0.02 mg/mL).

Dosis 30 mg: Pipetear 3.0 mL de la solución y llevar a un matraz aforado de 20 mL. Diluir y llevar a volumen con HCl 0.01N (concentración de trabajo 0.03 mg/mL).

Dosis 40 mg: Pipetear 4.0 mL de la solución y llevar a un matraz aforado de 20 mL. Diluir y llevar a volumen con HCl 0.01N (concentración de trabajo 0.04 mg/mL).

Solución Estándar 2: preparar por duplicado. Pesar con exactitud alrededor de 50 mg de estándar de Metilfenilato HCl (MPH) en un matraz aforado de 250 mL. Añadir solución disolvente hasta aproximadamente la mitad, agitar enérgicamente y sonicar 5 min. Diluir a volumen con solución disolvente. Seguidamente, realizar:

Dosis 10 mg: Pipetear 1.0 mL de la solución y llevar a un matraz aforado de 100 mL. Diluir y llevar a volumen con solución disolvente (concentración de trabajo 0.002 mg/mL).

Dosis 20 mg: Pipetear 2.0 mL de la solución y llevar a un matraz aforado de 100 mL. Diluir y llevar a volumen con solución disolvente (concentración de trabajo 0.004 mg/mL).

Dosis 30 mg: Pipetear 3.0 mL de la solución y llevar a un matraz aforado de 100 mL. Diluir y llevar a volumen con solución disolvente (concentración de trabajo 0.006 mg/mL).

Dosis 40 mg: Pipetear 4.0 mL de la solución y llevar a un matraz aforado de 100 mL. Diluir y llevar a volumen con solución disolvente (concentración de trabajo 0.008 mg/mL).

Solución Muestras: cada una de las soluciones resultantes de aplicar el procedimiento descrito para el Test de Disolución.

Filtrar todas las muestras a través de filtros de nylon 0.45 µm.

Blanco 1: HCl 0.01N.

Blanco 2: solución disolvente.

Procedimiento

Test de Disolución:

Llenar cada vaso con el volumen indicado (500 mL) del medio de disolución 1 (HCl 0.01N) y acondicionar el medio a 37 ± 0.05 °C. Depositar una cápsula en cada uno de los cestillos e iniciar el

ensayo. Tomar 3.0 mL de muestra de cada vaso y reponerlos con el medio de disolución-1, sin detener el test, a los tiempos establecidos (1 h y 2 h). Realizar el cambio de medio levantando los cestillos (asegurando que se vacíen de medio), vaciando los vasos del medio actual y llenando los vasos con el volumen indicado (500 mL) con el medio de disolución 2 (tampón pH 6.8) previamente acondicionado a 37 ± 0.05 °C. Comprobar la temperatura. Bajar los cestillos y continuar con el test. Tomar 3.0 mL de muestra de cada vaso y reponerlos con el medio de disolución-2 sin detener el test, a los tiempos establecidos (1 h, 2 h, 3 h y 4 h) y diluir las muestras con 12.0 mL de HCl 0.01N (dilución 1:5).

(Nota: Se recomienda realizar las extracciones de muestra y reposiciones de medio de disolución de forma automática. Si se realizan de forma manual, para la etapa de reposición se recomienda pipetear 4.0 mL de muestra y diluir a volumen en un matraz aforado de 20 mL con HCl 0.01 N.

Tener en cuenta que el equipo repone los 3 mL extraídos en todas las extracciones y realiza la dilución 1 a 5 de la etapa básica. Para ello, se debe cargar las cubetas de "dilution" y "substitution" con las soluciones siguientes:

Medio de disolución 1: cargar la cubeta de "substitution" con HCl 0.01 N.

Medio de disolución 2: cargar la cubeta de "substitution" con tampón fosfato pH 6.8 y la cubeta de "dilution" con HCl 0.01 N.)

Análisis cromatográfico:

Identidad del sistema

inyectar 3 veces una de las soluciones estándar preparadas para cada etapa.

El sistema es válido si:

- El CV (n=3) de las áreas del pico de Metilfenilato es ≤ 1.8 % (ver anexo VII).

Análisis

Comprobar que se cumple el requerimiento marcado por la idoneidad del sistema e inyectar blancos, las soluciones estándar y las soluciones muestra con los volúmenes de inyección indicados en las condiciones de trabajo y por duplicado. Registrar los cromatogramas e integrar los picos a identificar y cuantificar (ver cromatogramas de muestra en anexo VIII).

Cálculos

Software

En el Sample Set del software Empower introducir los siguientes valores para la variable Amount:

Amount:

% Amount = $\frac{C_{\text{std}}}{C_{\text{r}}} \times 100$

donde:

C_{std}: concentración real de Metilfenilato HCl en la solución estándar (mg/mL);

C_r: concentración teórica de Metilfenilato HCl en la solución muestra (mg/mL).

Etapa	Dosis	C _r (mg/mL)
Ácida	10 mg	0.01
	20 mg	0.02
	30 mg	0.03
Tampón	40 mg	0.04
	10 mg	0.002
	20 mg	0.004
	30 mg	0.006
	40 mg	0.008

$$C_{mL} = \frac{W_{std}}{V_{std}} \times \frac{V_1}{V_2} \times \frac{A_1}{A_2} \times \frac{(100 - R)}{100}$$

donde:

W_{std} : peso del estándar de Metilfenolato HCl (mg).

V_{std} : volumen de la alícuota del primer matraz de la solución estándar (mL).

V_1 : volumen de la alícuota del primer matraz de la solución estándar (mL).

V_2 : volumen del segundo matraz de la solución estándar (mL).

R : riqueza del estándar de Metilfenolato HCl, expresado en s/s (%).

H : humedad del estándar de Metilfenolato HCl (%).

Fórmula

$$\% \text{ Metilfenolato} = \frac{A_{std} \times V_{std} \times \frac{(100 - R)}{100} \times \frac{A_1}{A_2} \times \frac{100}{V_1}}{A_{mL} \times 100} \times 100$$

donde:

A_{std} : área del pico de Metilfenolato en la solución muestra.

A_{mL} : área del pico de Metilfenolato en la solución estándar.

W_{std} : peso del estándar de Metilfenolato HCl (mg).

R : riqueza del estándar de Metilfenolato HCl, expresado en s/s (%).

H : humedad del estándar de Metilfenolato HCl (%).

F : factor de dilución. Es la relación de volúmenes entre la solución muestra y la solución estándar.

D : dosis (mg).

Para establecer el perfil de disolución introducir los resultados de cada vaso en cada tiempo en la hoja de cálculo (anexo IX).

Criterio de aceptación

Test	Disolución	Tiempo (h)	Criterio de aceptación
Etapa ácida		1	45 - 55 %
		2	45 - 55 %
Etapa tampón		3	45 - 60 %
		4	≥ 80 %
		5	≥ 90 %

Cada uno de los 6 vasos debe cumplir el criterio marcado por la tabla Ph. Eur. 2.9.3.3 para la etapa ácida y Ph. Eur. 2.9.3.2 para la etapa tampón (consultar PNT CC/GEN002).

Bibliografía

Las condiciones cromatográficas están basadas en el método analítico descrito en el test de sustancias relacionadas de Ph. Eur., monografía No. 2235, 'Methylphenolate Hydrochloride', 7ª edición.

9. IDENTIFICACIÓN COLORANTE (Dióxido de titanio)

Reactivos, estándares y materiales

Nombre y calidad o pureza	Código o referencia
Ácido sulfúrico concentrado 95 - 97%	R226
Ácido fosfórico 85%	R219
Péroxido de hidrógeno 30%	R227

Lab. Rubio, S.A.
GARANTÍA DE CALIDAD

Procedimiento

Pesar aproximadamente 2 g de cápsulas vacías en un crisol de cuarzo previamente calcinado, adicionar 1 mL de ácido sulfúrico concentrado y calentar a 600°C durante 2 horas o hasta la completa calcinación. Traspassar el residuo a un vial de identificación y disolverlo en 8 mL de ácido sulfúrico concentrado y 2 mL de ácido fosfórico concentrado. Calentar hasta ebullición vigorosa, dejar enfriar levemente y centrifugar durante 10 minutos. Mezclar el líquido sobrenadante con 5 mL de agua y añadir 0,25 mL de peróxido de hidrógeno.

Criterio de aceptación

La disolución se vuelve roja-anaranjada.

Bibliografía

Ph. Eur., monografía No. 0150, 'Titanium Dioxide', 8ª edición.

10. CALIDAD MICROBIOLÓGICA (C)

Procedimiento

Con periodicidad descrita en el PNT CC/GEN042 (edición vigente) se controla la Calidad Microbiológica de la especialidad. El control se realiza en un laboratorio externo independiente.

Criterio de aceptación

TAMC: ≤ 10³ UFC/g

TYMC: ≤ 10² UFC/g

E. coli: Ausencia en 1 g

Bibliografía

Ph. Eur. 2.6.12 'Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests' y 2.6.13 'Microbiological examination of non-sterile products: tests for specified micro-organisms'.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía: ver cada apartado

Código de especificaciones: ESPNF001/01

Validaciones de métodos

Identificación: VMA191MPH

Impurezas: VMA187MPH

Test de disolución: VMA190MPH

Identificación del colorante (dióxido de titanio): VMA182MPH

Calidad microbiológica: VCM021MPH.001

Documentos relacionados

Lab. Rubio, S.A.
GARANTÍA DE CALIDAD



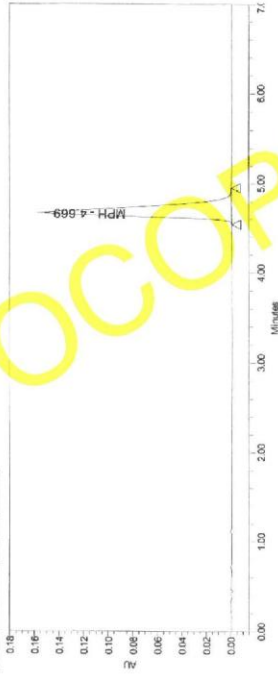
PNT DA/MTD/ACA001
ANEXO II
Versión: VD.01

System Suitability

Component Summary For Area

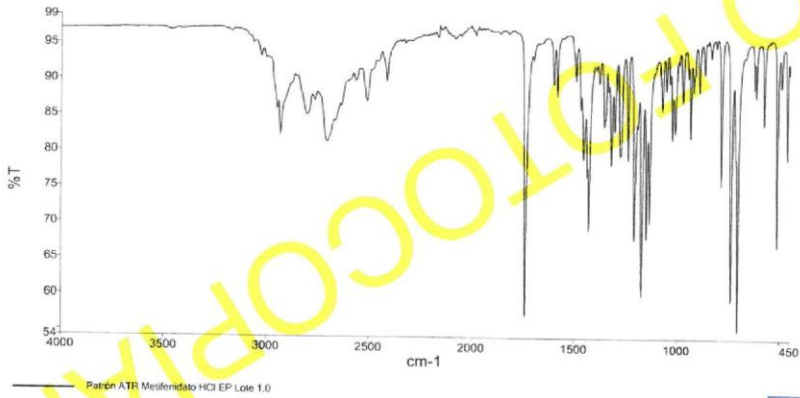
Vial: 1

	Sample	Time (h)	Vol	MPH
1	Standard	1	1	1076138
2	Standard	2	1	1079772
3	Standard	3	1	1077596
4	Standard	4	1	1083332
5	Standard	5	1	1096627
Mean				1090637
% RSD				0.4



Lab. Rubio, S.A.
GARANTIA DE CALIDAD

PNT DA/MTD/ACA001
ANEXO I
Versión: VD.01

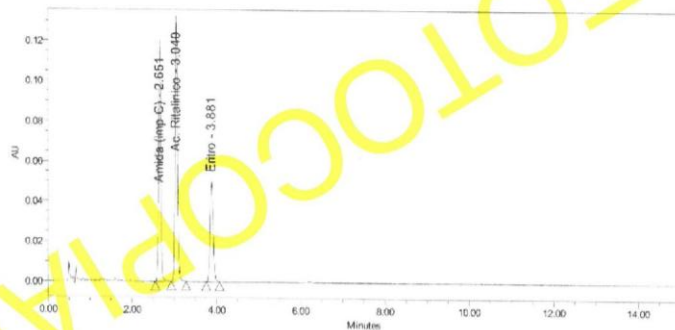


Patrón ATR Metformina HCl EP Lot 1.0



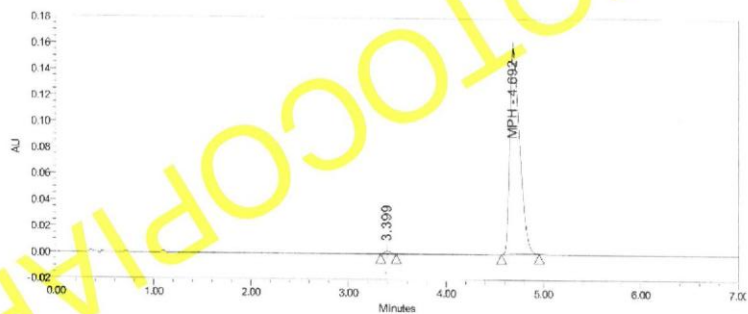
Lab. Rubio, S.A.
GARANTIA DE CALIDAD

SOLUCIÓN DE RESOLUCIÓN



Lab. Rubió, S.A.
GARANTIA DE CALIDAD

Cromatograma muestra Valoración y Uniformidad de Contenido

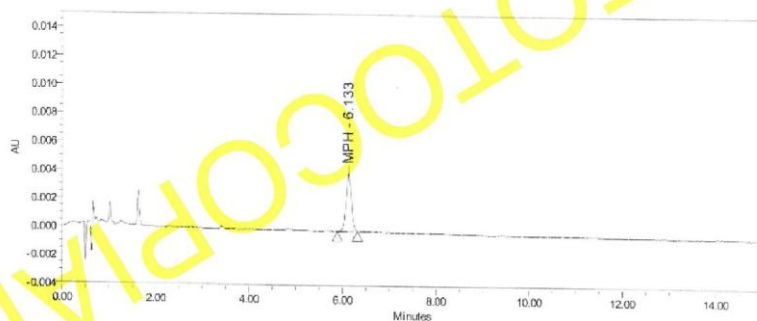


Lab. Rubió, S.A.
GARANTIA DE CALIDAD

PNT DA/MTD/ACA001
ANEXO VI
Versión: VD.01

Rubí

Cromatograma Estándar productos de degradación

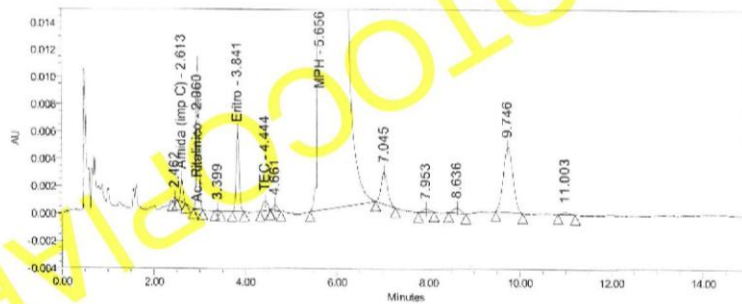


Lab. Rubí, S.A.
GARANTÍA DE CALIDAD

PNT DA/MTD/ACA001
ANEXO V
Versión: VD.01

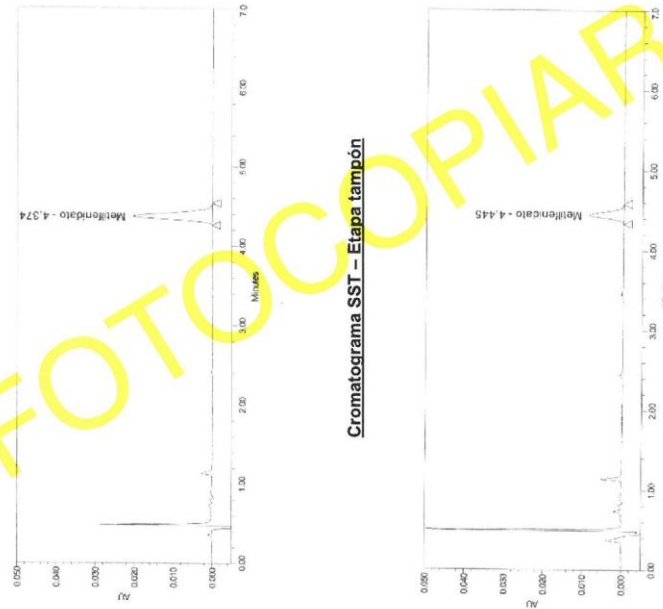
Rubí

Cromatograma muestra impurezas

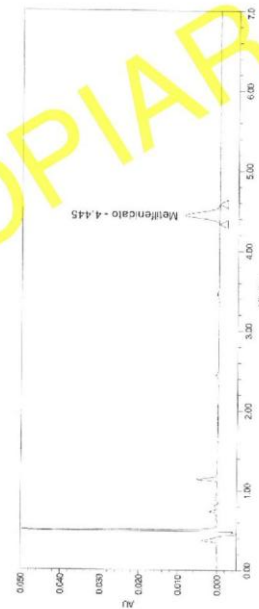


Lab. Rubí, S.A.
GARANTÍA DE CALIDAD

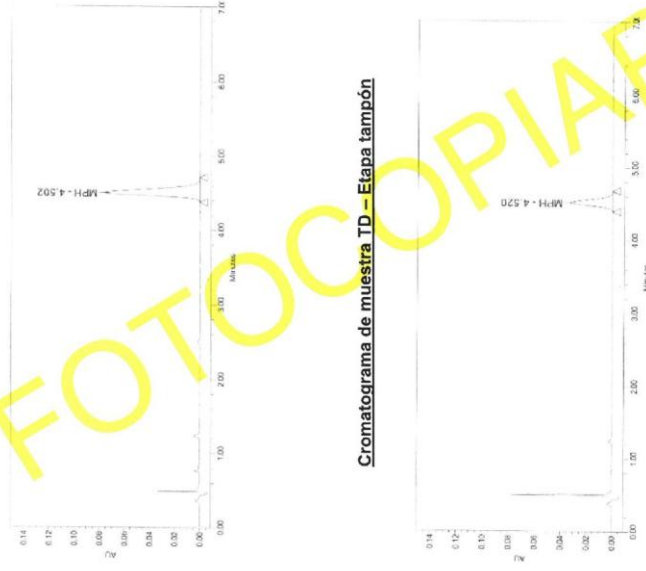
Cromatograma SST – Etapa ácida



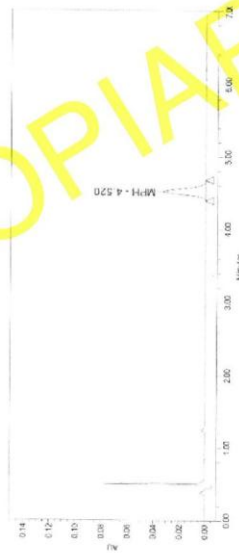
Cromatograma SST – Etapa tampón



Cromatograma de muestra TD – Etapa ácida



Cromatograma de muestra TD – Etapa tampón



ANNEX III: Diagrames d'extracció estudis PK

Estudi pilot en dejú

Experimental period	Inclusi on	-12h	Basal	Rx	+15'	+30'	+1h	+1h 30'	+2h	+2h 30'	+3h	+3h 30'	+4h	+4h 30'	+5h	+5h 30'	+6h	+6h 30'	+7h	+7h 30'	+8h	+9h	+10h	+12h	+13h	+16h	+24h
Medication (240 ml of water)				X																							
Hospital admission		X																									
Hospital discharge																											X
Blood samples (5 ml)			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochemistry/Haemathology	X																										X*
Drug screening	X	X																									
β- HCG	X	X																									
Serology	X																										
Physical examination	X																										X*
Inclusion/Exclusion criteria	X	X																									
E.C.G	X																										X*
Vital signs (SBP, DBP, HR)	X		X			X	X		X		X		X				X				X	X		X			X
Diets		X											X				X						X		X		

* End of Study

Estudi pilot amb aliments

Experimental period	Inclusi on	-12h	Basal	Rx	+15'	+30'	+1h	+1h 30'	+2h	+2h 30'	+3h	+3h 30'	+4h	+4h 30'	+5h	+5h 30'	+6h	+6h 30'	+7h	+7h 30'	+8h	+9h	+10h	+12h	+13h	+16h	+24h
Medication (240 ml of water)				X																							
Hospital admission		X																									
Hospital discharge																											X
Blood samples (5 ml)			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochemistry/Haemathology	X																										X*
Drug screening	X	X																									
β- HCG	X	X																									
Serology	X																										
Physical examination	X																										X*
Inclusion/Exclusion criteria	X	X																									
E.C.G	X																										X*
Vital signs (SBP, DBP, HR)	X		X			X	X		X		X		X				X				X	X		X			X
Diets		X											X				X						X		X		

* End of Study