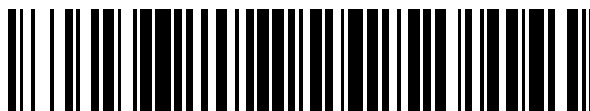


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 164**

51 Int. Cl.:

A61J 3/06 (2006.01)

A61J 3/07 (2006.01)

G01N 33/15 (2006.01)

G05B 15/02 (2006.01)

G05B 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2012 PCT/JP2012/067287**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO13008733**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012 E 12811023 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2730269**

54 Título: **Procedimiento de control de calidad de productos**

30 Prioridad:

08.07.2011 JP 2011152194

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.12.2017

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAGAWA, HIROSHI;
KAMADA, MAKOTO y
MAEDA, JIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 648 164 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de control de calidad de productos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para ensayos de liberación en tiempo real mediante la construcción de un espacio de diseño relacionado con un atributo crítico de calidad de un producto mediante un enfoque de calidad por diseño, para asegurar el atributo crítico de calidad sin realizar ensayos de producto acabado.

Técnica anterior

10 Con la reciente globalización del mercado, los sitios de producción de las industrias manufactureras se han extendido por todo el mundo. En el campo farmacéutico, el desarrollo clínico se desarrolla simultáneamente en una pluralidad de países mediante la explotación de ensayos clínicos mundiales. La aplicación de nuevos medicamentos, la aprobación y la comercialización se llevan a cabo casi en el mismo momento en todo el mundo.

15 En el caso de fabricar el mismo producto en una pluralidad de sitios de fabricación, es importante asegurar la calidad constante del producto estableciendo especificaciones. Dado que los productos medicinales son controlados bajo especificaciones estrictas, el solicitante debe establecer especificaciones para cada producto a ser aprobado y someterse a revisión de las especificaciones para su conveniencia por las autoridades reguladoras. En general, si los productos cumplen con las especificaciones aprobadas se evalúa mediante el ensayo del producto acabado de los productos finales. Recientemente, se ha propuesto un procedimiento basado en ensayos de liberación en tiempo real utilizando datos obtenidos en el proceso de fabricación como ensayos de calidad para evaluar la aprobación o no aprobación para el envío de productos acabados. El ensayo de liberación en tiempo real elimina los ensayos del producto acabado de los productos finales y, por lo tanto, permite el envío inmediato después de la fabricación. Se han publicado ejemplos de descripciones de los formularios de solicitud de aprobación relacionados con los ensayos de liberación en tiempo real en el desarrollo farmacéutico (Literaturas no de patente 1 a 4). Sin embargo, se han aplicado solo en algunos casos de aplicación de nuevos fármacos.

25 En el caso de fabricar el mismo producto en una pluralidad de lugares de fabricación, deben tenerse en cuenta grandes diferencias en la calidad de las materias primas disponibles, la escala de fabricación, el tipo de equipo de fabricación, la pericia del personal encargado de la fabricación, etc. En cada lugar de fabricación, los parámetros del procedimiento, tales como los parámetros del equipo de fabricación, la temperatura y/o el tiempo de reacción, deben ajustarse según su equipo o ambiente para lograr las especificaciones requeridas para el producto acabado.

Lista de citas

30 Literatura no de patente

Literatura no de patente 1: "ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8 (R2), Current Step 4 version", agosto 2009

35 Literatura no de patente 2: Yukio Hiyama, "2008 Health and Labour Sciences Research Grants (Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices), Research on the rapid and efficient process construction of pharmaceutical manufacturing or development and approval review", "2008 Joint Research Report, Research on the establishment of design space in critical steps and real-time release as a control strategy, etc."

40 Literatura no de patente 3: Yukio Hiyama et al., "MHLW Sponsored Science Research Study, Establishing Design Space in critical steps and Control Strategy, Quality Overall Summary Mock P2 (Description Examples)", marzo 2009, 1-57

Literatura no de patente 4: "Application Form for Sakura Tablet, Mock-Up for the Manufacture Method, Specifications, and Test Method Columns of Drug Product (Sample Description), Application Form for Sakura tablet_V2_01_0900310, Research on the construction of steady and efficient processes for the manufacture, development, and approval review of drugs, First Section Meeting", 1-13

45 Sumario de la invención

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de ensayo de liberación en tiempo real estableciendo un espacio de diseño para asegurar constantemente la calidad y un procedimiento para el ensayo de calidad de un producto usando el espacio de diseño.

50 Solución al problema

Específicamente, la presente invención se refiere a:

[1] un procedimiento para el ensayo de liberación en tiempo real de un producto en proceso y/o un producto acabado en un proceso de fabricación estableciendo un espacio de diseño para un atributo de calidad del

producto en proceso y/o el producto acabado usando solo atributos de material como entradas, en el que el procedimiento comprende las etapas de:

- 5 (1) extraer los atributos del material y los parámetros del proceso de fabricación que influyen en el atributo de calidad del producto en proceso y/o del producto acabado;
 (2) convertir los parámetros del proceso de fabricación en atributos del material; y
 (3) calcular la correlación entre los atributos de material obtenidos en las etapas (1) y (2) y el atributo de calidad y preparar el espacio de diseño usando la correlación;

10 [2] el procedimiento según [1], en el que el procedimiento establece un espacio de diseño para un atributo de calidad de un producto farmacéutico;

[3] el procedimiento según [2], en el que el producto farmacéutico es un comprimido o una cápsula;

[4] el procedimiento según [3], en el que el atributo de calidad es una concentración de ingrediente farmacéutico activo en el comprimido o la cápsula;

15 [5] el procedimiento según [4], en el que los atributos de material son la concentración de ingrediente farmacéutico activo en gránulos para formar comprimidos o encapsular y el peso del comprimido sin recubrir o de la cápsula;

[6] el procedimiento según [5], en el que el procedimiento establece un espacio de diseño para el contenido de un ingrediente activo según la siguiente expresión (a):

20 Contenido (%) de un ingrediente activo = $\frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100}$ (a)

\overline{Xa} : Concentración del ingrediente activo en gránulos para comprimidos o encapsulación (frente al % de concentración teórica)

\overline{Wa} : Peso de la comprimido o cápsula sin recubrir (frente al % de peso teórico)

25 [7] el procedimiento según [3], en el que el atributo de calidad es la uniformidad de las unidades de dosificación del comprimido o la cápsula;

[8] el procedimiento según [7], en el que los atributos del material son la uniformidad de la mezcla, la concentración del ingrediente activo farmacéutico en gránulos para formar comprimidos o encapsular, el peso del comprimido o la cápsula sin recubrir y la variación de peso del comprimido sin recubrir o de la cápsula;

30 [9] el procedimiento según [8], en el que el procedimiento establece un espacio de diseño para la uniformidad de unidades de dosificación según la siguiente expresión (e):

Valor de aceptación (%) para la uniformidad de las unidades de dosificación =

35
$$\left| M - \frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100} \right| + k \sqrt{s_w^2 \cdot \left(\frac{\overline{Xa}}{100} \right)^2 + s_x^2 \cdot \left(\frac{\overline{Wa}}{100} \right)^2}$$
 (e)

$$M : \begin{cases} 98,5\% & \left(\frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100} < 98,5\% \right) \\ \frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100} & (98,5\% \leq \frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100} \leq 101,5\%) \\ 101,5\% & (101,5\% \leq \frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100}) \end{cases}$$

40 \overline{Xa} : Concentración de ingredientes farmacéuticos activos en gránulos para comprimidos o encapsulación (frente al % de concentración teórica)

\overline{Wa} : Peso de la comprimido o cápsula sin recubrir (frente al % de peso teórico)

k: 2,0 (cuando el número de muestras es 30) o 2,4 (cuando el número de muestras es 10)

s_x : Uniformidad de mezcla (% de desviación estándar relativa)

s_w : Variación de peso de la comprimido o cápsula sin recubrir (% de desviación estándar relativa)

[10] el procedimiento según [1], en el que el procedimiento comprende la etapa de determinar atributos de material en el proceso de fabricación del producto en proceso y/o el producto acabado y evaluar la calidad del producto en proceso y/o del producto acabado desde los valores determinados y el espacio de diseño;

5 [11] el procedimiento según [1], en el que el procedimiento se utiliza en ensayos de liberación en tiempo real del producto acabado; y

[12] el procedimiento según [1], en el que el espacio de diseño de un producto acabado se establece utilizando el espacio de diseño de dos o más productos en proceso.

Efectos ventajosos de la invención

10 La presente invención proporciona un procedimiento para el ensayo de liberación en tiempo real estableciendo un espacio de diseño para controlar y/o asegurar constantemente un atributo crítico de calidad de un producto de una manera independiente de la variación de parámetros de procedimiento atribuible al sitio de fabricación y/o a las diferencias del equipo de fabricación.

Breve descripción de los dibujos

15 [Figura 1] La figura 1 muestra una estrategia de control para el contenido del compuesto la (que se define en los Ejemplos).

[Figura 2] La figura 2 muestra la relación entre los valores de contenido observados y estimados en concentraciones variables de ingredientes farmacéuticos activos en gránulos para la formación de comprimidos.

20 [Figura 3] La figura 3 muestra la relación entre los valores de contenido observados y estimados en pesos de comprimidos sin recubrir variables.

[Figura 4] La figura 4 muestra una estrategia de control para la uniformidad de unidades de dosificación del compuesto la.

25 [Figura 5] La figura 5 muestra el espacio de diseño construido según las expresiones (a) y (b), en el que el espacio de diseño satisface simultáneamente un contenido de 95,0 a 105,0 % y un valor de aceptación para la uniformidad de unidades de dosificación de 15,0 % o menos en el caso de una uniformidad de mezcla (RSD) del 5,0 %.

30 [Figura 6a] Para verificar la validez del espacio de diseño establecido en la figura 5, se seleccionaron puntos de validación arbitrarios (puntos de validación 1 a 13 de la figura 6a) y se comparó un valor observado de uniformidad de unidades de dosificación con un valor estimado de uniformidad de unidades de dosificación en cada punto de validación (figura 6b).

[Figura 6b] Para verificar la validez del espacio de diseño establecido en la figura 5, se seleccionaron puntos de validación arbitrarios (puntos de validación 1 a 13 de la figura 6a) y se comparó un valor observado de uniformidad de unidades de dosificación con un valor estimado de uniformidad de unidades de dosificación en cada punto de validación (figura 6b).

35 [Figura 6c] La figura 6c muestra una lista de la concentración de ingrediente farmacéutico activo en gránulos para la formación de comprimidos, el peso del comprimido sin recubrir y la variación de peso del comprimido sin recubrir en cada punto de validación.

[Figura 7] La figura 7 es una tabla en la que se enumeran los factores que pueden influir en la calidad del producto farmacéutico sobre la base de cada etapa de un proceso de fabricación.

40

Descripción de realizaciones

Se describirán los términos utilizados en la presente memoria descriptiva.

45 "Espacio de diseño" se refiere a la combinación multidimensional e interacción de variables de entrada (atributos de material y parámetros de procedimiento) en un proceso de fabricación que se ha demostrado para proporcionar garantía de calidad.

"Producto en proceso" se refiere a un producto que no es un producto acabado, pero se obtiene en el curso de la fabricación de un producto acabado requerido para garantizar la calidad.

"Producto acabado" se refiere a un producto final o acabado requerido para garantizar la calidad. Ejemplos de productos acabados incluyen medicamentos que están aprobados por la Ley de Asuntos Farmacéuticos.

50 "Entradas" se refieren a variables en un proceso de fabricación y se refieren específicamente a atributos de material y/o parámetros de procedimiento.

55 "Atributos materiales" se refieren a características derivadas de materiales en un proceso de fabricación o parámetros que representan las características. Ejemplos de los atributos del material en la fabricación de productos farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, las propiedades físicas de un ingrediente farmacéutico activo, las propiedades físicas de cada excipiente (por ejemplo, un diluyente, un aglutinante o un lubricante), la partícula el tamaño del ingrediente farmacéutico activo, el contenido en agua de los gránulos durante un procedimiento de granulación, el tamaño o contenido de partícula por tamaño de partícula de gránulos, la uniformidad de la mezcla o la concentración de ingrediente activo en gránulos para formar comprimidos en un procedimiento de mezclado,

comprimido sin recubrir en un procedimiento de formación de comprimidos, la variación de peso de la comprimido sin recubrir, la dureza de la comprimido sin recubrir o la variación del contenido en un procedimiento de formación de comprimidos y el contenido de agua de la comprimido o la cantidad de película de recubrimiento en un procedimiento de recubrimiento.

5 "Parámetro de procedimiento" se refiere a un parámetro relacionado con las operaciones de fabricación, tales como diversos ajustes del equipo de fabricación, temperatura de reacción o tiempo de reacción. Ejemplos de parámetros de procedimiento en la fabricación de productos farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, la temperatura de reacción, el tiempo de reacción, el número de revoluciones de un molino de martillo, tamaño de malla o velocidad de alimentación en un proceso de fabricación a granel, el caudal de aire de pulverización o el volumen de aire de entrada en un procedimiento de granulación, tiempo de mezcla o velocidad de rotación en un procedimiento de mezclado, presión de compresión o el número de revoluciones de un plato giratorio en un procedimiento de formación de comprimidos y temperatura del aire de entrada, el caudal de aire, el volumen de aire de entrada o el número de revoluciones de un recipiente en un procedimiento de recubrimiento.

15 "Atributo de calidad" se refiere a una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un límite, rango o distribución apropiados para asegurar la calidad del producto deseado. De los atributos de calidad, uno particularmente importante se conoce como un "atributo crítico de calidad."

La frase "establecer el espacio de diseño utilizando solo atributos de material como entradas" significa que el espacio de diseño se prepara utilizando solo atributos de material como entradas para calcular la correlación entre las entradas y el atributo de calidad para establecer el espacio de diseño.

20 "Ensayo de liberación en tiempo real" se refiere a ensayos que son capaces de evaluar la calidad de un producto en proceso y/o un producto final, mediante el ensayo de resultados de materias primas y/o datos obtenidos en un proceso de fabricación sin llevar a cabo el ensayo del producto acabado, y garantizar que la calidad es aceptable.

25 "Calidad" se refiere a una característica requerida para que un producto cumpla con el uso previsto del producto. Las cualidades arbitrarias a controlar pueden seleccionarse entre una pluralidad de características por un fabricante. La calidad de un medicamento puede ser cualquier característica seleccionable por los expertos en la técnica sin limitaciones particulares. Ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, la pureza de un ingrediente farmacéutico activo, el contenido del ingrediente activo, la cantidad de impurezas, la uniformidad de las unidades de dosificación, las propiedades de disolución de un producto farmacéutico sólido y la aparición de un producto farmacéutico.

30 La frase "evaluar la calidad" significa examinar si los datos sobre cada atributo material obtenido en un proceso de fabricación se incluyen dentro del espacio de diseño, para juzgar que el producto en proceso, el producto final y/o el producto farmacéutico tienen la garantía calidad de interés si los datos caen dentro del espacio de diseño y/o juzgar que el producto en proceso, el producto final y/o el producto farmacéutico no tienen la calidad de interés garantizada si los datos caen fuera del espacio de diseño.

35 "Estrategia de control" se refiere a un conjunto planificado de controles, derivados del entendimiento actual del producto y del proceso de fabricación, que garantiza el rendimiento del proceso de fabricación y la calidad del producto.

40 "Producto farmacéutico" se refiere a un fármaco medicinal administrable por vía oral o parenteral, que puede ser un producto farmacéutico sólido o un producto farmacéutico no sólido. Ejemplos de "productos farmacéuticos" incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, soluciones e inyecciones.

El "ingrediente activo" en un producto farmacéutico se refiere a un ingrediente que exhibe eficacia de fármaco y puede usarse indistintamente con el "fármaco principal" en la presente memoria descriptiva.

A continuación, se describirán específicamente realizaciones de la presente invención.

45 Una realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para ensayos de liberación en tiempo real de un producto en proceso y/o un producto final en un proceso de fabricación estableciendo un espacio de diseño para un atributo de calidad del producto en proceso y/utilizando solo los atributos de material como entradas. Este procedimiento comprende las siguientes etapas (1) a (3):

- (1) extraer los atributos del material y los parámetros del proceso de fabricación que influyen en el atributo de calidad del producto en proceso y/o del producto acabado;
- 50 (2) convertir los parámetros del proceso de fabricación en atributos del material; y
- (3) calcular la correlación entre los atributos de material obtenidos en las etapas (1) y (2) y el atributo de calidad y preparar el espacio de diseño utilizando la correlación.

55 La presente invención se refiere a un procedimiento de ensayo de liberación en tiempo real para el ensayo de calidad de un producto en proceso y/o un producto acabado, que comprende usar el espacio de diseño así establecido. La presente invención se refiere a un procedimiento para examinar, confirmar, verificar y/o asegurar la

- calidad de un producto en proceso y/o un producto acabado, que comprende evaluar la calidad usando espacio de diseño establecido solo con atributos de material como entradas a un producto obtenido por dicho procedimiento. El procedimiento para el ensayo de calidad de la presente invención comprende la etapa de determinar atributos de material en el proceso de fabricación de un producto cuya calidad debe examinarse y evaluar la calidad del producto en proceso y/o el producto acabado a partir de los valores determinados y el espacio de diseño. El producto en proceso y/o el producto acabado se considera que satisface la calidad de interés si los valores determinados caen dentro del espacio de diseño. Se considera que el producto en proceso y/o el producto acabado no satisfacen la calidad de interés si los valores determinados caen fuera del espacio de diseño. Preferiblemente, el procedimiento de la presente invención se puede usar en el ensayo de liberación en tiempo real de un producto farmacéutico final.
- 5
- 10 Con el fin de diseñar un proceso de fabricación, lo que la calidad de un producto debe tener es por lo general predeterminado, y el proceso de fabricación se selecciona para lograr la calidad. Un enfoque más sistemático para el desarrollo del diseño del proceso de fabricación implica la comprensión del procedimiento del producto o del procedimiento, así como la consideración dada a los procedimientos para el control del proceso de fabricación o la gestión del riesgo de la calidad.
- 15 Los ensayos de liberación en tiempo real no son ensayos de calidad que se realizan después de la fabricación de un producto cuya calidad debe garantizarse. Por el contrario, este procedimiento asegura la calidad de un producto que se obtiene sobre la base de datos previamente estudiados sobre factores en el proceso de fabricación que influyen en la calidad del producto. El uso de ensayos de liberación en tiempo real elimina la necesidad de ensayos de calidad antes del envío y, por lo tanto, permite ventajosamente el envío inmediato después de la fabricación. Los ensayos de liberación en tiempo real se pueden realizar utilizando el espacio de diseño indicado por la combinación multidimensional de entradas en un proceso de fabricación que se ha demostrado para proporcionar garantía de calidad. En los ensayos de liberación en tiempo real que utilizan el espacio de diseño, un producto que se obtiene finalmente se considera que satisface la calidad objetivo si los datos obtenidos en un proceso de fabricación caen dentro del espacio de diseño definido. En el desarrollo farmacéutico, la aprobación de un cierto espacio de diseño por parte de las autoridades reguladoras permite mejoras en el proceso de fabricación, dentro del espacio de diseño descrito en el certificado de aprobación, sin más revisión (Literatura no de patente 1; Moheb M. Nasr y col., "Pharmaceutical Development: ICH Q8/Q (8) R", 3 de diciembre de 2008, XP055183188).
- 20
- 25
- Ejemplos de factores en un proceso de fabricación que pueden influir en la calidad incluyen dos factores: parámetros del procedimiento (por ejemplo, diversos ajustes del equipo, temperatura de reacción y tiempo de reacción) y atributos de los materiales atribuibles a las características de los materiales. En el caso de utilizar espacio de diseño en ensayos convencionales de liberación en tiempo real, el espacio de diseño se define mediante una combinación de parámetros de procedimiento o una combinación de atributos de material y parámetros de procedimiento. En tal caso, incluso solo pequeñas diferencias en el sitio de fabricación, el equipo de fabricación o la escala de fabricación requieren inevitablemente la reconstrucción del espacio de diseño según la necesidad porque cada parámetro del procedimiento varía. En el desarrollo farmacéutico, es necesario redefinir un cierto espacio de diseño definido por los parámetros del procedimiento, incluso si es aprobado por las autoridades reguladoras, cuando se cambia un lugar de fabricación, una escala de fabricación o similar, por ejemplo, debido a la sustitución de equipos de fabricación o sus partes asociadas con el fallo del equipo de fabricación, etc., o el cambio en el número de productos a producir. Esto se debe a que el espacio de diseño autorizado ya no puede ser el espacio de diseño óptimo para garantizar la calidad de los productos que se obtienen mediante la fabricación después de tales cambios. El espacio de diseño así modificado puede necesitar ser revisado más a fondo por las autoridades reguladoras. Por lo tanto, la liberación en tiempo real utilizando el espacio de diseño establecido por el procedimiento convencional abarca la contradicción del espacio de diseño necesario redefinición o revisión adicional por las autoridades reguladoras asociadas con cambios en las condiciones de fabricación tales como equipo de fabricación o sitio de fabricación, utilizando los parámetros del procedimiento, a pesar de la ventaja de que las mejoras en el proceso de fabricación dentro del espacio de diseño aprobado descrito en el expediente son permitidas sin más revisión.
- 30
- 35
- 40
- 45
- Los presentes inventores han considerado una construcción independiente de parámetros de procedimiento de un espacio de diseño más capaz de asegurar constantemente que la calidad sea importante. Por lo tanto, los presentes inventores han intentado establecer un espacio de diseño analizando transversalmente los resultados de estudio en todas las escalas pequeñas, medianas y grandes, no usando los resultados del estudio solamente a una escala de producción real y, consecuentemente, solo atributos materiales. El espacio de diseño así establecido usando solo atributos de material requiere simplemente definir parámetros de procedimiento para satisfacer atributos de material, incluso si se modifica el sitio de fabricación, el equipo de fabricación o la escala de fabricación o similar. Esto significa que los parámetros de procedimiento arbitrarios que satisfacen atributos de material se pueden establecer porque el atributo de calidad se asegura en base a los atributos de material. Además, los atributos materiales en cada procedimiento se controlan multidimensionalmente. Por lo tanto, los resultados sobre los atributos del material determinados en el procedimiento pueden utilizarse para ajustar los valores objetivo de los atributos del material en los procedimientos subsiguientes o posteriores. Esto puede minimizar la variabilidad de la calidad en la producción rutinaria.
- 50
- 55
- 60 Las entradas (atributos de material o parámetros de procedimiento) que influyen en el atributo de calidad de un producto en proceso y/o un producto acabado pueden seleccionarse usando un enfoque habitualmente realizado por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en los ensayos de liberación en tiempo real de un producto farmacéutico, las

entradas (atributos materiales o parámetros del procedimiento) que influyen en el atributo de calidad del fármaco se extraen como candidatos basándose en la experiencia pasada o en los resultados de los ensayos preliminares. A continuación, se confirme o no la variación de estas entradas candidatas en el atributo de calidad del producto farmacéutico mediante experimentos (véase, por ejemplo, las Literaturas no de patente 1 a 4). La Conferencia Internacional sobre la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) ha emitido varias directrices en relación con el desarrollo farmacéutico: Literatura no de patente 4, "QUALITY RISK MANAGEMENT Q9", 2005 (Literatura no de patente 5), y "PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM Q10", 2008 (Literatura no de patente 6). Las entradas que influyen en el atributo de calidad del producto en proceso y/o del producto acabado pueden ser seleccionadas por los expertos en la técnica usando enfoques, etc. mostrados en estas directrices. Aunque los procedimientos específicos no se limitan a los mostrados aquí, se extrae un atributo de calidad de interés y se selecciona sobre la base del perfil de producto objetivo de calidad (QTPP) para asegurar la calidad deseada de un producto farmacéutico. Las entradas que influyen en el atributo de calidad de interés se extraen y se someten a la evaluación del riesgo (por ejemplo, identificación del riesgo, análisis de riesgo o evaluación del riesgo) para extraer las entradas candidatas. Posteriormente, si los experimentos confirman o no la variación de las entradas candidatas influye en el atributo de calidad del producto farmacéutico de interés.

A partir de entonces, se establece el espacio de diseño. Se incluye un parámetro de procedimiento en los factores que influyen en la calidad, y se selecciona un atributo de material que está directamente influenciado por el parámetro de procedimiento en lugar del parámetro de procedimiento. Una vez que los atributos de material se extraen así, los expertos en la técnica pueden calcular la correlación entre los atributos de material y el atributo de calidad mediante un enfoque conocido en la técnica. El espacio de diseño se define inequívocamente mediante la correlación. Específicamente, los expertos en la técnica establecen una especificación del atributo de calidad y preparan el espacio de diseño sobre la base de esta especificación y la correlación calculada.

A continuación, se determinan los atributos del material en el proceso de fabricación para el producto en proceso y/o el producto acabado a examinar. El producto en proceso y/o el producto acabado se considera que alcanza la calidad de interés si los valores determinados caen dentro del espacio de diseño. Se considera que el producto en proceso y/o el producto acabado no satisfacen la calidad de interés si los valores determinados caen fuera del espacio de diseño.

Ejemplos de factores que pueden influir en la calidad del producto farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, los factores enumerados en la figura 7.

A continuación, se describe un sistema para el ensayo de calidad equipado con una unidad que lleva a cabo el procedimiento para el ensayo de calidad de la presente invención, y un sistema para el control de calidad usando el sistema para ensayos de calidad. El sistema comprende, pero no se limita a, por ejemplo, una unidad que determina atributos de material preseleccionados para asegurar la calidad de interés (por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectrofotómetros de absorción visible ultravioleta, espectroscopia de infrarrojo cercano, espectroscopia Raman, medidores de humedad, balanzas de precisión, medidores de dureza y analizadores de área específica), una unidad que evalúa si los atributos de material determinados se encuentran dentro del espacio de diseño establecido con solo atributos de material como entradas (por ejemplo, un ordenador) y una unidad que muestra los resultados de la evaluación (por ejemplo, una pantalla de ordenador).

En el presente documento se describe un producto en proceso y/o un producto acabado cuya calidad ha sido asegurada por el procedimiento y/o el sistema para ensayos de calidad. A continuación, se describe también un producto farmacéutico cuya calidad ha sido asegurada por el procedimiento y/o el sistema para ensayos de calidad.

En una realización adicional de la presente invención, el espacio de diseño de un producto acabado (preferiblemente, un producto farmacéutico) se establece utilizando el espacio de diseño de dos o más productos en proceso. Cada producto farmacéutico es una mezcla compuesta de muchos componentes o ingredientes. Dicho producto, aunque dependiendo de su tipo, también requiere múltiples etapas para su proceso de fabricación y necesita tener alta calidad en cuanto a un número de artículos (por ejemplo, el contenido de un ingrediente activo, la cantidad de impurezas, propiedades de disolución o naturaleza) como medicamento. Por lo tanto, el establecimiento de espacio de diseño y ensayos de liberación en tiempo real usando este espacio de diseño se han considerado anteriormente como muy difíciles de conseguir para un producto farmacéutico. El procedimiento de la presente invención establece un espacio de diseño para asegurar atributos de material de productos en proceso según la necesidad y además construye el espacio de diseño del producto acabado usando el espacio de diseño compuesto por los atributos de material de los productos en proceso. En este procedimiento, el espacio de diseño de los productos en proceso puede establecerse utilizando atributos de material o parámetros de procedimiento como entradas y se establece preferiblemente utilizando solo atributos de material como entradas.

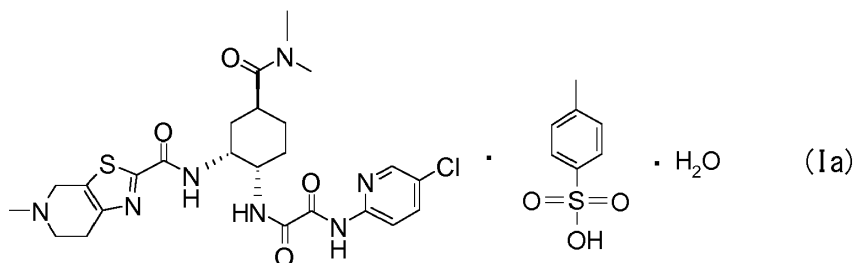
A continuación, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está de ninguna manera limitada a estos ejemplos.

Ejemplos

Las comprimidos usadas en los ejemplos tenían formulaciones descritas en la Tabla 1 y contenían N¹-(5-

chloropyridin-2-il) - N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo [5,4-c] piridin-2-il) carbonil] amino} ciclohexil) etanodiamida p-toluensulfonato monohidratado representado por la siguiente fórmula (Ia) (también denominado compuesto Ia en la presente memoria descriptiva):

[Fórmula 1]



5

como ingrediente activo. El compuesto Ia puede producirse por un procedimiento descrito en, por ejemplo, los documentos WO2003/000657 o WO2003/000680 o un procedimiento equivalente al mismo.

10

Con el fin de preparar los comprimidos, los componentes en las formulaciones descritas en la Tabla 1, excepto para hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, se mezclaron y granularon con una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa. Los gránulos resultantes se mezclaron con estearato de magnesio para preparar gránulos para la formación de comprimidos, que luego se moldearon por compresión en comprimidos. Los comprimidos sin recubrir se revistieron por pulverización con una solución de recubrimiento obtenida disolviendo una mezcla de hipromelosa, óxido de titanio, talco, Macrogol 6000 y óxido férrico amarillo o óxido férrico en agua purificada.

[Tabla 1]

15

Formulación	comprimido 15 mg (mg)	comprimido 30 mg (mg)
El compuesto Ia (en términos del compuesto I)	20,2 (15,0)	40,4 (30,0)
D-manitol	q.b.	q.b.
Almidón parcialmente pregelatinizado	21	42
Crospovidona	5,4	10,7
Hidroxipropilcelulosa	3,1	6,1
Estearato de magnesio	0,8	1,6
Total de comprimidos sin recubrir	100	200
Hipromelosa	3	6
Óxido de titanio	0,3	0,6
Talco	1	2,1
Macrogol 6000	0,6	1,2
Óxido férrico amarillo	rastro	-
Óxido férrico	-	rastro
Cera de carnauba	rastro	rastro
Talco	rastro	rastro
Total de comprimido	105	210

(Ejemplo 1) Contenido del ingrediente activo del producto farmacéutico final

(i. Procedimiento de evaluación de la calidad mediante ensayos convencionales)

20

Los comprimidos de 15 mg se disolvieron en una solución acuosa de agua/acetonitrilo (1:1). La cantidad de compuesto Ia se determinó por HPLC. La cantidad de compuesto Ia se calculó de manera similar para los comprimidos de 30 mg.

(ii. Procedimiento para la evaluación de la calidad mediante ensayos de liberación en tiempo real)

25

Se estudiaron parámetros en el proceso de fabricación que influyeron en gran medida el contenido de ingrediente activo de los productos farmacéuticos finales a la luz de los hallazgos obtenidos en una pluralidad de procedimientos de fabricación a escalas de 1 kg a 500 kg. Como resultado, se identificó la concentración de ingrediente activo en gránulos para formar comprimidos en el procedimiento de mezcla y la fuerza de compresión y el peso del comprimido sin recubrir en el procedimiento de formación de comprimidos como los parámetros, como se muestra en la figura 1. Aunque los productos farmacéuticos finales fueron comprimidos recubiertos, no se tomaron en consideración parámetros de proceso de fabricación en el procedimiento de recubrimiento, porque los componentes que afectarían el contenido de un ingrediente activo en un comprimido sin recubrir no se usan generalmente como agentes de recubrimiento. Por lo tanto, no se tuvo en cuenta ningún parámetro del proceso de fabricación en el

30

procedimiento de recubrimiento. Dado que la influencia de la fuerza de compresión, que es un parámetro del procedimiento, se refleja por el peso del comprimido sin recubrir, se planteó la hipótesis de que el contenido de ingrediente activo de los productos farmacéuticos finales podría ser controlado por los atributos del material, la concentración en gránulos para la formación de comprimidos en el procedimiento de mezcla y el peso del comprimido sin recubrir en el procedimiento de formación de comprimidos. Sobre la base de esta hipótesis, se estableció la siguiente expresión (a) usando la concentración del compuesto en los gránulos para compresión y el peso del comprimido sin recubrir como el procedimiento para calcular un valor de contenido estimado:

[Expresión 3]

$$\text{Contenido de un ingrediente activo (\%)} = \frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100} \quad (a)$$

\overline{Xa} : Concentración del ingrediente activo en gránulos para comprimidos o encapsulación (frente al % de concentración teórica)

\overline{Wa} : Peso de la comprimido o cápsula sin recubrir (frente al % de peso teórico)

Las figuras 2 y 3 muestran los resultados de la evaluación de la relación entre el valor real del contenido del compuesto y el valor del contenido del compuesto estimado según la expresión (a) en cada comprimido con respecto a los comprimidos de 30 mg. El contenido del compuesto en cada comprimido y la concentración del compuesto en los gránulos para compresión se determinaron por HPLC. La figura 2 muestra la relación entre los valores de contenido real y estimado en diferentes concentraciones de ingrediente activo (fármaco principal) en los gránulos para compresión. La figura 3 muestra la relación entre los valores de contenido real y estimado en diferentes pesos de comprimidos sin recubrir.

Como se muestra en las figuras 2 y 3, el coeficiente de correlación (el coeficiente de correlación se indica mediante r en cada diagrama) entre el valor real del contenido del compuesto y el valor del contenido del compuesto estimado según la expresión (a) en cada comprimido era 0,9981 o 0,9992, demostrando que era razonable calcular el contenido de ingrediente activo según la expresión (a).

Se preparó un espacio de diseño para el contenido de ingrediente activo de los comprimidos que contenían el compuesto como ingrediente activo fijando el valor calculado según la expresión (a) dentro de un intervalo arbitrario que satisface la calidad requerida como medicamento. Este espacio de diseño se utilizó en ensayos de emisión en tiempo real del contenido para evaluar la calidad.

La expresión (a) descrita anteriormente depende solamente de la concentración de ingrediente activo en gránulos para comprimidos y del peso de la comprimido sin recubrir y, como tal, puede utilizarse en el establecimiento de espacio de diseño para el contenido de ingrediente activo de comprimidos sin necesidad de tomar en cuenta (por ejemplo, el grado de disolución del ingrediente activo) atribuible a las características del ingrediente activo y sin limitación en cuanto al tipo de ingrediente activo.

(Ejemplo 2) Uniformidad de las unidades de dosificación del producto farmacéutico final

(i. Procedimiento de evaluación de la calidad mediante ensayos convencionales)

El ensayo sobre la uniformidad de las unidades de dosificación de comprimidos que contienen el compuesto se realiza según el ensayo de uniformidad de contenido entre los procedimientos de ensayo para la uniformidad de unidades de dosificación prescritas por la Farmacopea JP, US y EP. Específicamente, el contenido de compuesto en cada producto farmacéutico se determina por HPLC para diez o treinta comprimidos de 15 mg. El valor de aceptación (AV) se calcula según la expresión (b) mostrada a continuación. Se considera que el contenido es uniforme entre los productos farmacéuticos cuando el AV es 15,0 % o menor (en el caso de 10 muestras) o 25,0 % o menos (en el caso de 30 muestras). La uniformidad del contenido se evalúa para los comprimidos de 30 mg mediante un cálculo similar.

[Expresión 4]

$$\text{Valor de aceptación (AV)(\%)} \text{ para la uniformidad de contenido} = \left| M - \overline{X} \right| + ks \quad (b)$$

\overline{X} : Contenido (%) de un ingrediente activo en el medicamento

k: 2,0 (cuando el número de muestras es 30) o 2,4 (cuando el número de muestras es 10)

$$M : \begin{cases} 98,5\% & (\bar{X} \leq 98,5\%) \\ \bar{X} & (98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%) \\ 101,5\% & (101,5\% \leq \bar{X}) \end{cases}$$

s: Desviación estándar $\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$

(n = número de muestras, x₁, x₂, ... x_n cada uno representa el contenido de ingrediente activo de cada muestra individual probada)

5 **(ii. Procedimiento para la evaluación de la calidad mediante ensayos de liberación en tiempo real)**

Se estudiaron parámetros en el proceso de fabricación que influyeron en gran medida en la uniformidad de las unidades de dosificación de comprimidos que contenían el compuesto la como ingrediente activo a la luz de los hallazgos obtenidos sobre una pluralidad de procedimientos de fabricación a escalas de 1 kg a 500 kg. Como resultado, el tiempo de mezclado, la uniformidad de la mezcla y la concentración de ingrediente activo en gránulos para formar comprimidos en el procedimiento de mezcla y la fuerza de compresión, el peso del comprimido sin recubrir y la variación de peso del comprimido sin recubrir en el procedimiento de formación de comprimidos fueron como los parámetros, como se muestra en la figura 4. Dado que la influencia del tiempo de mezcla y de la fuerza de compresión, que son parámetros del procedimiento, se refleja por la uniformidad de la mezcla y el peso de la comprimido sin recubrir, respectivamente, se planteó la hipótesis de que la uniformidad de unidades de dosificación de los productos farmacéuticos finales podría ser controlada por la uniformidad de la mezcla, la concentración de ingrediente activo en gránulos para comprimidos, el peso de la comprimido sin recubrir y la variación en peso de la comprimido sin recubrir.

La expresión (b) descrita como un procedimiento para calcular el valor de aceptación (AV) en ensayos de uniformidad de contenido entre los procedimientos de ensayo para la uniformidad de unidades de dosificación prescritas por la Farmacopea JP, US y EP puede describirse mediante la siguiente expresión (c) en a la luz de los resultados del Ejemplo 1 (ii):

[Expresión 5]

$$\text{Valor de aceptación (AV)(\%)} \text{ para uniformidad de contenido} = \left| M - \frac{\bar{X}_a \cdot \bar{W}_a}{100} \right| + ks \quad (c)$$

$$M : \begin{cases} 98,5\% & (\frac{\bar{X}_a \cdot \bar{W}_a}{100} \leq 98,5\%) \\ \frac{\bar{X}_a \cdot \bar{W}_a}{100} & (98,5\% \leq \frac{\bar{X}_a \cdot \bar{W}_a}{100} \leq 101,5\%) \\ 101,5\% & (101,5\% \leq \frac{\bar{X}_a \cdot \bar{W}_a}{100}) \end{cases}$$

25 \bar{X}_a : Concentración del ingrediente activo en gránulos para comprimidos o encapsulación (frente al % de concentración teórica)

\bar{W}_a : Peso de la comprimido o cápsula sin recubrir (frente al % de peso teórico)

k: 2,0 (cuando el número de muestras es 30) o 2,4 (cuando el número de muestras es 10)

30 La desviación estándar s se calcula según la siguiente expresión (d) utilizando la concentración de ingrediente activo en gránulos para comprimidos, el peso del comprimido sin recubrir, la uniformidad de mezcla y la variación en peso del comprimido sin recubrir (Chem. Pharm. Bull. 49 (11), 1412-1419 (2001)):

[Expresión 6]

$$s = \sqrt{s_w^2 \cdot \left(\frac{\overline{Xa}}{100}\right)^2 + s_x^2 \cdot \left(\frac{\overline{Wa}}{100}\right)^2} \quad (d)$$

s_x : Uniformidad de mezcla (desviación estándar relativa %)

s_w : Variación de peso del comprimido sin recubrir (desviación estándar relativa %)

5 $(\overline{Xa}$ y \overline{Wa} son como se han definido anteriormente en la expresión (c))

10 Sobre la base de la hipótesis de que la uniformidad de las unidades de dosificación podría ser controlada por la uniformidad de la mezcla, la concentración del ingrediente activo en gránulos para comprimidos, el peso del comprimido sin recubrir y la variación en peso del comprimido sin recubrir, la siguiente expresión (e) se estableció como el procedimiento para calcular la uniformidad de las unidades de dosificación:

[Expresión 7]

Valor de aceptación (%) para uniformidad de unidades de dosificación =

$$\left| M - \frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100} \right| + k \sqrt{s_w^2 \cdot \left(\frac{\overline{Xa}}{100}\right)^2 + s_x^2 \cdot \left(\frac{\overline{Wa}}{100}\right)^2} \quad (e)$$

$(\overline{Xa}, \overline{Wa}, s_x, s_w, M, \text{ y } k$ son como se ha definido anteriormente en las expresiones (c) y (d))

15 El valor calculado según la expresión (e) utilizando cada valor de parámetro obtenido en el proceso de fabricación era casi el mismo que el valor calculado según la expresión (b), demostrando que era razonable calcular la uniformidad de unidades de dosificación según la expresión (e).

20 Se preparó un espacio de diseño para la uniformidad de las unidades de dosificación de los comprimidos que contenían el compuesto la como ingrediente activo fijando el valor de aceptación (%) para la uniformidad de las unidades de dosificación calculadas según la expresión (e) dentro de un intervalo arbitrario que satisface la calidad requerida como un medicamento. Este espacio de diseño se usó en ensayos de liberación en tiempo real de la uniformidad de las unidades de dosificación para evaluar la calidad.

25 La expresión (e) descrita anteriormente depende solamente de la uniformidad de la mezcla, de la concentración de ingrediente activo en gránulos para comprimidos, del peso de la comprimido sin recubrir y de la variación de peso de la comprimido sin recubrir y, como tal, puede utilizarse en el establecimiento del espacio de diseño para la uniformidad de las unidades de dosificación de comprimidos sin necesidad de tener en cuenta atributos materiales (por ejemplo, el grado de disolución del ingrediente activo) atribuibles a las características del ingrediente activo y sin limitación en cuanto al tipo de ingrediente activo.

30 **(Ejemplo 3) Evaluación simultánea del contenido de ingrediente activo y uniformidad de unidades de dosificación del producto farmacéutico final**

(i. Procedimiento de evaluación de la calidad mediante ensayos convencionales)

35 Los procedimientos de (i. Procedimiento para la evaluación de la calidad mediante ensayos convencionales) del (Ejemplo 1) e (i. Procedimiento de evaluación de la calidad por ensayos convencionales) del (Ejemplo 2) para evaluar respectivamente el cumplimiento de la especificación del contenido de ingrediente activo y la uniformidad de unidades de dosificación del producto farmacéutico final.

(ii. Procedimiento para la evaluación de la calidad mediante ensayos de liberación en tiempo real)

40 Se estableció un espacio de diseño para el ensayo de la conformidad de la especificación del contenido de ingrediente activo y la uniformidad de unidades de dosificación del producto farmacéutico (comprimidos) que contenía el compuesto la como ingrediente activo usando los resultados de los Ejemplos 1(ii) y 2(ii). Este establecimiento empleó cuatro atributos de material (la concentración de ingrediente activo en gránulos para comprimidos, el peso de la comprimido sin recubrir, la uniformidad de mezcla (RSD) y la variación de peso de la comprimido sin recubrir) mostrada en las figuras 1 y 4. La figura 5 muestra el espacio de diseño (espacio (X) en el diagrama) cuando las especificaciones para el contenido de ingrediente activo y la uniformidad de unidades de dosificación se fijaron en 95,0 a 105,0 % y 15,0 %, respectivamente. El espacio de diseño mostrado en la figura 5 se basa en una uniformidad de mezcla (RSD) de 5,0 %.

5 Se evaluaron los atributos del material (la concentración de gránulos de ingrediente activo para comprimidos, el peso del comprimido sin recubrir y la variación de peso del comprimido sin recubrir) del producto farmacéutico final para determinar su conformidad con el espacio de diseño. Como resultado, el cumplimiento de la especificación del contenido de ingrediente activo y la uniformidad de unidades de dosificación del producto farmacéutico final se evaluó con éxito simultáneamente.

(iii. Verificación de la validez del espacio de diseño establecido)

10 Con el fin de verificar la validez del espacio de diseño establecido en el párrafo anterior ii, se seleccionaron puntos de validación arbitrarios (puntos de validación 1 a 13 de la figura 6a). La figura 6c muestra una lista de la concentración de ingrediente activo (fármaco principal) en gránulos para comprimidos, el peso del comprimido sin recubrir y la variación de peso del comprimido sin recubrir en cada punto de validación. Todos estos puntos de validación entran dentro del ámbito de expresión (e) en el caso de un valor de aceptación de uniformidad de unidades de dosificación de 15,0 %. El valor real para la uniformidad de las unidades de dosificación se comparó con el valor estimado de la uniformidad de las unidades de dosificación en cada punto de validación. Como resultado, no se encontró gran diferencia entre los valores observados de uniformidad de unidades de dosificación y los valores estimados de uniformidad de unidades de dosificación en todos los puntos de validación (figura 6b).

Aplicabilidad Industrial

20 La presente invención proporciona un procedimiento independiente del parámetro de procedimiento para el control de calidad de un producto que utiliza un espacio de diseño y proporciona además un procedimiento para el ensayo de calidad de un producto usando ensayos de liberación en tiempo real. El procedimiento de la presente invención permite una fácil continuación de la fabricación de productos de la misma calidad incluso cuando se cambia el lugar de fabricación, el equipo de fabricación o la escala de fabricación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para ensayos de liberación en tiempo real de un producto en proceso y/o un producto acabado en un proceso de fabricación estableciendo un espacio de diseño para un atributo de calidad del producto en proceso y/o el producto acabado usando solo atributos de material como entradas, en el que el procedimiento comprende las etapas de:
- 10 (1) extraer los atributos del material y los parámetros del proceso de fabricación que influyen en el atributo de calidad del producto en proceso y/o del producto acabado;
 (2) convertir los parámetros del proceso de fabricación en atributos del material; y
 (3) calcular la correlación entre los atributos de material obtenidos en las etapas (1) y (2) y el atributo de calidad y preparar el espacio de diseño utilizando la correlación.
- 15 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento establece un espacio de diseño para un atributo de calidad de un producto farmacéutico.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el producto farmacéutico es un comprimido o una cápsula.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el atributo de calidad es el contenido de un ingrediente activo en el comprimido o en la cápsula.
5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que los atributos de material son la concentración de ingrediente activo en gránulos para formación de comprimidos o encapsulación y el peso del comprimido o de la cápsula sin recubrir.
- 20 6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que el procedimiento establece un espacio de diseño para el contenido de un ingrediente activo según la siguiente expresión (a):

$$\text{Contenido (\%)} \text{ de un ingrediente activo} = \frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100} \quad (a)$$

- 25 \overline{Xa} : Concentración del ingrediente activo en gránulos para formación de comprimidos o encapsulación (frente al % de concentración teórica)
 \overline{Wa} : Peso del comprimido o cápsula sin recubrir (frente al % de peso teórico)

7. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el atributo de calidad es la uniformidad de unidades de dosificación del comprimido o de la cápsula.
- 30 8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que los atributos de material son la uniformidad de mezcla, la concentración de ingrediente activo en gránulos para formación de comprimidos o encapsulación, el peso del comprimido o de la cápsula sin recubrir y la variación de peso del comprimido o de la cápsula sin recubrir.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que el procedimiento establece un espacio de diseño para la uniformidad de unidades de dosificación según la siguiente expresión matemática (e):

35 Valor de aceptación (%) para la uniformidad de unidades de dosificación =

$$\left| M - \frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100} \right| + k \sqrt{s_w^2 \cdot \left(\frac{\overline{Xa}}{100} \right)^2 + s_x^2 \cdot \left(\frac{\overline{Wa}}{100} \right)^2} \quad (e)$$

$$M : \begin{cases} 98,5\% & \left(\frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100} \leq 98,5\% \right) \\ \frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100} & \left(98,5\% \leq \frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100} \leq 101,5\% \right) \\ 101,5\% & \left(101,5\% \leq \frac{\overline{Xa} \cdot \overline{Wa}}{100} \right) \end{cases}$$

\overline{Xa} : Concentración del ingrediente activo en gránulos para formación de comprimidos o encapsulación (frente al % de concentración teórica)

\overline{Wa} : Peso del comprimido o cápsula sin recubrir (frente al % de peso teórico)

k : 2,0 (cuando el número de muestras es 30) o 2,4 (cuando el número de muestras es 10)

5 s_x : Uniformidad de mezcla (desviación estándar relativa %)

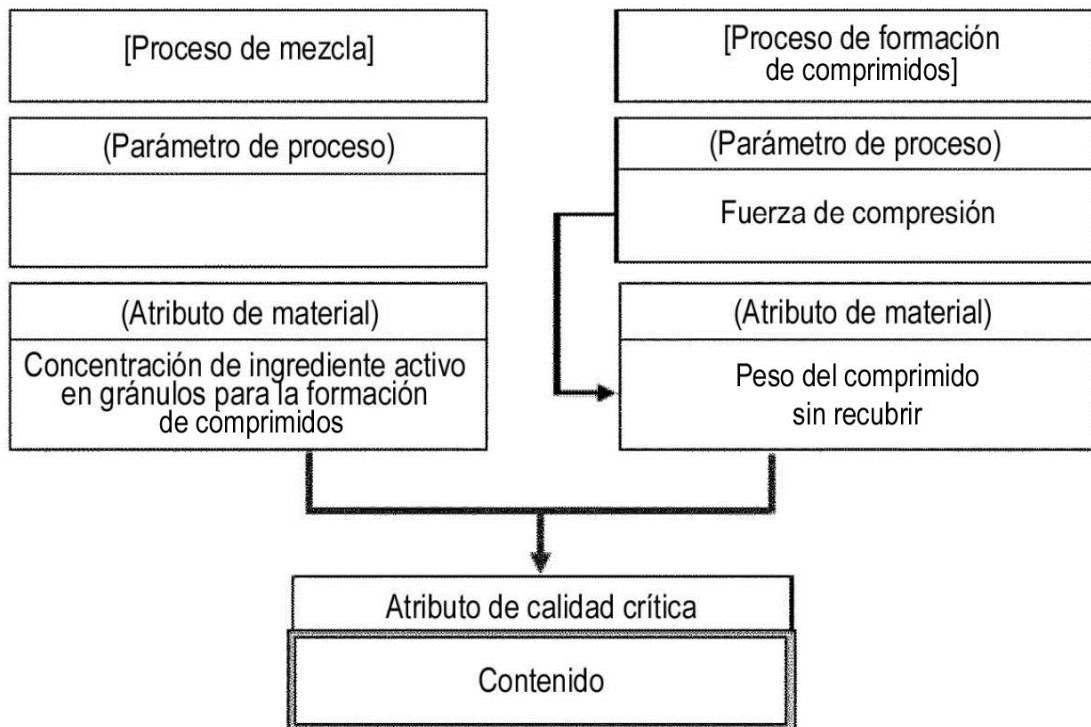
s_w : Variación de peso del comprimido o cápsula sin recubrir (desviación estándar relativa %)

10. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende la etapa de determinar atributos de material en el proceso de fabricación del producto en proceso y/o el producto acabado y evaluar la calidad del producto en proceso y/o el producto acabado a partir de los valores determinados y el espacio de diseño.

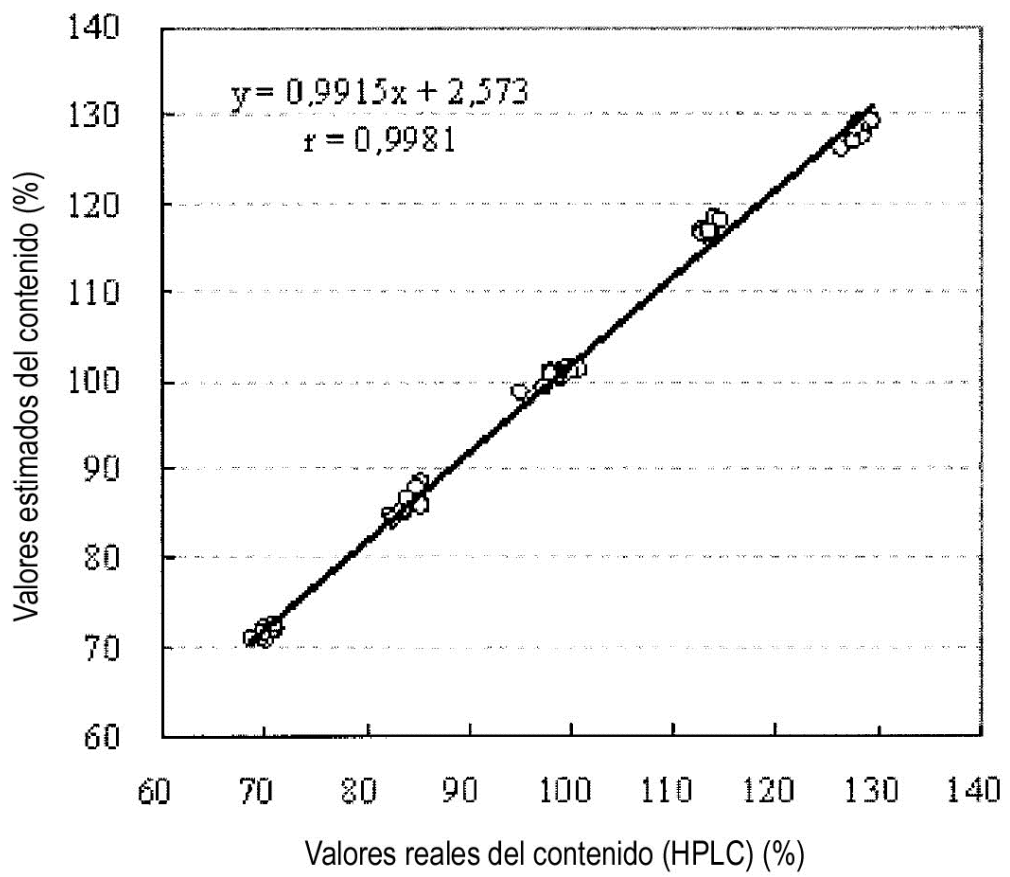
10 11. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento se usa en ensayos de liberación en tiempo real del producto acabado.

12. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el espacio de diseño de un producto acabado se establece utilizando el espacio de diseño de dos o más productos en proceso.

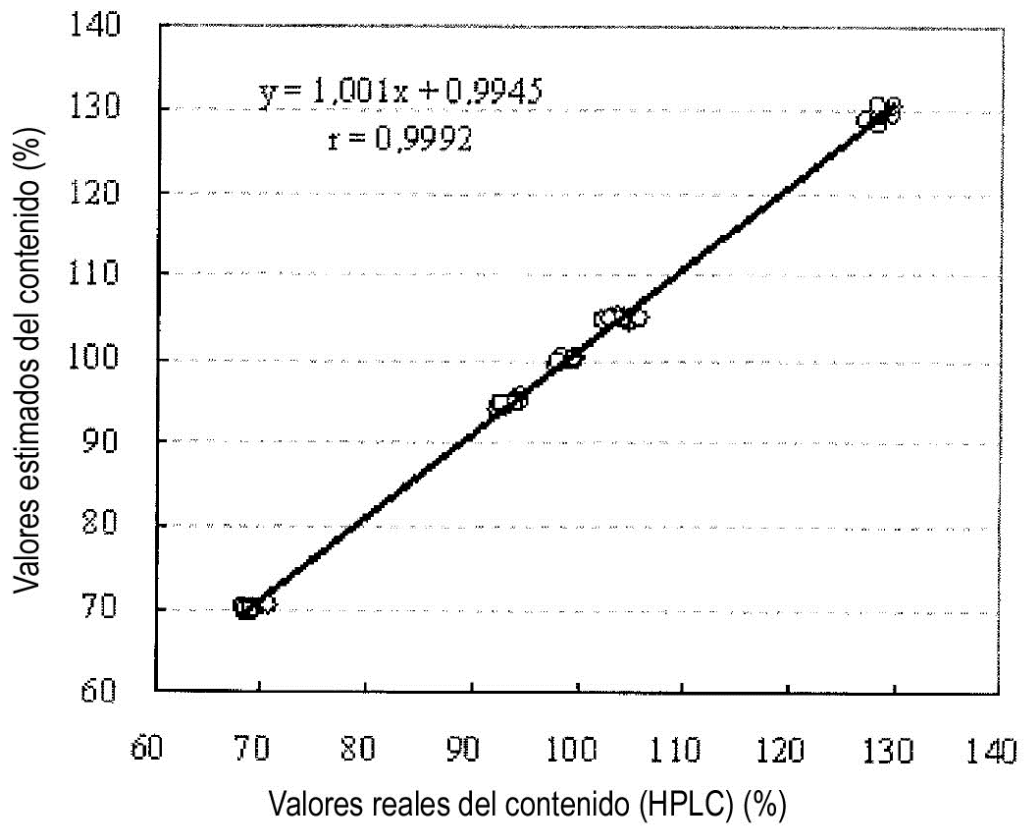
[Figura 1]



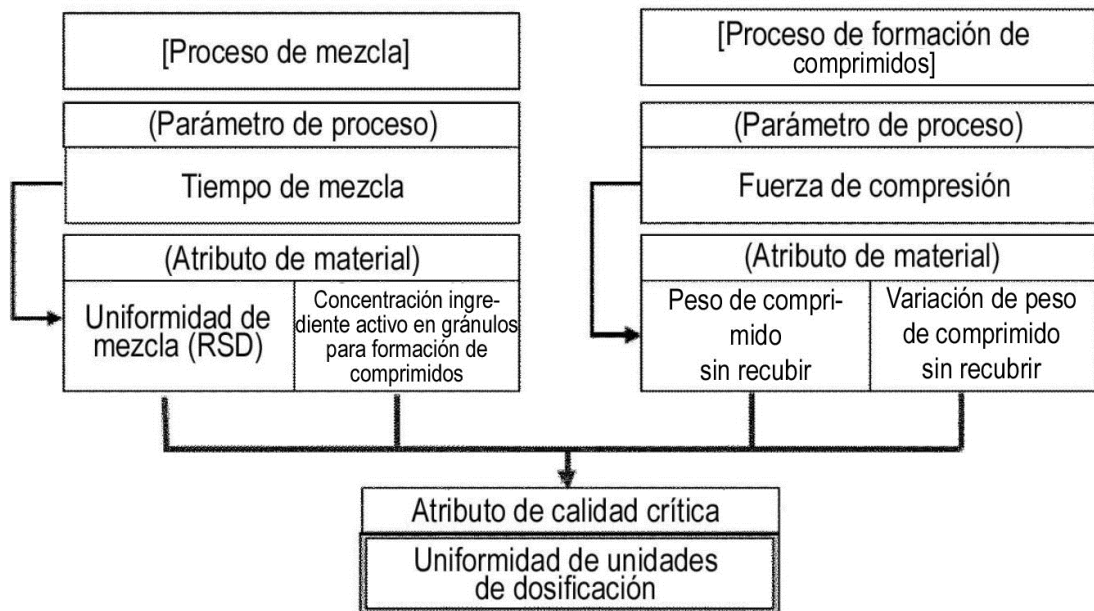
[Figura 2]



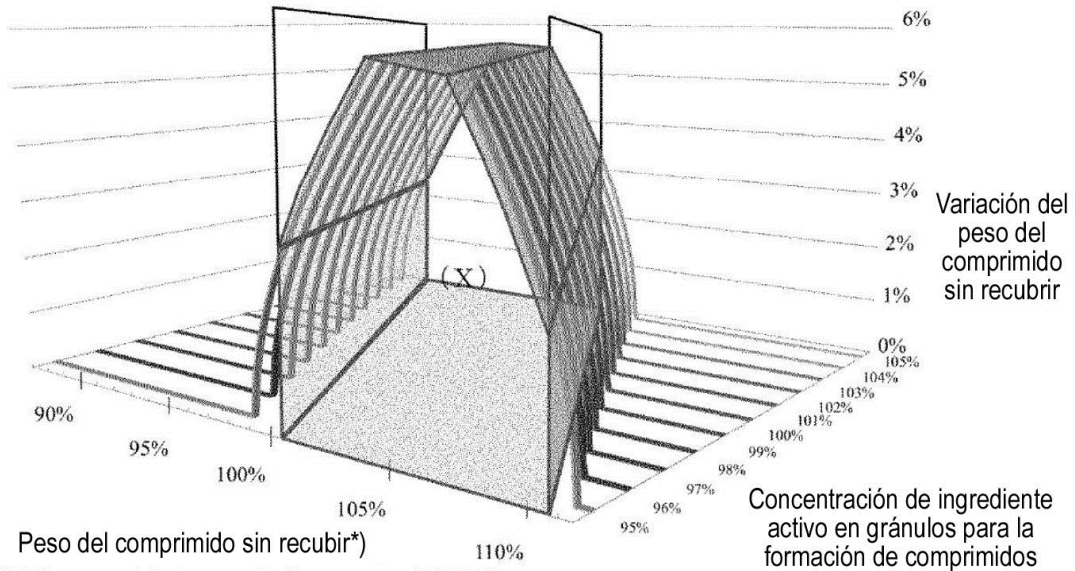
[Figura 3]



[Figura 4]

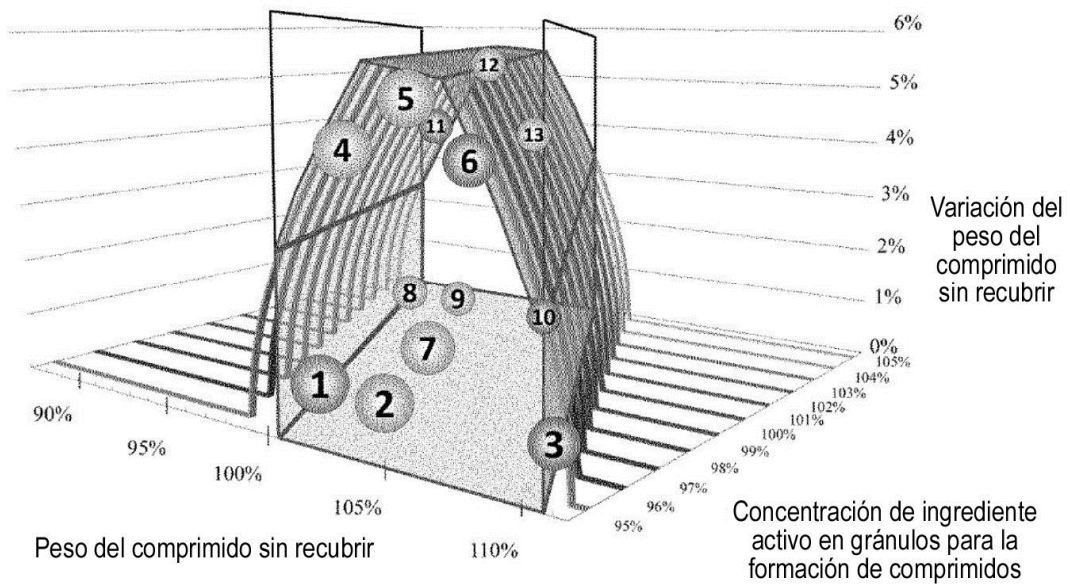


[Figura 5]



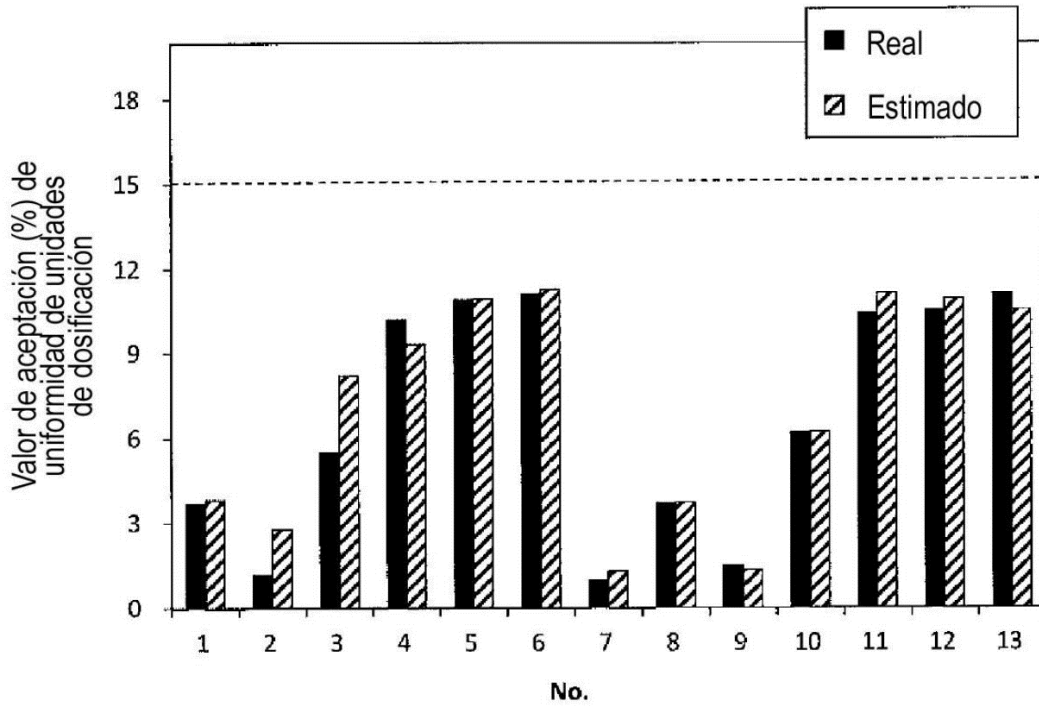
*) El peso objetivo se define como el 100 %

[Figura 6a]



Todos los puntos de validación 1 a 13 caen dentro de las condiciones que satisfacen la uniformidad de las unidades de dosificación

[Figura 6b]



[Figura 6c]

Punto de validación	Concentración de ingrediente activo (%) en gránulos para la formación de comprimidos	Peso comprimido sin recubrir (%)	Variación peso de comprimido sin recubrir (%)
1	96,9	100,5	0,3
2	96,9	102,7	0,4
3	96,9	110,2	0,3
4	96,9	100,2	3,8
5	96,9	105,0	5,3
6	96,9	108,3	3,8
7	100,6	100,4	0,3
8	103,9	92,7	0,5
9	103,9	96,9	0,3
10	103,9	102,4	0,2
11	103,9	92,0	3,9
12	103,9	96,0	5,2
13	103,9	100,0	3,8

[Figura 7]

Factores que pueden influenciar en la calidad del producto de fármaco

Proceso de fabricación	Factor
Sustancia de fármaco	adhesión (metal), capacidad de flujo, forma de cristal, transferencia, contenido de agua, propiedades cohesivas, propiedades higroscópicas, solubilidad (grado de disolución), punto de fusión, estabilidad física (delicuescencia, eflorescencia, sublimabilidad, etc.), estabilidad química, tamaño de partícula, tamaño de partícula (distribución del tamaño de partícula), pKa, solventes residuales, humectabilidad, área superficial específica, y cambio de estado (gelación, etc.)
Excipiente	propiedades de sedimentación, forma de cristal, transferencia, contenido de agua, propiedades cohesivas, propiedades higroscópicas, solubilidad, punto de fusión, estabilidad física (delicuescencia, eflorescencia, sublimabilidad, etc.), fabricantes (proveedores, sitios, etc), grado, materiales fuente, pureza de componentes contenidos en los mismos, procedimientos de fabricación, estado superficial, compatibilidad con volúmenes (adsorción, etc.), interacción entre excipientes, moldeabilidad de compresión, tamaño de partícula, humectabilidad, y área superficial
Granulación	distribución de tamaño de partícula (tamaño de partícula), tamaño de malla (filtros de bolsa o placas perforadas), escala, cantidad de carga, parámetros de fabricación (índice de pulverización, etc.), efectos de temporada, ligandos (concentración, viscosidad, y tipo), procedimientos de adición (orden de carga), contenido de agua después del secado, contenido de agua durante la granulación, estado superficial (humectabilidad) de gránulos, cambio químico causado por la absorción de humedad, descomposición térmica, tamaño de partícula, volumen específico, contenido en base al tamaño de partícula, capacidad de flujo, parámetros de control (control de la temperatura y el volumen de aire), resistencia de los gránulos
Mezcla	parámetros de fabricación, forma del mezclador (mecanismo de mezclado), materiales para máquinas, escala, cantidad de carga, adhesión de gránulos, procedimientos de adición para componentes a añadir (orden de carga, la presencia o ausencia de cribado), capacidad de flujo, concentración de fármaco principal en gránulos para la formación de tabletas, tamaño de partícula, forma de partícula, uniformidad de mezcla, volumen específico, capacidad de extensión (índice de llenado) de lubricantes, y resistencia de los gránulos
Formación de comprimidos	forma/mecanismo de alimentación, forma de mortero, parámetros de fabricación, sistemas de suministro, escala, materiales, adhesión, forma de la tolva, parámetros de control (APCON), tiempo de compresión, tamaño de partícula de gránulos, dispersabilidad de lubricantes en gránulos, cambio químico causado por la absorción de humedad, descomposición atribuida al aumento de temperatura de la máquina de formación de comprimidos, segregación de contenido, peso de los comprimidos sin recubrir, variación de peso, propiedades de desintegración, dureza de comprimido sin recubrir/densidad de comprimido/espesor de comprimido, propiedades de elución de comprimido sin recubrir, y presencia o ausencia de líneas de marcado/estampación
Recubrimiento	cambio químico causado por la absorción de humedad, descomposición térmica, peso de la tableta (cantidad de película de recubrimiento), dureza, propiedades de desintegración, parámetros de fabricación, parámetros de control (control de temperatura y de volumen de aire), agentes de recubrimiento (concentración, viscosidad, y tipo), resistencia de las películas de recubrimiento, tipo de pistolas de pulverización, escala, forma del recubridor (forma de deflector), contenido de agua durante el recubrimiento, contenido de agua después del secado, efectos de temporada, la presencia o ausencia de líneas de marcado/estampación, y desgaste/agrietamiento/desconchado