

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 246**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2014** **PCT/EP2014/075632**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015** **WO15078898**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2014** **E 14802678 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018** **EP 3074707**

54 Título: **Método para controlar la calidad de un proceso de liofilización**

30 Prioridad:

27.11.2013 EP 13382473

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

28.03.2018

73 Titular/es:

LABORATORIO REIG JOFRE S.A. (100.0%)
C/Gran Capitán 10
08970 Sant Joan Despí, ES

72 Inventor/es:

JO CARDOSO, ENRIQUE y
NIKOLIC, SASA

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 661 246 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

Método para controlar la calidad de un proceso de liofilización

- 5 La invención se refiere a un método para controlar un proceso de liofilización. En particular se refiere a un método para la monitorización de los parámetros críticos obtenidos a partir de un proceso de liofilización para asegurar la calidad del proceso y, como consecuencia, del producto liofilizado obtenido del mismo.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

- 10 La fabricación de productos farmacéuticos está muy regulada, nacional e internacionalmente. La eficacia terapéutica y la seguridad del paciente al tomar un producto farmacéutico, están tradicionalmente garantizadas por la validación del proceso, que consiste, por lo general, en tres lotes consecutivos a escala industrial, los datos de los estudios de estabilidad y los análisis de los atributos de calidad de las muestras de cada uno de los lotes de validación. Este
- 15 enfoque se basa en la suposición de que un proceso validado nunca cambia, que las materias primas y los materiales auxiliares son de la misma calidad en todo el ciclo de vida de un producto, y que la configuración del liofilizador tiene, de un lote a otro, exactamente la misma respuesta.

- 20 La liofilización, es un proceso que elimina el solvente a partir de un material a un nivel en el que el producto muestra un aumento significativo de la estabilidad. El proceso tiene aplicaciones en la conservación de muchos tipos diferentes de materiales, tales como productos farmacéuticos y biológicos.

- 25 La liofilización es un proceso lineal que comprende tres etapas: congelación del producto, secado primario del material congelado (por un proceso de sublimación), y secado secundario (donde se elimina la humedad residual que está químicamente unida (desorción). Es un proceso muy complejo con muchas variables que interactúan. Por lo general, el objetivo principal está en la temperatura de la bandeja y la presión de la cámara como parámetros de configuración del proceso. Sin embargo, los parámetros de salida del proceso son un resultado de la interacción de esos y muchos otros parámetros en todas las etapas del proceso. Esta interacción suele ser poco entendida. Como resultado, los controles de calidad de procesos por lo general se basan en controlar individualmente algunos de los
- 30 parámetros dentro o cerca del punto definido. Sin embargo, no todos los cambios tendrán el mismo impacto en el proceso. Además, el control de calidad de los productos acabados liofilizados, teniendo en cuenta que sólo se realizan algunas muestras, de los miles de unidades que se fabrican en el mismo lote, puede no ser suficiente para garantizar la seguridad y la calidad del producto administrado al paciente. La razón principal de esto último es la falta de uniformidad en la transferencia de masa y energía en la cámara de liofilización que depende de la geometría del liofilizador y de las pequeñas variaciones en la transferencia de energía generada por los sistemas externos relacionados con la refrigeración y la calefacción; así como las diferencias en la velocidad de nucleación y la formación de cristales de hielo. Como consecuencia, puede haber diferencias significativas entre los viales situados en las diferentes posiciones del liofilizador. Otro factor importante es la variabilidad en el rendimiento de las distintas partes del liofilizador, tales como las bombas de vacío y los compresores frigoríficos que controlan la temperatura del
- 40 condensador, siendo ambas fuerzas motrices para la sublimación. Además, la variabilidad del principio activo farmacéutico (API) y la calidad de los excipientes también pueden influir en los resultados del proceso de producción, aunque en menor medida que en el caso de otras formas farmacéuticas ya que antes de la liofilización, las materias primas sólidas se disuelven. WO2009/158529 A2 describe un método para evaluar la robustez de un procedimiento de liofilización que comprende las etapas de determinar un ciclo de control optimizado, ejecutar un número de ciclos guiados por derivación, comparar la calidad del producto final de cada ciclo ejecutado y evaluar la robustez del ciclo de liofilización basada en una comparación de resultados. WO2007018868 describe un método para el seguimiento y control de un proceso biotecnológico. Sin embargo, no se proporciona información específica sobre su aplicación en un proceso de liofilización.

- 50 WO2011077390 describe un método para el seguimiento de la fase de secado primario de un proceso de liofilización en un liofilizador. Este método es capaz de monitorizar sólo una de las tres etapas del proceso de liofilización, en concreto, el secado primario. Por lo tanto, los resultados no se obtienen a partir de conjuntos de datos integrales de todo el proceso.

- 55 De lo anterior, se puede observar que existe una necesidad de un método que permita la predicción de la calidad de un producto liofilizado mediante el control de la calidad de la totalidad del proceso de liofilización y sin la necesidad de analizar el producto final.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 60 Los inventores han encontrado que mediante la realización de un análisis multivariante de ciertos parámetros de un proceso de liofilización, la calidad, tanto del proceso como del producto liofilizado, se puede predecir con una alta fiabilidad mediante la creación de una huella de proceso.

De acuerdo con este principio, un aspecto de la invención es un método para obtener un rango de huellas que definan la calidad de un proceso de liofilización, y que comprende las etapas de:

- 5 i) preparar un producto para ser liofilizado;
- ii) fijar los puntos de ajuste de temperatura y presión para el proceso de liofilización;
- iii) definir un conjunto de ensayos a través de un diseño de experimentos estadístico (DoE) para el proceso de la etapa ii) con el fin de introducir variabilidad en el proceso y para estudiar su influencia sobre la calidad del producto liofilizado obtenido;
- 10 iv) llevar a cabo un proceso de liofilización del producto de la etapa i) para cada uno de los experimentos definidos en la etapa iii) usando un liofilizador;
- v) obtener un conjunto de datos de presiones y temperaturas del liofilizador y, opcionalmente, los de al menos una sonda que proporcione información adicional sobre el proceso o el producto; el conjunto de datos de presiones y temperaturas del liofilizador comprende al menos un parámetro combinado;
- 15 vi) eliminar el ruido intrínseco a las mediciones del conjunto de datos con el fin de obtener datos suavizados mediante el uso de métodos computacionales, así como el escalado (ponderación) de los datos suavizados;
- vii) realizar un primer análisis multivariante de los datos suavizados y escalados utilizando Análisis de Componentes Principales (PCA) para obtener un primer conjunto de componentes principales;
- viii) analizar la primera serie de componentes principales, con el fin de seleccionar un conjunto de parámetros mediante la eliminación de los parámetros con valores próximos a cero y de los parámetros que proporcionan el mismo peso matemático que otro parámetro, y llevar a cabo un segundo análisis multivariante mediante el uso de PCA de los parámetros seleccionados para obtener un segundo conjunto de componentes principales;
- 20 ix) seleccionar el número de componentes principales que explican una varianza igual o superior a 95% de la varianza total del conjunto de datos, para obtener una huella del proceso de liofilización para cada uno de los experimentos llevados a cabo en la etapa iii);
- 25 x) analizar la calidad del producto liofilizado obtenido a partir de cada uno de los experimentos llevados a cabo en la etapa iii) con el fin de ver si el producto está dentro de las especificaciones; y
- xi) seleccionar la huella del proceso óptimo, i.e. del proceso que da lugar al producto acabado con el mejor perfil analítico, y la huella del proceso llevado a cabo a la temperatura y la presión más alta dando un producto dentro de las especificaciones, siendo ambas las huellas que definen un rango de huellas en el cual un lote específico de producto estará dentro de las especificaciones.

Mediante el uso de parámetros combinados, parámetros que aislados no tienen importancia toman importancia cuando se combinan con otros, se consigue un método más robusto y fiable. Por lo tanto, el enfoque de la invención aumenta drásticamente la fiabilidad del proceso y reduce el tiempo para la liberación de los lotes fabricados, por medio de un nuevo sistema para controlar la variabilidad en este tipo de procesos. Además, también proporciona un sistema robusto para obtener el producto dentro de las especificaciones sin necesidad de tomar muestras y analizarlas para algunos de los atributos críticos de calidad del producto acabado en la fabricación de rutina.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para controlar la calidad de un proceso de liofilización que comprende: a) llevar a cabo el proceso de liofilización a los puntos de ajuste de temperatura y presión del proceso óptimo, i.e. del proceso que da lugar al producto acabado con el mejor perfil analítico; b) obtener una huella del proceso por: i) llevar a cabo un análisis multivariante mediante el uso del PCA de los parámetros seleccionados en la etapa viii) del procedimiento según se define anteriormente, para obtener un conjunto de componentes principales, y ii) seleccionar el mismo número de componentes principales tal como se define en el paso ix) del procedimiento, y c) el uso del rango de las huellas obtenidas por el método de la reivindicación 1 con el fin de evaluar si el lote fabricado cumple con las especificaciones mediante la comparación de la huella del proceso y el rango de huellas obtenidas por el método de la reivindicación 1.

50 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un gráfico que representa en dos dimensiones la contribución de varios parámetros y su correlación para los componentes principales (PC): PC1, PC2, PC3 y PC4. Con respecto a cada PC, cuanto más alejado de cero están los parámetros, más contribución tienen éstos para construir el PC. Además, cuanto más cerca se encuentran los parámetros entre sí, más correlacionados están. Como puede verse, los parámetros TP1 y TP2, así como TP1_TBA y TP2_TBA proporcionan la misma información. Por lo tanto, para el cálculo de huellas de proceso, sólo uno de cada grupo debe ser utilizado.

La figura 2 es un gráfico de la varianza explicada, en el que el eje "x" representa los componentes principales (PCs) y el eje "y" representa la varianza. Se observa que los primeros cuatro PC del ejemplo, proporcionados por la figura 1 explican el 96% de la varianza contenida en el conjunto de datos experimentales.

La figura 3 es un gráfico tridimensional que representa el espacio tridimensional establecido con un componente principal en cada eje, utilizado cuando el grado de varianza es aceptable usando tres componentes principales. Cada línea de puntos en el gráfico representa un proceso y cada punto representa la huella del proceso en un momento determinado. El gráfico representa las huellas de 9 procesos diferentes. Aquellos procesos que producen productos que cumplen los criterios de aceptación en términos de calidad representan trayectorias aceptables, es decir, tienen huellas de proceso aceptables. En este ejemplo, las partes de la huella se muestran como los correspondientes a la fase de congelación, producto congelado, secado primario I (PDI), secado primario II (PDII), y la fase de secado secundario (SD).

La figura 4 es un gráfico que representa los rangos de funcionamiento normales (NOR) para cada una de las fases de un proceso de liofilización.

La figura 5 es el modelo gráfico de calibración del contenido de humedad residual (RMC).

La figura 6 muestra las categorías de aceptación para el colapso: a) inaceptable; b) regular; c) aceptable; d) correcto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el contexto de la invención, la expresión “quimiométrico” se refiere a mediciones realizadas en un sistema químico o un proceso para evaluar el estado del sistema a través de la aplicación de métodos matemáticos y/o estadísticos.

En el contexto de la invención, la expresión “proceso de liofilización” representa las tres etapas que definen el proceso: congelación del producto, secado primario del material congelado, y secado secundario.

En el contexto de la invención, la expresión “parámetro” se refiere tanto para los inputs (configuración de los parámetros del proceso) y los outputs (parámetros de proceso variables monitorizadas durante el proceso).

En el contexto de la invención, el término “punto de ajuste” significa el valor dado para cada uno de los parámetros de entrada de proceso tales como las temperaturas (de la congelación, el secado primario, y el secado secundario del proceso de liofilización), la presión (del secado primario del proceso de liofilización), y el tiempo (de la congelación, del secado primario y del secado secundario del proceso de liofilización).

En el contexto de la invención, la expresión “parámetro combinado” se refiere a un parámetro obtenido por una transformación matemática de la combinación de dos o más parámetros.

En el contexto de la invención, el término “conjunto de datos” significa todos los datos recogidos durante un proceso de liofilización por las sondas instaladas en el liofilizador (datos de proceso), así como todos los datos analíticos del producto acabado.

En el contexto de la invención, el término “ruido” significa datos irrelevantes o sin sentido para la interpretación del proceso. Por ejemplo, cuando el control de presión de la cámara/condensador se realiza por ciclos de apertura/cierre de la válvula, las fluctuaciones en la medición de la presión de la cámara pueden ser consideradas ruido si están dentro o fuera de los límites superior e inferior permitidos.

En el contexto de la invención, el término “escalado” significa el tratamiento de los datos con el fin de dar el mismo peso a los parámetros que se miden en diferentes unidades.

En el contexto de la invención, el término “huella” es sinónimo de una matriz de puntuaciones obtenidas por un análisis de componentes principales de los datos de proceso que han sido adecuadamente pre-tratados (suavizados y escalados). La matriz tiene tantas columnas como parámetros de proceso (directos y combinados) que han sido tenidos en cuenta tras el análisis de componentes principales y tantas filas como puntos de tiempo que se obtengan en la recogida de datos.

En el contexto de la invención, el término “temperatura de transición vítrea” de un material amorfo es la temperatura a la que el material se vuelve blando después del calentamiento, es decir, la temperatura crítica a la que el material cambia su comportamiento de ser “vítreo” a ser “gomoso”.

En el contexto de la invención, el término “temperatura eutéctica de fusión” de un material cristalino es la temperatura a la que se produce la fusión de un material cristalino. En el contexto de la invención, el material cristalino es un material sólido que se forma durante la congelación de una solución de uno o más solutos. Así, el material cristalino se compone de un soluto o solutos concentrados al máximo por congelación.

En el contexto de la invención, el término “soluto o solutos concentrados al máximo por congelación” es la matriz sólida compuesta de los solutos concentrados entre los cristales del solvente, obtenidos durante la congelación de la solución inicial.

Como se ha mencionado anteriormente, el método de la invención para el control de la calidad de un proceso de liofilización incluye el desarrollo de un modelo multivariante que puede ser considerado como un tipo de huella de proceso. La huella de proceso sólo puede ser desarrollada empíricamente para cada producto y cada liofilizador. A partir de una evaluación experimental, en los parámetros del proceso de liofilización puede ser introducida cierta variabilidad y se puede evaluar su influencia en los atributos de calidad del producto.

La liofilización es un proceso que elimina el solvente de un producto a un nivel en el que la estabilidad aumenta significativamente. Este proceso tiene aplicación en la conservación de muchos tipos de productos diferentes, desde pequeñas moléculas (donde el único objetivo es eliminar el solvente), a organismos completos. Así, un producto liofilizado puede ser una sustancia química o farmacéutica, una formulación farmacéutica compleja, un producto biológico (por ejemplo, enzimas, proteínas, ADN, células, y tejidos), o un alimento. Particularmente, el producto de interés es un principio activo farmacéutico o una formulación farmacéutica.

El proceso de liofilización puede llevarse a partir de una solución o una suspensión del producto de interés. De acuerdo con ello, en una modalidad particular del método de la presente invención, el producto se proporciona en forma de una solución o en forma de una suspensión.

Cuando el proceso de liofilización se lleva a cabo con un producto en solución, los siguientes parámetros térmicos que definen los atributos críticos de los materiales pueden ser determinados: la temperatura total de solidificación, la temperatura de transición vítrea en el caso de un compuesto amorfo, o alternativamente, la temperatura eutéctica de fusión en el caso de un compuesto cristalino, y la temperatura de colapso del soluto concentrado al máximo por congelación. La temperatura de la total solidificación (TTS) se conoce por medio del método de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC). La temperatura de transición vítrea (T_g') y la temperatura eutéctica de fusión (T_{eu}) se obtienen por medio del DSC. La cantidad de producto, así como las condiciones (rango de temperaturas y velocidad de calentamiento) para llevar a cabo el DSC se determinarán por el experto en la técnica caso por caso. La temperatura de colapso (TCO) se obtiene mediante el microscopio de liofilización (FDM). Las condiciones (presión, temperatura y velocidad de calentamiento) para manipular el microscopio de liofilización serán determinadas por el experto en la técnica.

Los puntos de ajuste de temperatura y presión para el arranque del proceso de liofilización se pueden establecer de acuerdo a los parámetros térmicos mencionados anteriormente que se pueden determinar previamente. Así, la temperatura de congelación debe estar por debajo del TTS, la presión en la cámara deberá estar por debajo de la presión de vapor del hielo que corresponde a la temperatura de colapso, y la temperatura de las bandejas del liofilizador será la suficiente para permitir una sublimación eficiente, pero sin causar el colapso del producto. El colapso se producirá si se exceden las temperaturas T_{co} , T_{eu} o la T_g' . La temperatura de la bandeja depende de las características del producto (contenido en sólidos, volumen de llenado, etc), del tipo vial, la geometría del liofilizador, etc., y debe ser optimizada caso a caso.

Con el fin de introducir variabilidad en el proceso y estudiar su influencia sobre la calidad del producto liofilizado obtenido, se definen una serie de experimentos para el proceso de liofilización. Cada uno de los procesos que define el conjunto de experimentos se llevará a cabo a diferentes puntos de ajuste de temperatura o presión, o ambas. Con el fin de crear este conjunto de experimentos, puede usarse un diseño de experimentos (DoE). Particularmente, el DoE D-óptimo puede ser utilizado.

Al realizar el proceso de liofilización para cada uno de los experimentos mencionados anteriormente, un conjunto de datos se obtiene mediante la medición de varios parámetros del liofilizador y, opcionalmente, a partir de al menos una sonda que puede dar información sobre el proceso o el producto.

El ruido intrínseco a las mediciones se elimina con el fin de obtener datos suavizados, y luego los datos suavizados se escalan con el fin de obtener datos comparables. Esta transformación de datos se realiza con el fin de poder llevar a cabo el tratamiento de los datos por análisis multivariante por medio de Análisis de Componentes Principales (PCA).

Después de un primer análisis multivariante de los datos suavizados y escalados por PCA, se analiza el conjunto de componentes principales obtenido con el fin de seleccionar un conjunto reducido de parámetros útiles, y un segundo PCA se lleva a cabo en este conjunto de parámetros seleccionado.

A continuación se selecciona un número de componentes principales que expliquen la varianza a un nivel igual o mayor que el nivel aceptable definido por el usuario; a menudo se selecciona una varianza igual o mayor del 95% de la varianza total de los datos, para obtener una huella del proceso de liofilización para cada uno de los experimentos llevados a cabo.

La calidad del producto liofilizado obtenido por cada uno de los experimentos se analiza con el fin de detectar los procesos que proporcionan productos dentro de especificaciones, entre ellos el proceso óptimo y el llevado a cabo en las condiciones más extremas (a temperatura y presión más alta). Con el fin de determinar la calidad del producto liofilizado se seleccionan, para ser analizados, entre otros, los siguientes atributos de calidad críticos para cada producto: humedad residual, aspecto del producto liofilizado y tiempo de reconstitución.

Para cada proceso de liofilización experimental, puede crearse una huella de proceso. La trayectoria óptima, es decir, la huella de proceso óptima, se corresponderá con la huella del proceso que produce el producto acabado que proporciona el mejor perfil analítico. Todos los otros procesos que dan un producto dentro del rango aceptable de la especificación analítica definirán trayectorias aceptables. Cualquier excursión desde la trayectoria óptima que no sobrepase la zona delimitada por las trayectorias aceptables producirá un producto liofilizado que cumple con las especificaciones. Para un producto que cumple con estas condiciones no sería necesario llevar a cabo un control de calidad del producto final (al menos para las especificaciones proporcionadas por el sistema de predicción propuesto). Las trayectorias aceptables serán definidas por el rango definido por la huella del proceso óptimo y la huella del proceso llevado a cabo a la temperatura y a la presión más altas y dando un producto dentro de especificaciones.

Por último, se calcula el coeficiente de congruencia entre la huella de un proceso comercial, es decir, un proceso de obtención de un lote en rutina, y la huella del proceso óptimo. Cuando el coeficiente de congruencia calculado entre la huella de un proceso comercial y la huella del proceso óptimo está dentro del rango definido por la huella del proceso óptimo y la huella del proceso llevado a cabo en las condiciones más extremas, el proceso comercial dará como resultado un producto terminado dentro de las especificaciones, sin la necesidad de analizarlo.

De acuerdo con ello, en una ejecución particular del primer aspecto de la invención, el método comprende además un paso xi) para determinar si la huella de un proceso producida por un lote en rutina está dentro del rango definido por la huella del proceso óptimo y la huella del proceso llevado a cabo a la temperatura y presión más altas dando un producto dentro de las especificaciones, con el fin de evaluar si el lote de producto está dentro de las especificaciones. En particular, el proceso de obtención del lote en rutina se lleva a cabo a los mismos puntos de ajuste de temperatura y presión que los del proceso óptimo.

Como se mencionó anteriormente, la huella del proceso puede derivar de un amplio conjunto de datos obtenidos mediante la medición de varios parámetros del liofilizador. Estos parámetros se basan en los datos de sensor recogidos directamente de las unidades de proceso del liofilizador, tales como: valor de la presión a boca de bomba, presión en la cámara (medido por dos tipos diferentes de sondas de vacío, en particular por la sonda de capacitancia y por la sonda Pirani, esta última siendo sensible a la presencia de humedad), la temperatura de entrada y salida de fluido térmico, la temperatura de entrada y salida del condensador, la temperatura de bandeja, la temperatura del producto (medida por al menos una sonda de temperatura), y la sonda de temperatura del punto de rocío en cámara.

Además del conjunto de datos obtenido directamente a partir de las unidades de proceso del liofilizador, el método de la invención comprende al menos un parámetro combinado, tales como: la diferencia entre las temperaturas de bandeja y de producto; la diferencia entre la temperatura de entrada y salida del condensador; la diferencia entre la temperatura de entrada y salida de fluido térmico; el cociente entre los valores de vacío en cámara medido por dos tipos de sensores, la diferencia, relativa a la presión en cámara medida por el sensor Pirani, entre los valores de presión de la cámara medidos por los dos tipos de sensores, el cociente entre la presión a boca de bomba y la presión en cámara; diferencia, relativa a la presión en cámara medida por el sensor Pirani, entre la presión a boca de bomba y la presión en cámara; y la diferencia entre los valores de vacío en cámara medido por dos tipos de sensores.

Además, es posible incluir más tipos de sondas asociadas al liofilizador, tales como infrarrojo cercano (NIR) (sondas de medición de los cambios fisicoquímicos en un producto), láser de diodo sintonizable (TDLAS; que mide el flujo de masa de la cámara de liofilización al condensador), y cualquier otra sonda que puede dar información sobre el proceso o el producto.

En una ejecución más particular del método de la invención, opcionalmente en combinación con una o más características de las ejecuciones particulares definidas anteriormente o a continuación, se selecciona al menos un parámetro combinado del grupo que engloba: la diferencia entre las temperaturas de bandeja y de producto; la diferencia entre las temperaturas de entrada y de salida del condensador; la diferencia entre las temperaturas de entrada y de salida de fluido térmico de la bandeja; la diferencia, relativa al valor de presión de la cámara medido por

una sonda Pirani, entre el valor de presión de la cámara medido por un sonda de capacitancia y el valor de presión de la cámara medido por un indicador del tipo Pirani; el cociente entre la presión a boca de bomba y la presión de la cámara; la diferencia, relativa al valor de presión de la cámara medido por una sonda Pirani, entre la presión a boca de bomba y la presión de la cámara; y la diferencia entre los valores de presión de la cámara medidos por dos tipos de sondas. Más particularmente, al menos un parámetro combinado en la etapa v) es el cociente entre los valores de presión de la cámara medidos por los dos tipos de sondas.

En una ejecución más particular del método de la invención, opcionalmente en combinación con una o más características de las formas de realización particulares definidas anteriormente o a continuación, el conjunto de datos obtenido a partir del liofilizador comprende todos los parámetros combinados antes mencionados.

En una realización aún más particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las formas de ejecución particulares definidas anteriormente o a continuación, la presión a boca de bomba y la presión de la cámara en el cociente entre la presión a boca de bomba y la presión de la cámara; y en la diferencia, relativa a el valor de vacío en cámara medido con un sonda de tipo Pirani, entre el vacío a boca de bomba y en la cámara, ambos medidos con la sonda de tipo Pirani.

En una realización aún más particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las formas de realización particulares definidas anteriormente o a continuación, el conjunto de datos de presiones y temperaturas obtenidos a partir del liofilizador (etapa v) comprende, además, los siguientes parámetros: presión de la cámara medida por dos tipos diferentes de sondas; temperatura de entrada del fluido térmico en la bandeja; y la temperatura del producto medido al menos con una sonda de temperatura. Más particularmente, el conjunto de datos de la etapa v) comprende además los siguientes parámetros: presión en la boca de bomba; temperatura de salida de fluido térmico en la bandeja; temperaturas de entrada y salida del condensador; y la temperatura de superficie de bandeja.. Incluso más particularmente, el conjunto de datos de la etapa v) comprende, además, la temperatura del punto de rocío.

La presión de la cámara medida por al menos dos tipos diferentes de sondas de vacío es la presión de la cámara medida por la sonda de capacitancia y la presión de la cámara medida por sonda Pirani, siendo este último sensible a la presencia de humedad.

En otra forma de realización particular, el conjunto de datos se obtiene al menos de una sonda seleccionada entre el infrarrojo cercano (NIR) y el láser de diodo sintonizable (TDLAS).

Como se mencionó anteriormente, con el fin de crear modelos multivariantes fiables, la información no deseada, es decir, el ruido de los datos obtenidos intrínsecos a las mediciones, tiene que ser eliminado, tanto como sea posible, pero manteniendo la estructura de datos original y la información inherente (acción de suavizado). Hay disponibles diferentes técnicas para tal fin, entre ellas el filtrado Gausiano, filtrado de la mediana, media móvil, y el filtro de suavizado de Savitzky - Golay. En cada caso, se ha de comprobar si la acción de suavizado influye en la estructura de la información. La forma más fácil es comparar gráficamente los datos originales y los transformados. Eso significa, comprobar que en relación con el aspecto de la gráfica de datos transformados, no hay cambios en las tendencias o nuevos puntos de inflexión, ni se han producido cambios en la dirección de las pendientes entre puntos de inflexión existentes.

Entre las técnicas de suavizado, una apropiada para los datos de temperatura y presión es el algoritmo de Savitzky - Golay (cf. A. Savitzky, et al. "Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures" Anal. Chem., 1964, vol. 36, pp 1627-1639; J. Steinier, et al "Comments on smoothing and differentiation of data by simplified least square procedure", Anal Chem., 1972, Vol. 44, pp 1906-1909). El algoritmo de Savitzky - Golay ajusta a un polinomio cada segmento de curva sucesivo, sustituyendo así los valores originales con valores con variaciones más regulares. El usuario elige la longitud del segmento de la sustitución del suavizado y el orden del polinomio. Diferentes órdenes polinómicos y diferente número de puntos pueden ser aplicados, donde la elección se basa en el tipo de datos a tratar. Los datos de presión y temperatura tienen diferentes tipos de ruido, especialmente si la presión de la cámara se controla mediante una válvula bomba/condensador. Si este es el caso, se puede aplicar a los datos de presión una transformación polinomial de primer orden. Para los datos de temperatura es adecuado aplicar una transformación polinomial de segundo orden.

Los datos suavizados mantienen sus unidades originales, tales como grados (temperaturas) y mbar (presiones). Si estos datos son tratados directamente por análisis multivariante, los datos de temperatura pueden ser reconocidos como responsables de la variabilidad, sólo porque sus valores son más altos. Por lo tanto, es necesario dar el mismo peso a todos los datos al comparar los diferentes parámetros, es decir, escalar los datos suavizados. Este escalado elimina las unidades originales, pero mantiene la estructura del conjunto de datos original. Esto se hace reemplazando cada valor original de cada parámetro por un valor calculado. Este valor calculado se obtiene

restando el valor medio de la columna (un parámetro en una columna) a cada valor original y dividiendo el número obtenido por la desviación estándar de cada columna.

El análisis multivariante se realiza sobre datos suavizados y escalados utilizando Análisis de Componentes Principales (PCA). Para el tratamiento previo y el PCA, se usa el software comercial disponible, como por ejemplo Unscrambler® X de CAMO Software SA (Oslo, Noruega). La técnica de PCA se basa en la reducción de la dimensionalidad presente en los datos, mientras que se conserva tanto como sea posible, la mayor parte de la variación contenida en el conjunto de datos originales. Esto permite la recuperación de información relevante oculta en la enorme cantidad de datos. Se hace la transformación de los parámetros medidos originales en vectores denominados componentes principales. Por ejemplo, una matriz de datos $A \times N$ (A = número de parámetros; N = número de observaciones) se transforma por el PCA para producir $B \times N$ (B = componentes principales calculadas (PC)), donde $B \ll A$.

Después de llevar a cabo un primer PCA, se eliminan todos los parámetros con valores cerca de 0. Los parámetros que contienen la misma información tienen el mismo peso matemático. La huella del proceso se puede calcular teniendo en cuenta sólo uno de los parámetros que tienen los mismos valores. Así, una vez se han eliminado los parámetros con valores próximos a 0 y los parámetros que tienen el mismo valor que otros, se obtiene una selección de parámetros. A partir de aquí, un nuevo modelo se puede calcular, es decir, un segundo PCA se lleva a cabo con los parámetros seleccionados con el fin de obtener la huella del proceso.

La huella calculada para el proceso se puede mostrar como un gráfico de puntos calculados a partir del modelo multivariante obtenido. El número de componentes principales significativos (y sus resultados) para ser utilizados para las huellas de proceso depende de la varianza explicada. Como puede verse a partir del gráfico de la varianza explicada representado en la figura 2, los cuatro primeros PCs del ejemplo proporcionado por la figura 1 explica el 96% de la variación contenida en el conjunto de datos experimentales. Si la varianza explicada es suficientemente alta con sólo dos componentes principales, es posible crear un gráfico de control de dos dimensiones, que muestra un primer componente principal en un eje y un segundo componente principal en el otro eje. Si es necesario usar tres PCs para explicar la varianza, se puede construir un gráfico con tres dimensiones, con un PC en cada eje, como puede observarse en la figura 3.

Como se mencionó más arriba, las variables seleccionadas son utilizadas para calcular la huella de un proceso. Por tanto, adicionalmente a la huella del proceso óptimo y a la huella del proceso llevado a cabo a las condiciones más altas de temperatura y presión que den un producto dentro de especificaciones, es posible construir una huella para cada proceso de fabricación de un lote (proceso comercial), es decir, para cada proceso de liofilización que dé un lote dentro de especificaciones.

Por tanto, tal como se mencionó anteriormente, otro aspecto de la invención se refiere también a un proceso de liofilización de un producto que comprende: a) llevar a cabo el proceso de liofilización en los puntos de ajuste de temperatura y la presión del proceso óptimo; b) obtener una huella del proceso mediante la realización de un PCA con las variables seleccionadas mencionadas anteriormente, y c) el uso del rango de las huellas obtenidas por el método como se define anteriormente con el fin de evaluar si el lote en rutina está dentro de las especificaciones mediante la comparación de la huella del proceso y el rango de huellas obtenido por el método definido anteriormente, siendo el rango de huellas el rango entre la huella del proceso óptimo y la huella del proceso llevado a cabo a la temperatura y presión más altas y la que dé un producto dentro de las especificaciones.

La etapa c) de la evaluación de la calidad del proceso de liofilización como se define anteriormente, puede llevarse a cabo mediante el cálculo del coeficiente de congruencia entre la huella del proceso en rutina y la huella del proceso óptimo y comparándolo con el coeficiente de congruencia entre la huella del proceso óptimo y la huella del proceso que se lleva a cabo a la temperatura y presión más altas dando un producto dentro de las especificaciones.

Así, aparte de la comparación de las gráficas de puntos, en particular, el coeficiente de congruencia entre dos huellas se puede cuantificar mediante el cálculo del coeficiente de congruencia entre las matrices de scores de las dos huellas.

Consiguientemente, en una ejecución particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las formas de ejecución particulares definidos anteriormente o a continuación, la etapa c) se lleva a cabo mediante el cálculo del coeficiente de congruencia entre la huella del proceso y la huella del proceso óptimo y se compara con el coeficiente de congruencia entre la huella del proceso óptimo y la huella del proceso llevada a cabo a la temperatura y presión más altas que permitan obtener un producto dentro de especificaciones.

El coeficiente de congruencia que cuantifica el grado de similitud de las matrices (es decir, el grado de similitud entre dos configuraciones de puntos), se puede calcular como explica Hervé Abdi, 2010, "Congruence: Congruence coefficient, Rv-coefficient, and the Mantel coefficient", Encyclopedia of Research Design (Neil Salkind Ed.). El rango

de aceptación para el coeficiente de congruencia para cada lote en rutina viene dado por el coeficiente de congruencia entre la trayectoria del óptimo y el ciclo más agresivo, pero aceptable, obtenido durante los lotes de desarrollo y de ingeniería. Todos los lotes que producen un producto final que cumple con los criterios de calidad describen un rango de operación normal (NOR) para los valores de ajuste de los parámetros de entrada, en cada una de las fases (véase Figura 4 para un ejemplo).

Particularmente, si el coeficiente de congruencia entre la huella del proceso del lote en rutina y la huella del proceso óptimo es igual o mayor que el coeficiente de congruencia entre la huella del proceso óptimo y la huella del proceso llevado a cabo a la temperatura y la presión más altas dando un producto dentro de especificaciones, entonces, el lote en rutina estará dentro de especificaciones. Por el contrario, si el coeficiente de congruencia entre la huella del proceso del lote en rutina y la huella del proceso óptimo es menor que el coeficiente de congruencia entre la huella del proceso óptimo y la huella del proceso llevado a cabo a la temperatura y la presión más altas dando un producto dentro de especificaciones, entonces, el producto liofilizado no estará dentro de especificaciones.

Softwares comerciales, como Mathcad Prime (PTC Inc.), pueden proporcionar herramientas para el cálculo de los coeficientes de congruencia, siguiendo las instrucciones que explica Abdi en la referencia citada.

Si la huella del proceso tiene un grado aceptable de congruencia con la huella óptima, en una ejecución particular, el análisis multivariante de los datos analíticos de los productos acabados permite obtener fórmulas que se pueden utilizar para predecir algunos de los datos analíticos de un lote en rutina sin realmente analizarlo. Por un “grado aceptable de congruencia” se entiende que el coeficiente de congruencia entre el proceso de evaluación y el proceso óptimo es igual o superior al coeficiente de congruencia entre el proceso que se lleva a cabo a la temperatura y la presión más altas y el proceso óptimo. De acuerdo con esto, en una ejecución particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las formas de ejecución particulares definidas anteriormente, el proceso definido anteriormente comprende además una etapa d) en la que el análisis multivariante de los datos analíticos de un producto liofilizado dentro de las especificaciones se lleva a cabo con el fin de obtener fórmulas que predicen algunos de los datos analíticos de un producto liofilizado.

El análisis multivariante de los datos analíticos con el fin de obtener las fórmulas mencionadas se puede hacer con un software estadístico. El software estadístico tiene que ser capaz de realizar análisis multivariante para el ajuste de un modelo de predicción basado en algunos de los puntos de ajuste del proceso. Se puede utilizar, por ejemplo, JMP (SAS).

Los datos analíticos predichos son los que definen los atributos críticos que determinan la calidad del producto acabado (atributos críticos de calidad). Por lo tanto, el resultado del diseño de experimentos se aborda con la matriz correspondiente a los atributos críticos de calidad con el fin de obtener un operador que establece la correlación entre los parámetros de proceso críticos y los atributos críticos de calidad.

Ejemplos de los datos analíticos mencionados (atributos de calidad críticos del producto acabado) que pueden predecirse con las fórmulas obtenidas, incluyen el contenido de humedad residual (RMC) y el tiempo de reconstitución. Para estos dos parámetros no será necesario llevar a cabo el análisis del producto acabado para liberar el lote. De acuerdo con ello, en una realización particular, los datos analíticos del producto acabado se seleccionan entre el contenido de humedad residual (RMC) y el tiempo de reconstitución.

La siguiente fórmula general, es un ejemplo de tal enfoque y se da para el contenido de humedad residual, que es uno de los atributos críticos de calidad del producto liofilizado final:

$$RMC = A + \sum (B_i \times F_i) + \sum (C_g \times FF_g)$$

donde

A es el valor medio de RMC,

B_i es un coeficiente que multiplica el valor del parámetro de proceso cuando no hay interacciones,

C_g es un coeficiente que multiplica el valor del parámetro de proceso cuando se considera que hay interacciones,

F y F_i - g son valores de un parámetro de un determinado proceso.

La fórmula incluye sólo los parámetros de proceso que resultaron significativos, tales como la temperatura de bandeja del secado primario I (TI), la temperatura de bandeja del secado primario II (TII), la presión en la cámara durante el secado primario (P), el tiempo de secado secundario (tII) y algunas combinaciones significativas de los mismos. La fórmula obtenida utiliza los parámetros críticos del proceso.

La fórmula se obtiene proporcionando un rango de resultados (uno para cada lote de producto) que tienen que estar dentro de especificaciones para el atributo de calidad del producto. La comparación de los resultados experimentales y los resultados estimados en regresión lineal debería proporcionar un coeficiente de regresión de acuerdo con el nivel de confianza establecido. Un ejemplo de una gráfica obtenida para una confirmación de este tipo se muestra en la Figura 5.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y variaciones de la palabra, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra “comprende” abarca el caso de “consiste en”. Los objetos adicionales, ventajas y características de la invención se harán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de la descripción o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de formas de realización particulares descritas en el presente documento.

EJEMPLO

Este ejemplo describe el procedimiento general para llevar a cabo el método de la invención en un proceso de liofilización realizado para un principio activo farmacéutico. El método se llevó a cabo mediante la realización de los siguientes pasos:

1) Una solución de un principio activo farmacéutico para ser liofilizado se preparó al disolver 250 mg del principio activo farmacéutico en 2,8 ml de agua para inyección. En caso de que sea necesario, el pH se puede ajustar con el fin de estabilizar la solución.

2) La temperatura total de solidificación, la temperatura de transición vítrea y la temperatura de colapso de la solución se determinaron mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC 823e, Mettler Toledo) y microscopio de liofilización (Olympus BX51 + Linkam FDCS 196 Stage + LNP94/2 + software Lynksys, Linkam Scientific Instruments Ltd). El DSC se llevó a cabo dentro del rango de temperaturas de 25°C a -100°C, con una velocidad de enfriamiento de 10°C/min y una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

3) Los valores de ajuste de temperatura y presión al inicio del proceso de liofilización se determinaron de acuerdo con los parámetros térmicos del paso 2).

4) Se definió un conjunto de experimentos para el proceso del paso 3) mediante el uso de la aproximación D-óptima de diseño de experimentos (DoE). La matriz experimental fue creada utilizando el software JMP versión 7 (SAS).

5) Alícuotas de 2,8 ml de la solución se dosificaron en viales de molde de 10ml.

6) Un proceso de liofilización para cada uno de los experimentos definidos anteriormente se llevó a cabo en un liofilizador.

7) Se obtuvo un conjunto de datos para los parámetros del liofilizador y los datos se suavizaron y se escalaron. El suavizado se llevó a cabo con un segmento de la curva de 31 puntos.

8) Los datos pre-tratados se analizaron mediante la realización de dos PCA con el fin de crear una huella de cada uno de los procesos definidos por cada experimento.

9) Se analizaron los siguientes atributos críticos de calidad para cada producto obtenido de cada uno de los procesos: humedad residual, aspecto del producto liofilizado y tiempo de reconstitución.

10) Utilizando los datos analíticos obtenidos en el paso 9), se seleccionaron los procesos que producen un producto dentro de especificaciones y entre ellos el proceso óptimo y el más extremo, es decir, el llevado a cabo a la temperatura y presión más altas.

11) Se determinó el coeficiente de congruencia entre el proceso óptimo y el más extremo.

12) El proceso de obtención de un lote en rutina (proceso comercial) se llevó a cabo con los mismos puntos de ajuste de temperatura y presión que los del proceso óptimo y se encontró su huella.

13) Se calculó el coeficiente de congruencia entre el proceso óptimo y el proceso del lote de rutina. Cuando el coeficiente de congruencia era igual o superior al calculado en el punto 11, entonces el proceso daba lugar a un producto dentro de especificaciones (no habrá necesidad de analizar los atributos de calidad anteriormente mencionado para dicho producto).

14) Si se desea, se puede asignar un valor (rango) a los atributos mencionados para un proceso en concreto (lote) mediante el uso de los datos de regresión lineal (datos predichos vs. datos medidos) calculada con el software JMP versión 7 (Véase la figura 5). Así, se obtuvo la siguiente fórmula para el contenido en humedad residual:

$$\text{RMC} = 1.84 - 0.34(TI) + 0.34(P) - 0.22(P * TI) - 0.25(TI * TII) - 0.15 tII - 0.09(TII) + 0.05(P * TII)$$

en el que la fórmula incluye los parámetros de proceso establecidos que se encontró que eran significativos, tales como: la temperatura de bandeja del secado primario I (TI), la temperatura de bandeja del secado primario II (TII), la presión en la cámara durante el secado primario (P), el tiempo de secado secundario (tII) y algunas combinaciones significativas de los mismos. En este caso, el algoritmo obtenido es un modelo no cuadrático y no lineal que utiliza los parámetros críticos de la puesta en marcha del proceso.

Para el aspecto del producto liofilizado, se estableció una clasificación de cuatro categorías, como se muestra en la Figura 6. El contenido de humedad residual debe ser inferior al seis por ciento, siendo los resultados ideales entre dos y tres por ciento. El tiempo de reconstitución debería ser menos de dos minutos, siendo los resultados ideales menos de un minuto.

En el paso 9), un primer PCA se llevó a cabo en el conjunto de datos que se muestra a continuación en la Tabla 1:

TABLA 1

Id	Datos (Señal de respuesta)	Ref. QbD	Unidades	PAT o CPP
01	Punto de rocío	PRO	°C	PAT
02	Temperatura de bandeja	TBA	°C	CPP
03	Temperatura de fluido térmico en la bandeja (Entrada)	TEB	°C	
04	Temperatura de fluido térmico en la bandeja (Salida)	TSB	°C	
05	Temperatura condensador (Entrada)	TEC	°C	
06	Temperatura producto #1 medida por una sonda de temperatura	TP1	°C	
07	Temperatura producto #2 medida por una sonda de temperatura	TP2	°C	
08	Temperatura condensador (Salida)	TSC	°C	
09	Presión en la cámara (Sonda capacitancia)	VBC	μbar	
10	Presión a boca de bomba (Sonda Pirani)	VPB	μbar	
11	Presión en la cámara (Sonda Pirani)	VPC	μbar	CPP
	Parámetros combinados			
12	Temperatura bandeja – Temperatura producto #1	TP1_TBA	°C	PAT (2°)
13	Temperatura bandeja – Temperatura producto #2	TP2_TBA	°C	PAT (2°)

14	Temperatura de fluido térmico en la bandeja (Entrada - Salida)	TEB_TSB	°C	PAT (2°)
15	Temperatura condensador (Entrada - Salida)	TEC_TSC	°C	
16	Cociente vacío en cámara (Capacitancia/ Pirani)	VBC_VPC	NA	PAT (2°)
17	Cociente relativo vacío en cámara	VBC_VPC_R	NA	
18	Cociente vacío Bomba vs Cámara	VPB_VPC	NA	
19	Cociente relativo vacío Bomba vs Cámara	VPB_VPC_R	NA	
20	Diferencia vacío cámara (Capacitancia - Pirani)	VBC_VPC_Dif	μbar	PAT (2°)

TP1_TBA, TP2_TBA: diferencia entre la temperatura de bandeja y la temperatura de producto;

TEB_TSB: diferencia entre la temperatura de entrada y salida de fluido en la bandeja;

TEC_TSC: diferencia entre la temperatura de entrada y salida del condensador;

5 VBC_VPC_Dif: diferencia de la presión en cámara medida por dos tipos de sondas, VBC- VPC;

VBC_VPC: relación entre los valores de la presión en cámara medidos por dos tipos de sondas, VBC / VPC;

VBC_VPC_R: diferencia, relativa al valor de presión en cámara medido por una sonda Pirani, entre el valor de presión de la cámara medido por un sonda de capacitancia y el valor de presión de la cámara medido por una tipo Pirani, (VBC - VPC)/VPC;

10 VPB_VPC: cociente entre la presión a boca de bomba y la presión en cámara (ambos medidos por la sonda tipo Pirani), VPB/VPC;

VPB_VPC_R: diferencia, relativa al valor de presión en cámara medido por una sonda Pirani, entre la presión a boca de bomba y la presión en cámara medida por una sonda tipo Pirani, (VPB- VPC) / VPC;

NA = no aplica;

15 PAT = Parámetro obtenido mediante una Tecnología Analítica de Procesos;

PAT (2°) = PAT secundario, es decir, un parámetro no PAT pero que al ser un parámetro derivado se comporta como un parámetro PAT;

PPC = Parámetros Críticos del Proceso, es decir, los parámetros de configuración (puntos de ajuste de entrada);

20 Después de eliminar los parámetros con valores de loadings próximos a cero y los parámetros que tienen el mismo peso matemático que otro, el segundo PCA se llevó a cabo en los siguientes parámetros seleccionados:

TABLA 2

Id	Datos (Directos y Combinados)	Ref. QbD	Unidades	PAT CPP	RELEVANCIA CONFIRMADA
01	Punto de rocío	PRO	°C	PAT	Sí
02	Temperatura de bandeja	TBA	°C	CPP	CONTROL
03	Temperatura de fluido térmico en la bandeja (Entrada)	TEB	°C		Sí
06	Temperatura producto #1	TP1	°C		Sí
07	Temperatura producto #2	TP2	°C		Sí
09	Presión en la cámara (Sonda capacitancia)	VBC	μbar		Sí

11	Presión en la cámara (Sonda Pirani)	VPC	μbar	CPP	CONTROL
12	Temperatura bandeja – Temperatura producto #1	TP1_TBA	°C	PAT (2°)	Sí
13	Temperatura bandeja – Temperatura producto #2	TP2_TBA	°C	PAT (2°)	Sí
14	Temperatura de fluido térmico en la bandeja (Entrada - Salida)	TEB_TSB	°C	PAT (2°)	Sí
16	Cociente vacío en cámara (Capacitancia/ Pirani)	VBC_VPC	NA	PAT (2°)	Sí
20	Diferencia vacío cámara (Capacitancia - Pirani)	VBC_VPC _Dif	μbar	PAT (2°)	Sí

Este grupo reducido de parámetros fueron los útiles para la construcción de la huella de proceso.

La figura 1 muestra la gráfica de los pesos matemáticos para los primeros 4 PC. Como puede verse, los parámetros TP1 y TP2, así como TP1_TBA y TP2_TBA proporcionan la misma información. Por lo tanto, para el cálculo de la huella de proceso, sólo uno de cada grupo tendría que ser utilizado.

REFERENCIAS CITADAS EN LA SOLICITUD

1. WO2007018868

2. WO2011077390

3. A. Savitzky, et al. "Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures" Anal. Chem., 1964, vol. 36, pp 1627-1639

4. J. Steinier, et al. "Comments on smoothing and differentiation of data by simplified least square procedure" Anal. Chem., 1972, vol. 44, pp 1906-1909

5. Hervé Abdi, 2010, "Congruence: Congruence coefficient, Rv-coefficient, and Mantel coefficient", Enciclopedia of Research Design (Neil Salkind Ed)

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para obtener un rango de huellas que definen la calidad de un proceso de liofilización, que comprende las etapas de:
- i) proporcionar un producto para ser liofilizado;
 - ii) fijar los puntos de ajuste de temperatura y de presión para el proceso de liofilización;
 - iii) definir un conjunto de ensayos por diseño estadístico de experimentos (DoE) para el proceso de liofilización con el fin de introducir variabilidad en el proceso y estudiar su influencia sobre la calidad del producto liofilizado obtenido;
 - iv) llevar a cabo un proceso de liofilización del producto de la etapa i) para cada uno de los experimentos definidos en la etapa iii) usando un liofilizador;
 - v) obtener un conjunto de datos de presiones y temperaturas del liofilizador y, opcionalmente, a partir de al menos una sonda de medición de información adicional sobre el proceso o el producto, en el que el conjunto de datos de presiones y temperaturas del liofilizador comprende al menos un parámetro combinado;
 - vi) eliminar el ruido intrínseco a las mediciones del conjunto de datos con el fin de obtener datos suavizados mediante el uso de métodos computacionales, y escalar los datos suavizados;
 - vii) realizar un primer análisis multivariante de los datos suavizados y escalados utilizando Análisis de Componentes Principales (PCA) para obtener un primer conjunto de componentes principales;
 - viii) analizar el primer conjunto de componentes principales con el fin de seleccionar un conjunto de parámetros mediante la eliminación de los parámetros con pesos matemáticos próximos a cero y de los parámetros que tienen el mismo peso matemático que otro parámetro, y llevar a cabo un segundo análisis multivariante mediante el uso de PCA con los parámetros seleccionados para obtener un segundo conjunto de componentes principales;
 - ix) seleccionar el número de componentes principales que explican una varianza igual o superior a 95 % de la varianza total del conjunto de datos para obtener una huella del proceso de liofilización para cada uno de los experimentos llevados a cabo en la etapa iii);
 - x) analizar la calidad del producto liofilizado obtenido mediante cada uno de los experimentos llevados a cabo en la etapa iii) con el fin de ver si el producto está dentro de especificaciones; y
 - xi) seleccionar la huella del proceso que da lugar al producto acabado con el mejor perfil analítico y la huella del proceso llevado a cabo a la temperatura y la presión más altas dando un producto dentro de las especificaciones, siendo ambas huellas las que definen un rango de huellas en el cual un lote específico de producto estará dentro de especificaciones.
- 35 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el producto a liofilizar se proporciona en forma de una solución y los puntos de ajuste de temperatura y presión para el proceso de liofilización se fijan de acuerdo a los siguientes parámetros térmicos: la temperatura total de la solidificación de la solución; la temperatura de transición vítrea del producto en el caso de un producto amorfo, o alternativamente, la temperatura de fusión eutéctica del producto en el caso de un producto cristalino; y la temperatura de colapso del soluto concentrado al máximo por congelación.
- 40 3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que al menos un parámetro combinado en la etapa v) es la relación entre los valores de presión de la cámara medidos por dos tipos de sondas.
- 45 4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el conjunto de datos de la etapa v) comprende además los siguientes parámetros combinados: la diferencia de temperatura entre la bandeja y el producto; la diferencia de temperatura entre la entrada y la salida del condensador; la diferencia entre la temperatura de entrada y salida de fluido térmico en la bandeja; la diferencia, relativa del valor de presión en cámara medido por un sonda Pirani, entre el valor de presión en cámara medido por un sonda de capacitancia y el valor de presión de la cámara medido por una sonda tipo Pirani; el cociente entre la presión a boca de bomba y la presión en cámara; la diferencia, relativa al el valor de presión de la cámara medido por una sonda Pirani, entre la presión a boca de bomba y la presión en cámara medida por una sonda tipo Pirani; y la diferencia entre los valores de presión en cámara medidos por dos tipos de sondas.
- 50 5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la presión a boca de bomba y la presión en cámara en el cociente entre la presión a boca de bomba y la presión en cámara, y en el cociente entre la presión a boca de bomba y la presión en cámara relativo a la presión de la cámara, son medidos por una sonda tipo Pirani.
- 55 6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el conjunto de datos de la etapa v) comprende los siguientes parámetros: presión en cámara medida por dos tipos diferentes de sondas, y temperatura de entrada del fluido térmico en la bandeja.
- 60

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el conjunto de datos de la etapa v) comprende además los siguientes parámetros: presión a boca de bomba, temperatura de salida de fluido térmico en la bandeja, temperatura de entrada y salida del condensador, temperatura de la superficie de bandeja y la temperatura del producto medidas al menos mediante una sonda de temperatura.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el conjunto de datos de la etapa v) comprende, además, la temperatura del punto de rocío.
9. Un proceso para controlar la calidad de un proceso de liofilización que comprende:
- realizar el proceso de liofilización en los puntos de ajuste de temperatura y presión del proceso que da lugar al producto acabado con el mejor perfil analítico;
 - obtener una huella del proceso:
 - llevando a cabo un análisis multivariante mediante el uso del PCA de los parámetros seleccionados en la etapa viii) del método de la reivindicación 1 para obtener un conjunto de componentes principales; y
 - seleccionando el número de componentes principales que los definidos en la etapa ix) del método de la reivindicación 1; y
 - usar el rango de huellas obtenidas por el método de la reivindicación 1 con el fin de evaluar si el lote de producto está dentro de especificaciones mediante la comparación de la huella del proceso y el rango de huellas obtenidas por el método de la reivindicación 1.
10. El proceso de la reivindicación 9, en el que la etapa c) se lleva a cabo mediante el cálculo del coeficiente de congruencia entre la huella del proceso y la huella del proceso óptimo y comparándolo con el coeficiente de congruencia entre la huella del proceso óptimo y la huella de la proceso llevado a cabo a la temperatura y presión más altas que da lugar a un producto dentro de especificaciones.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que cuando el coeficiente de congruencia entre la huella del proceso y la huella del proceso óptimo es igual o mayor que el coeficiente de congruencia entre el proceso óptimo y el proceso llevado a cabo a la temperatura y presión de más altas que da lugar a un producto dentro de las especificaciones, entonces el producto liofilizado está dentro de las especificaciones.
12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende además una etapa d) en la que el análisis multivariante de los datos analíticos de un producto liofilizado que está dentro de especificaciones se lleva a cabo con el fin de obtener fórmulas que predigan algunos de los datos analíticos de un producto liofilizado.
13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en el que el producto a liofilizar es un principio activo farmacéutico.

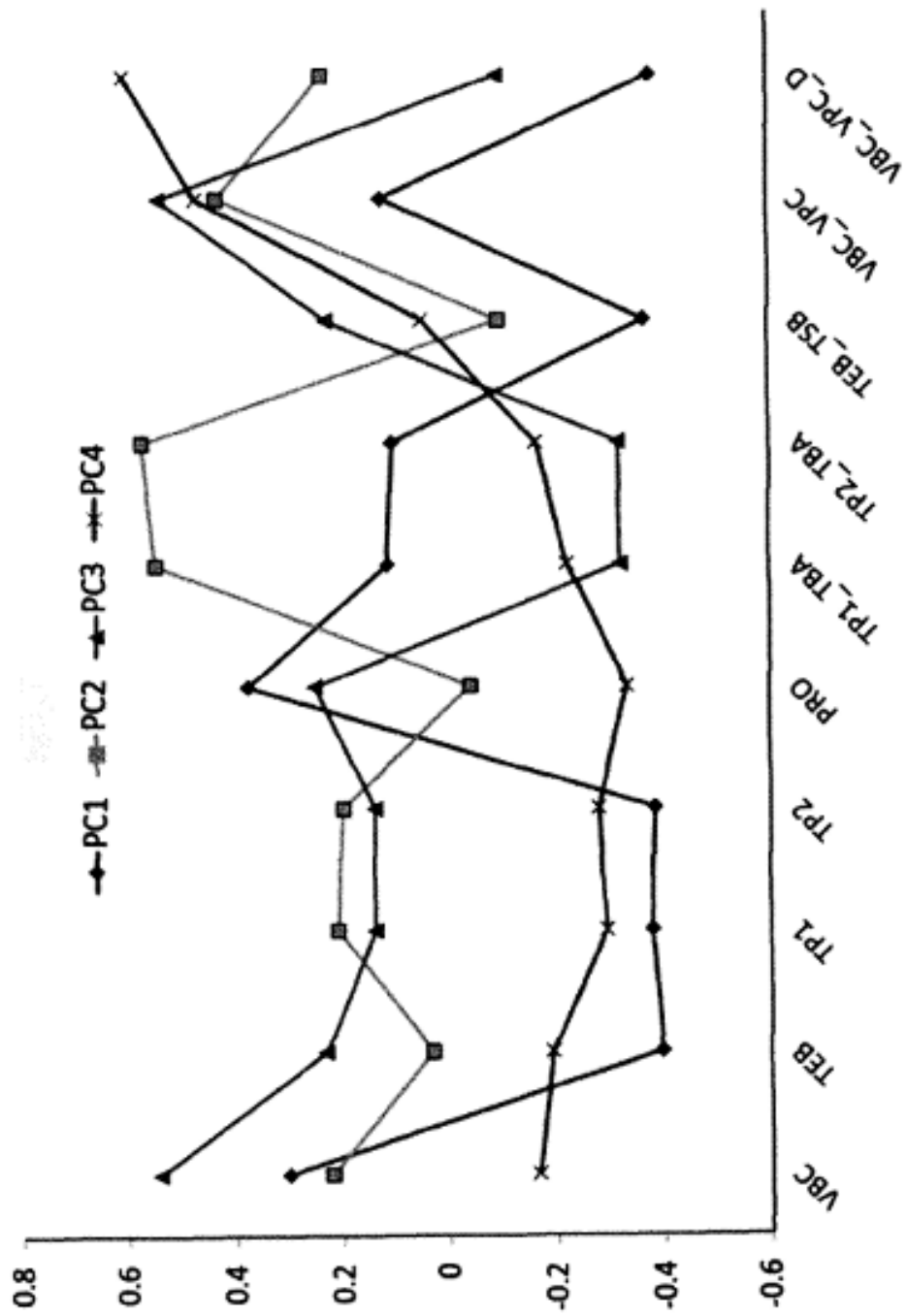


FIG. 1

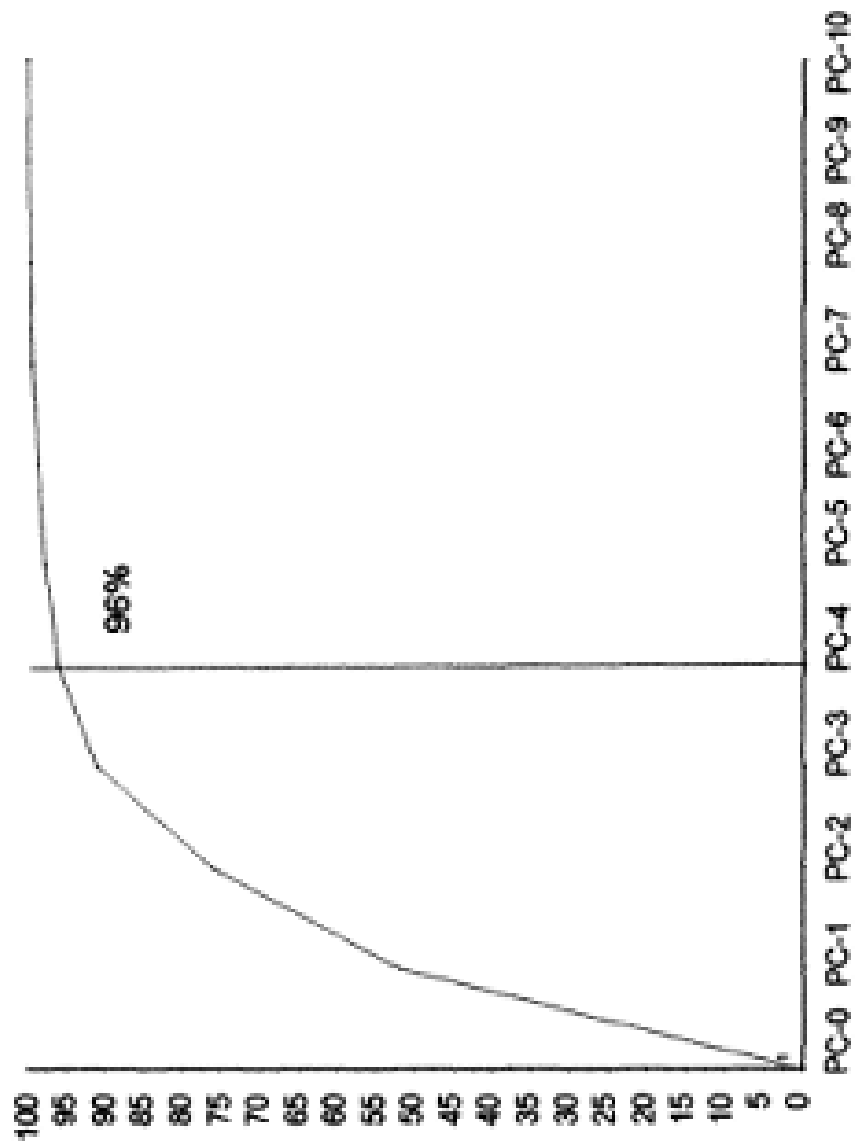


FIG. 2

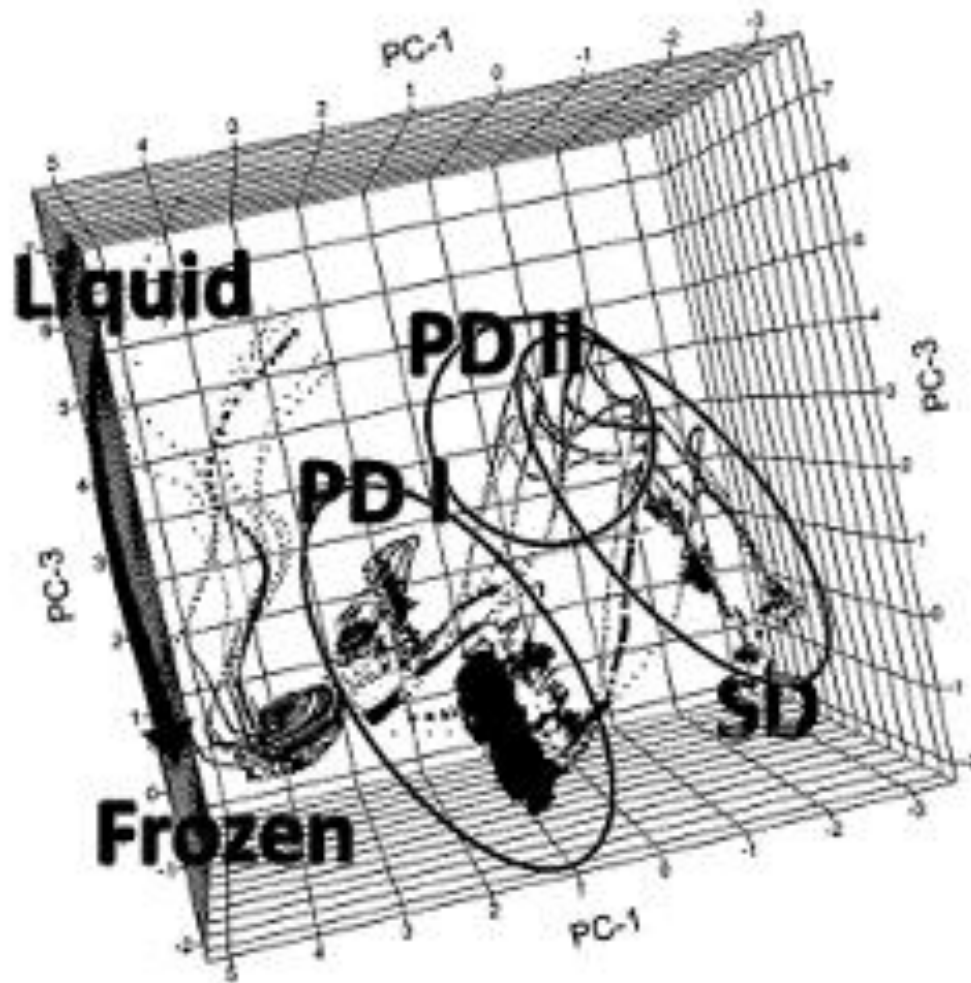


FIG. 3

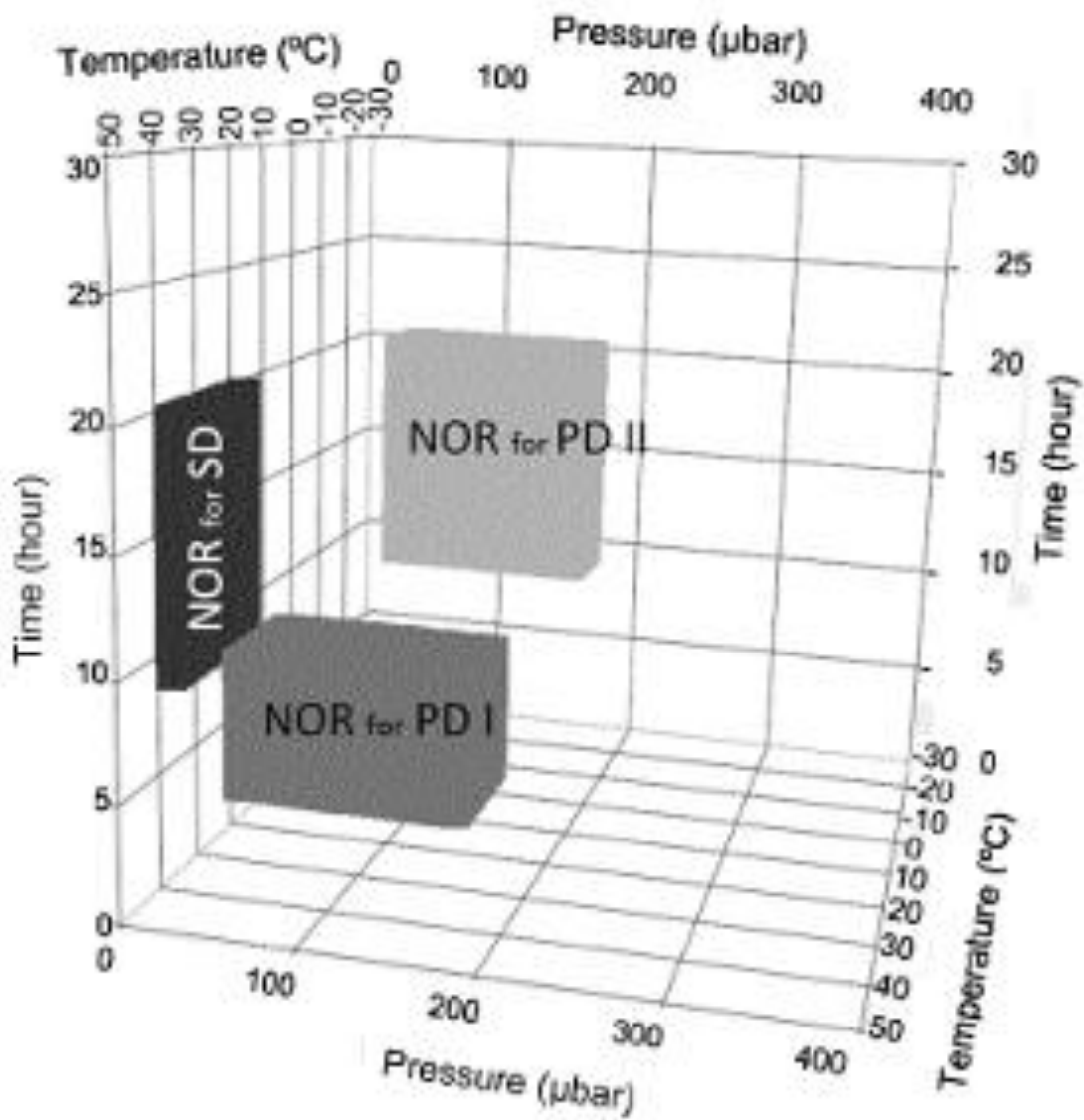


FIG. 4

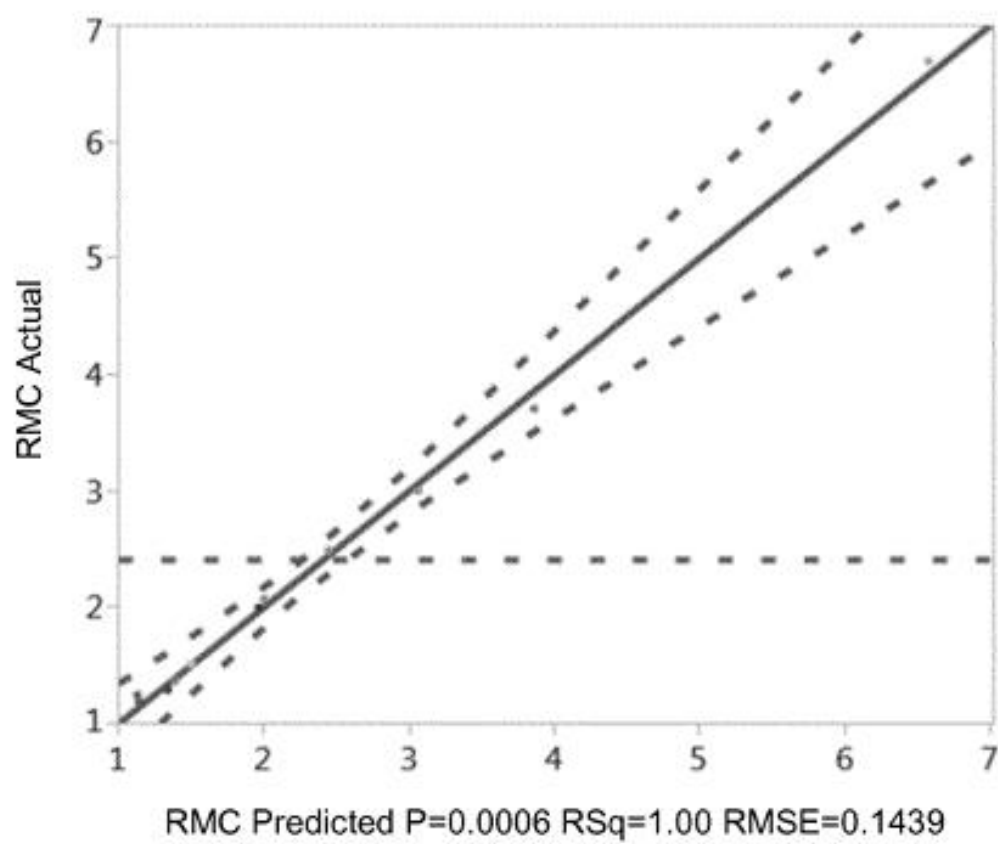


FIG. 5

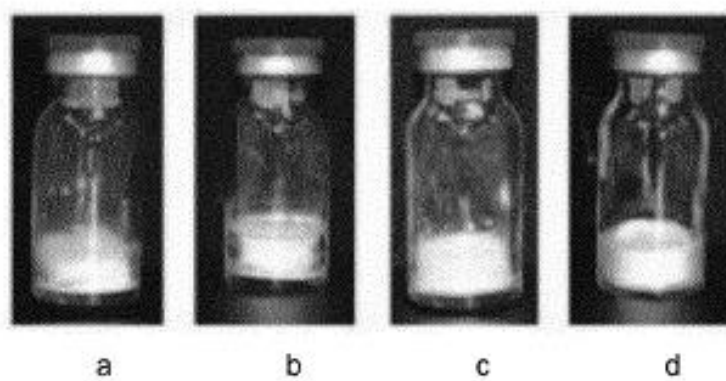


FIG. 6