



# Aplicación del sistema experto SeDeM a la optimización de la fabricación de medicamentos según ICH Q8, Q9 y Q10

Daniel Puñal Peces

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA  
FACULTAT DE FARMÀCIA  
DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

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

DANIEL PUÑAL PECES  
2014

## **5.- CONCLUSIONES**



1. Se ha demostrado que se pueden definir espacios de diseño (*Design Space*) de productos ya en fase de comercialización a partir del estudio estadístico y sistemático de los datos retrospectivos que provienen tanto de proceso como de ensayos analíticos (materias primas, productos intermedios y producto final).
2. Se han establecido los parámetros críticos del proceso actual de fabricación de los comprimidos de almotriptán así como los intervalos de seguridad y trabajo. Dichos parámetros críticos y sus intervalos son:
  - Tamaño medio de partícula del API: 31 – 91  $\mu\text{m}$ .
  - Partículas > 500  $\mu\text{m}$ : 0.0 – 1.0 %.
  - Contenido en humedad inicial del principio activo: 0.10 – 0.20 %.
  - Cantidad de líquido aglutinante en la fase de granulación: 2.1 – 2.9 litros/minuto.
  - Consumo en punto final amasado: 6.6 – 6.8 kw/h.
  - Tiempo de secado: cualquier tiempo.
  - Tiempo de mezclado: 1160 – 1170 segundos.
  - Humedad tras fase de secado final: 0.53 – 0.93 %.
  - Humedad tras enfriado final: Cualquier contenido.
3. El sistema de experto de preformulación SeDeM ha demostrado ser adecuado para la caracterización y valoración de materias primas de uso farmacéutico (principios activos y excipientes) y clasificar los excipientes en función de su idoneidad para ser empleados en una formulación para compresión directa.
4. El sistema de experto de preformulación SeDeM permite establecer diferencias entre excipientes incluso de una misma composición química en base a las propiedades para ser empleados en procesos de compresión directa.
5. El sistema de experto de preformulación SeDeM ha demostrado ser una herramienta efectiva para cambiar la tecnología de fabricación de comprimidos y poder transformar los procesos de granulación por vía húmeda a procesos de compresión directa mediante el rediseño de formulaciones de comprimidos fabricados por vía húmeda.

6. El sistema de experto de preformulación SeDeM ha permitido establecer una fórmula patrón de composición cuantitativa que permite fijar la composición mínima de los componentes que intervendrán en la formulación final. La fórmula propuesta es:
  - Excipiente de compresión directa:  $\leq 70\%$ .
  - Principio activo:  $\geq 24\%$ .
  - Disgregante: 5%.
  - Lubrificante: 1%.
  
7. Las fórmulas diseñadas para fabricar comprimidos de almotriptán por compresión directa empleando Emcompress®, Lactose Fast Flo® o Spherolac® 100/EP D30 como excipiente de compresión directa, han demostrado ser adecuadas para ser escaladas industrialmente ya que los comprimidos obtenidos son capaces de satisfacer los ensayos necesarios para demostrar que se alcanzan los mismos atributos de calidad que el producto actualmente registrado.
  
8. Los tres excipientes seleccionados para este estudio han demostrado que son buenas opciones para la elaboración de comprimidos de almotriptán por compresión directa. Si bien son los comprimidos fabricados empleando Spherolac 100®, los que han demostrado poseer las características más adecuadas como comprimidos ya que, a igualdad en el resto de atributos de calidad ensayados, las propiedades de friabilidad y velocidad de disolución marcan la diferencia como para seleccionar este excipiente.
  
9. A partir de los cambios tipificados que se han descrito anteriormente, se observa la necesidad de realizar una variación de la autorización de comercialización de tipo II para poder emplear un proceso de compresión directa en vez del proceso actual de granulación por vía húmeda.
  
10. La nueva fórmula desarrollada para almotriptán comprimidos es equivalente galénicamente a la anterior fórmula de almotriptán original.