

Guía Técnica USP: **Estrategias de Control para** **la Fabricación Continua de** **Medicamentos Sólidos de** **Administración Oral**



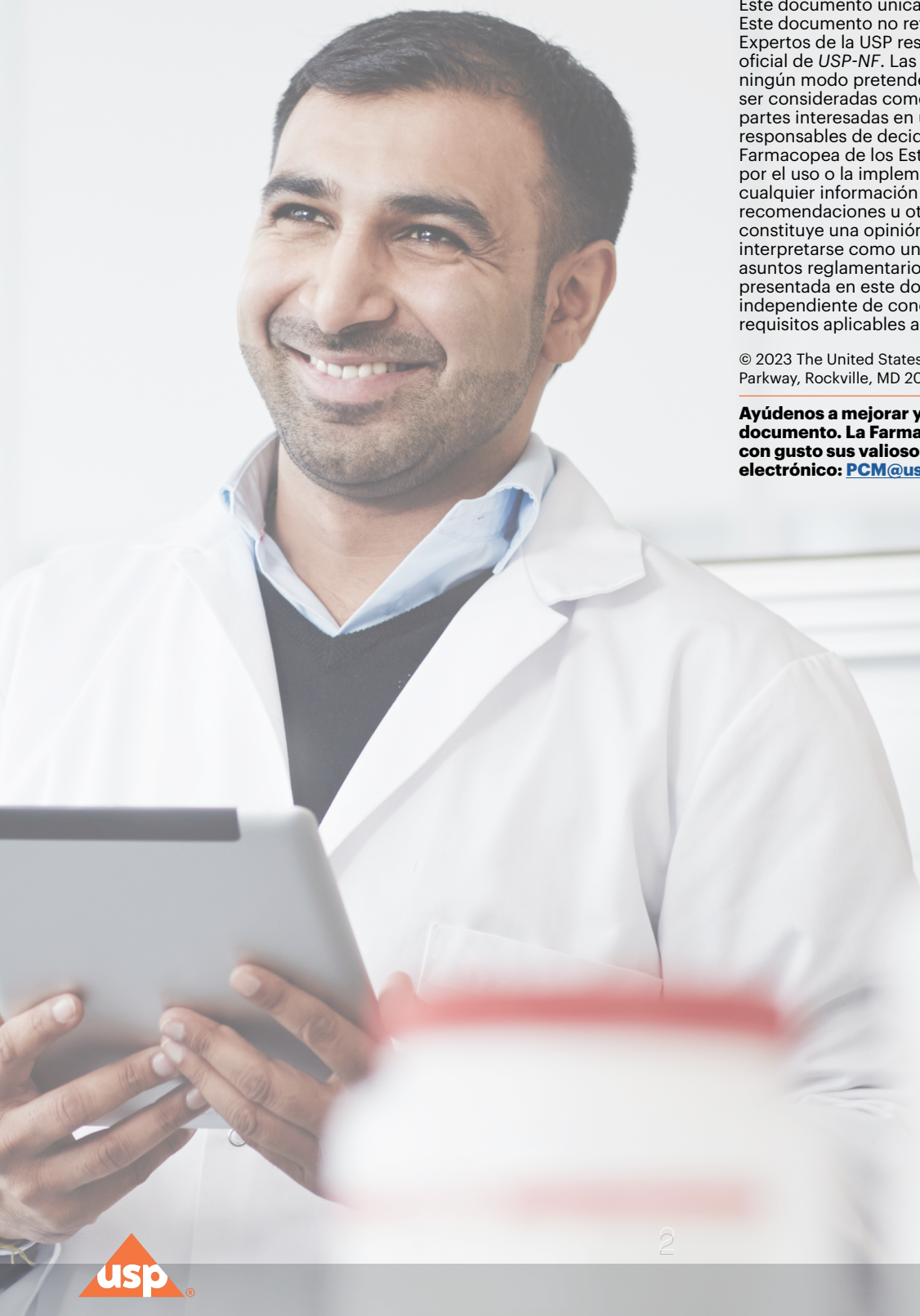
Cómo usar esta Guía Técnica

Este documento tiene como objetivo servir como ayuda ilustrativa del proceso de desarrollo de estrategias de control para medicamentos sólidos de administración oral. Aun cuando existen documentos guía disponibles [ICH, 2023] respecto a la fabricación continua de medicamentos en general, así como para los componentes específicos del proceso, tales como tecnologías analíticas del proceso; el presente documento ofrece una conceptualización más detallada, así como un debate práctico de la estrategia de control dirigida exclusivamente a productos sólidos orales.

Este documento únicamente se utiliza para fines informativos. Este documento no refleja la opinión de ningún Comité de Expertos de la USP respecto a revisiones futuras del texto oficial de USP-NF. Las recomendaciones aquí presentadas de ningún modo pretenden ser vinculantes, ni tampoco deben ser consideradas como el único enfoque aceptable. Las partes interesadas en utilizar este documento son las únicas responsables de decidir respecto a la aptitud para su uso. La Farmacopea de los Estados Unidos no asumirá responsabilidad por el uso o la implementación de este documento, ni por cualquier información aquí contenida. Ninguna de estas recomendaciones u otra información en este documento constituye una opinión o consejo legal, ni tampoco debe interpretarse como una opinión o consejo relacionado con asuntos reglamentarios. Quienes utilicen la información presentada en este documento asumen la responsabilidad independiente de conocer y cumplir con todas las leyes y requisitos aplicables a nivel federal, estatal o local.

© 2023 The United States Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852.

Ayúdenos a mejorar y a actualizar continuamente este documento. La Farmacopea de los Estados Unidos recibirá con gusto sus valiosos comentarios enviados al correo electrónico: PCM@usp.org.



Índice

1. Introducción	4		
1.1. Fabricación Continua de Medicamentos (PCM)	4	4.2.1. Espectroscopía en el Infrarrojo Cercano	22
1.1.1. Fabricación Continua de Medicamentos Sólidos de Administración Oral	4	4.2.2. Espectroscopía Raman	23
1.1.2. Fabricación Continua y Semicontinua	4	4.3. Quimiometría	24
1.2. Requisitos y Guías Reglamentarias	5	4.3.1. Muestreo y Calidad de Datos	24
1.3. Estrategia de Control: Orígenes	5	4.3.2. Preprocesamiento	24
1.4. Terminología Clave	6	4.3.3. Selección de Variables	24
1.4.1. Calidad por Diseño	6	4.3.4. Modelado de la Predicción Cuantitativa	25
1.4.2. Perfil de Calidad Objetivo del Producto	7	4.3.5. Optimización y Validación del Modelo	25
1.4.3. Atributos Críticos de Calidad	7	4.3.6. Gestión del Ciclo de Vida y Mantenimiento del Modelo	25
1.4.4. Enfoque Continuo para la Clasificación de Atributos Críticos de Calidad	8		
1.4.5. Parámetros Críticos del Proceso	9	5. Aplicación para la Fabricación de Medicamentos Sólidos Orales	26
1.4.6. Estado de Control	9	5.1. Métodos de Fabricación Continua de Medicamentos Sólidos Orales y sus Estrategias de Control Específicas	26
1.5. Estrategia de Control: Etapas	9	5.1.1. Compresión Directa	26
		5.1.2. Granulación Húmeda	26
2. Elementos de la Estrategia de Control: Parte I	12	5.1.3. Granulación Seca	27
2.1. Atributos del Material	13	5.2. Operaciones Unitarias de Alimentación y Mezclado	27
2.2. Monitoreo y Control del Proceso	15	5.3. Ejemplo de Estrategia Control	28
2.2.1. Proceso y Modelado de una Operación Unitaria	15		
2.2.2. Sistemas de Control del Proceso	16	6. Apéndice	29
2.2.3. Procedimientos Operativos	16		
2.2.4. Integración de Sistemas y Equipos	17	7. Referencias Bibliográficas	31
3. Elementos de la Estrategia de Control: Parte II	18		
3.1. Evaluación de Riesgos	18		
3.2. Caracterización del Material	18		
3.3. Diseño Experimental	19		
3.4. Desarrollo de Tecnologías Analíticas de Procesos	20		
3.5. Desempeño y Modelado de la Distribución del Tiempo de Residencia de la Línea Completa de Fabricación	20		
3.6. Determinación y Desvío de Material Fuera de Especificación	20		
3.7. Consideraciones para el Aumento de Escala	20		
4. Tecnologías Analíticas de Procesos en el Desarrollo de la Estrategia de Control	22		
4.1. Introducción: Evaluación de la Calidad Paramétrica y basada en Tecnologías Analíticas de Procesos	22		
4.2. Herramientas de Tecnología Analítica de Procesos Espectroscópica	22		



1 Introducción

1.1. Fabricación Continua de Medicamentos (PCM)

De acuerdo con la guía [Q13 del ICH](#), un proceso farmacéutico se considera como una fabricación continua (CM, por sus siglas en inglés) si involucra una serie de operaciones unitarias que consta de *“una alimentación continua de materiales de entrada, la transformación de estos durante el proceso y el retiro concomitante de los materiales de salida de este proceso”*. Esta guía además establece que el proceso debe tener un mínimo de dos operaciones unitarias conectadas, de tal manera que haya un flujo de material de una operación a la siguiente. Por lo tanto, para que sea considerado continuo, un proceso de fabricación de medicamentos sólidos orales simples (p. ej., tabletas) debería contar con una etapa de alimentación y mezcla continua. En los pasos subsiguientes, se muestran diseños de proceso que hacen la distinción entre distintas líneas de proceso de medicamentos sólidos orales (descritos en detalle en la [Sección II\(b\)](#)) que también pueden ejecutarse en modo continuo.

Si bien la fabricación continua ha sido una modalidad preferida por muchas industrias manufactureras, tales como las de sustancias químicas finas, alimentos, además de petróleo y gas, su implementación en la industria farmacéutica es relativamente nueva. Por ello, se están adaptando varias técnicas y prácticas provenientes de otras industrias, así como también se han ido desarrollando otras nuevas. No obstante, con la experiencia tanto por parte de la fabricación como por el aspecto reglamentario de las últimas dos décadas, se ha logrado desarrollar algunas de las mejores prácticas en la fabricación de medicamentos sólidos orales. Esta guía se circunscribe a consideraciones de estrategia de control para la fabricación continua de medicamentos sólidos orales.

1.1.1. Fabricación Continua de Medicamentos Sólidos Orales

El desarrollo de procesos por partidas tradicionales de medicamentos sólidos orales ha tenido la ventaja de contar con conocimientos sustanciales sobre productos y procesos derivados de la experiencia histórica con equipos como mezcladoras, granuladoras, compactadores de rodillo y prensas de tabletas. El conocimiento de este proceso permite optimizar la experimentación necesaria para respaldar la estrategia de control del proceso de fabricación. Los tres

enfoques más comúnmente usados para los medicamentos sólidos orales son:

- compresión directa (una o más etapas de mezcla del fármaco y excipientes, seguida directamente por la compresión de la tableta)
- granulación en seco (compactación y molienda del fármaco para mejorar las propiedades de las partículas antes de la mezcla), o
- granulación húmeda (se agrega agua o disolvente orgánico a la premezcla del fármaco y excipiente(s) para aglomerar las partículas finas en gránulos y, por ende, mejorar las propiedades de las partículas)

Otros enfoques menos utilizados incluyen la extrusión por fusión en caliente (HME) y la encapsulación directa. No obstante, la fabricación continua de medicamentos sólidos orales incorpora equipos novedosos con nuevos: modos operativos, maneras de operación y control del equipo ya conocido, riesgos y principios fundamentales que son únicos para este método de fabricación. Debido a estos factores, se han propuesto enfoques de desarrollo mejorado (es decir, Calidad por Diseño o QbD [[ICH, 2009](#)], utilización de tecnología analítica de procesos (PAT, por sus siglas en inglés) [[FDA, 2004](#)], o la utilización de modelos del proceso) para desarrollar estrategias de control de la fabricación continua.

1.1.2. Fabricación Continua y Semicontinua

Un proceso de fabricación continua en el contexto farmacéutico no necesariamente tiene que ser de principio a fin (end-to-end), ni tampoco se espera que siempre funcione de manera continua, durante semanas o meses. La mayoría de los procesos tienen un intervalo de tiempo operativo bien definido antes de que se detengan para su limpieza y otro tipo de mantenimiento. A menudo, los procesos se ejecutan en uno o dos turnos por día. No todas las operaciones unitarias tienen que ponerse en marcha en un modo continuo y conectado. Muchos procesos de fabricación continua exitosos cuentan con operaciones unitarias como premezcla, tamizado, molienda o recubrimiento de tabletas, que se ejecutan en la modalidad por partidas.

1.2. Requisitos y Guías Reglamentarias

Se ha usado la Q13 del ICH como guía reglamentaria específica para el desarrollo de estrategias de control de la fabricación continua. Además, la guía de normas de la ASTM, E2968-14 [E2968], define los conceptos y principios claves para el desarrollo y la operación de tecnologías de procesamiento continuo para la fabricación farmacéutica. Estas guías y normas se alinean con los principios de QbD y los conceptos de diseño del proceso descritos en la guía de Validación del Proceso de la FDA [FDA, 2011]. El concepto del “estado de control” — una condición que proporciona un desempeño del proceso y una calidad del producto continuos — se define en la guía Q10 del ICH [ICH, 2009]. La estrategia de control incluye elementos que deben monitorearse, así como la configuración de parámetros para ajustarlos cuando sea necesario para mantener el estado de control. De ser necesario, el material que no cumple se identifica y se desvía del proceso.

El expediente de registro en la agencia reguladora para un proceso de fabricación continua debería cumplir con la guía para la industria M4 del ICH: CTD — Quality (Documento Técnico Común 4 — Calidad) [ICH, 2002].

El Panel de Expertos de la USP sobre Estándares de Calidad para Fabricación Continua de Medicamentos (2015–2020) resaltó lo siguiente [Matos, 2018]:

- Un proceso de fabricación continua está sujeto a los mismos requisitos con respecto al cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación vigentes (BPFv) que un proceso por partidas.
- Los principios de la gestión de riesgos aplican por igual tanto a los procesos continuos como a los procesos por partidas.
- Las especificaciones farmacopeicas de los productos deben cumplirse independientemente de la modalidad de fabricación.
- Las expectativas reglamentarias para asegurar la calidad del producto, así como un procesamiento confiable y predictivo son iguales tanto para los procesos por partidas como para los de fabricación continua.

No obstante, la guía Q13 del ICH proporciona requisitos adicionales que son específicos para la fabricación continua. La estrategia de control está incluida entre estos requisitos, con los componentes específicos siguientes:

- Atributos de los materiales de entrada
- Monitoreo y control del proceso
- Operación del sistema
- Desvío y recolección de material
- Pruebas de liberación en tiempo real (si estuvieran implementadas)
- Integración de sistemas y equipos

Este documento aborda estos temas en detalle.

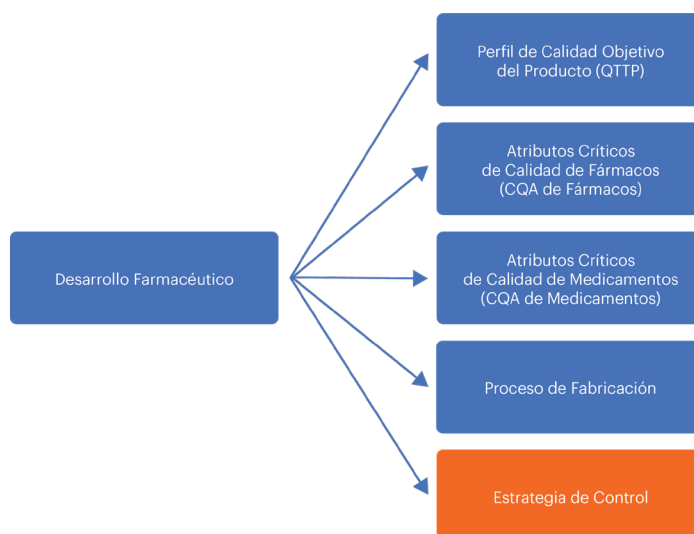
1.3. Estrategia de Control: Orígenes

De acuerdo con la Guía Q8(R2) del ICH [ICH, 2009], una estrategia de control está definida como “Un conjunto de controles planificado derivado del conocimiento actual del producto y el proceso que asegura el desempeño del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con el fármaco y los materiales y componentes del medicamento; las condiciones operativas de las instalaciones y equipos; los controles durante el proceso; las especificaciones del producto terminado, y la frecuencia y métodos asociados del monitoreo y control”.

La definición es válida para ambas operaciones, tanto por partidas como continua. Se exhorta usar la estrategia de control durante el desarrollo del proceso y fabricación, además de incluirla en el expediente para la agencia reguladora contenido en el formato del Documento Técnico Común (CTD) de la guía M4 del ICH. Puede incluirse dentro de la sección 3.2.P.2 de este documento, denominada sección de Desarrollo Farmacéutico.

Los medicamentos sólidos orales están constituidos por varios componentes, tales como el fármaco, uno o más excipientes y otras sustancias como lubricantes, deslizantes y potenciadores de la estabilidad. La Figura 2 ilustra la implementación de la fabricación continua. Esta ilustración muestra un único alimentador gravimétrico equipado con un sistema de reabastecimiento, una mezcladora continua horizontal, una máquina compactadora de tabletas, un contenedor provisorio para la recolección de tabletas y una máquina de recubrimiento continuo. Un proceso que consta de estas etapas puede ser clasificado como un proceso de “compresión directa”. Muchas formulaciones requieren etapas preliminares antes del tableteado, tales como granulación húmeda (seguida de secado y molienda) o granulación seca (seguida de molienda). Se prefiere usar compresión directa, tanto como sea posible, debido a la

Figura 1: La Estrategia de Control está incluida en la sección de Desarrollo Farmacéutico del Documento Técnico Común.



simplicidad del proceso, bajo costo y menos posibilidades de desviarse de los requisitos de calidad. Dado el conocimiento del proceso con el que se cuenta y la abundante experiencia con la compresión directa, la FDA de los Estados Unidos ya no la considera como una tecnología emergente [FDA, 2022].

1.4. Terminología Clave

La estrategia de control, en términos sencillos, es una estrategia desplegada por el fabricante para asegurar el logro de los atributos de calidad deseados como resultado del proceso de fabricación. La estrategia de control debe estar claramente definida e informada en las secciones apropiadas del CTD.

1.4.1. Calidad por Diseño

La guía Q8(R2) del ICH define la Calidad por Diseño (QbD) como:

“Un enfoque sistemático para el desarrollo que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza el entendimiento del producto y de los procesos, así como el control del proceso, basado en información científica sustentada y en una gestión de riesgos para la calidad”.

El desarrollo de una estrategia de control normalmente inicia con la especificación del perfil de calidad objetivo del producto (QTPP, por sus siglas en inglés), que es el conjunto de atributos que se desea que tenga el producto en cuestión. Esto forma parte de los “objetivos predefinidos” de la QbD, como se define en la guía Q8(R2) del ICH.

1.4.2. Perfil de Calidad Objetivo del Producto

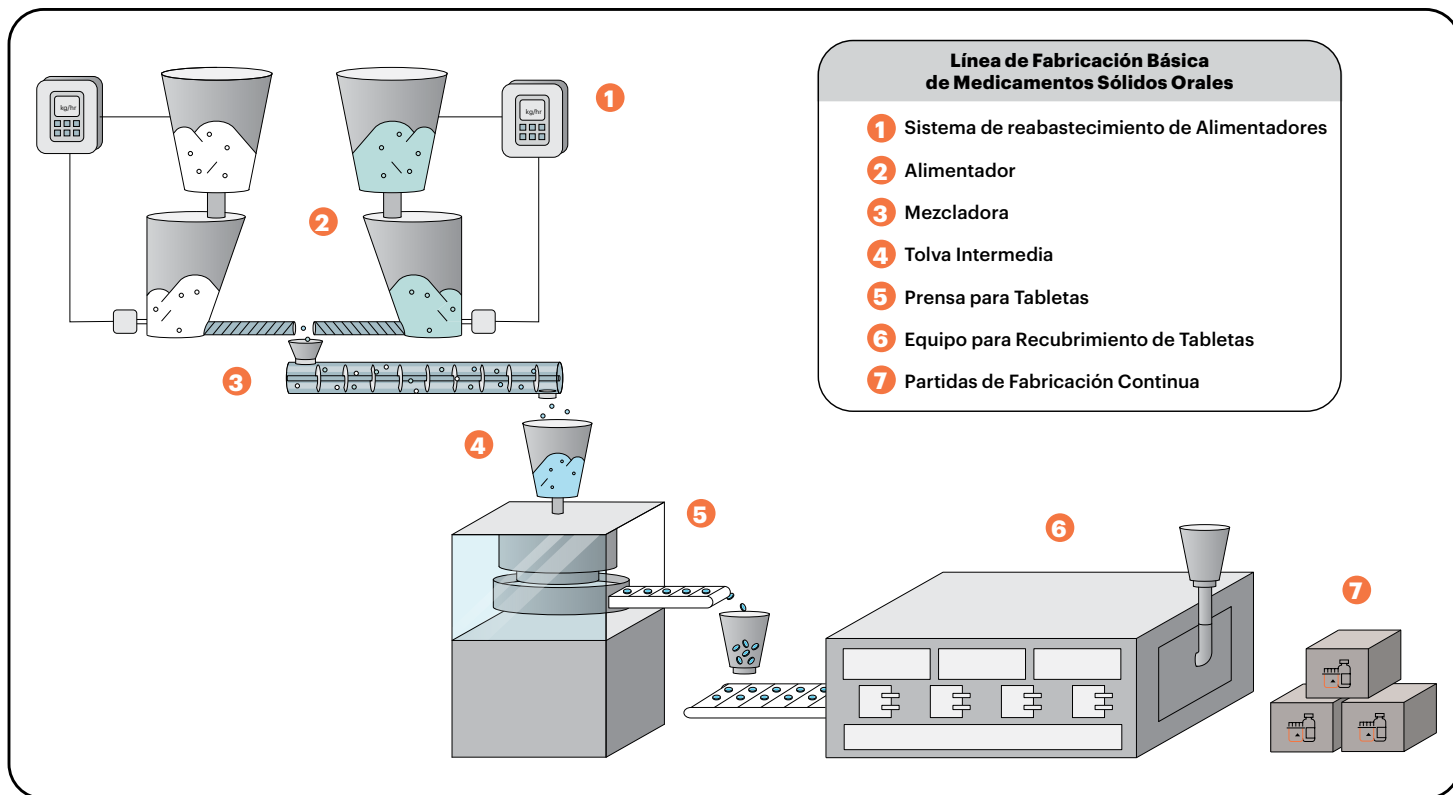
En la guía Q8(R2) del ICH, el QTPP está definido como:

“Un resumen prospectivo de las características de calidad de un medicamento que idealmente deben alcanzarse para garantizar la calidad deseada, teniendo en cuenta la seguridad y la eficacia del medicamento”.

El QTPP abarca los atributos del producto que deben cumplir con lo declarado en la etiqueta del envase en el que se vende el producto. Como ejemplos de atributos en el QTPP se incluyen la disolución (liberación inmediata o sostenida), concentración de la dosificación y modo de administración. Una vez que se ha determinado el QTPP, entonces también se pueden determinar los atributos críticos de calidad (CQA, por sus siglas en inglés) y los parámetros críticos del proceso (CPP, por sus siglas en inglés) asociados utilizando la gestión de riesgo de la calidad [ICH, 2006], así como la fundamentación científica. Es aquí donde comienza el desarrollo de una estrategia de control efectiva.

Ya que el material de salida puede convertirse en el de entrada de una operación unitaria posterior, los atributos de calidad del material de salida se convierten en los atributos del siguiente material de entrada. Cuando las materias primas

Figura 2: Una línea de fabricación básica de medicamentos sólidos orales que inicia con alimentadores gravimétricos y culmina en la operación unitaria de recubrimiento de tabletas.





(fármaco y excipientes) se introducen por primera vez en el proceso, algunos atributos de los materiales están definidos como atributos críticos de los materiales (CMA, por sus siglas en inglés) si estos tienen impacto sobre los CQA de uno o más de los productos, ya sean intermedios o terminados. Sin embargo, los atributos críticos de los materiales no están definidos de manera oficial en las guías del ICH. Los atributos son ya sea muestreados o medidos directamente con los instrumentos en la línea de producción (inline) o de manera automatizada en línea (online) (es decir, tecnología analítica de procesos). Los resultados de la prueba de los atributos se evalúan frente a los límites de control (si se usan como parte de los circuitos de control preventivo (Feed-forward) o de retroalimentación para ajustar los parámetros del proceso) o en función de los límites de aceptación (si se usan para rechazar o desviar productos que no cumplen con los límites).

1.4.3. Atributos Críticos de Calidad

La guía Q8(R2) del ICH define un atributo crítico de calidad (CQA, por sus siglas en inglés) como:

“Una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un límite, intervalo o distribución apropiados para asegurar la calidad deseada del producto”.

Las guías del ICH indican que se deben realizar evaluaciones de riesgos exhaustivas. Los factores que contribuyen al riesgo son aquellos que afectan el desempeño del producto, junto con la gravedad de los daños y la probabilidad de que ocurran. Para identificar los CQA, se deben enumerar los atributos de calidad con base en el conocimiento o experimentación previos, y se debe considerar la gravedad de los daños en términos de seguridad y eficacia que dicho atributo en particular pudiera ocasionar. También

debe entenderse con claridad cómo los CQA se vinculan retrospectivamente con el QTTP, así como el impacto de cualquier fuente de variación en los CQA.

Lo mejor es definir los CQA, la justificación para seleccionarlos, sus límites de aceptación (o el espacio de diseño) y los intervalos (alto y bajo), así como los protocolos para medirlos. Como un ejemplo, la uniformidad de contenido de una forma farmacéutica puede ser un CQA, mientras que su olor puede no serlo. Debe declararse el perfil objetivo, por ejemplo, si la uniformidad de contenido cumple con el capítulo general de la USP <905> *Uniformidad de Unidades de Dosificación*.

Durante el proceso de fabricación, existen muchos parámetros del proceso que pudieran afectar la calidad y el desempeño del producto. Algunos parámetros tienen un impacto significativo, mientras que el de otros puede ser insignificante (lo que se evalúa usando el análisis de criticidad). Los parámetros que afectan de manera significativa el desempeño del producto pueden ser considerados como los parámetros críticos del proceso (CPP). Al crear la estrategia de control, se debe prestar atención especial a dichos parámetros y debe entenderse bien tanto su interrelación, como su impacto en los CQA.

Además de los CQA del medicamento, puede identificarse un conjunto de CQA intermedios. Estos son los atributos críticos de calidad del material intermedio durante el proceso de fabricación. Por ejemplo, si la uniformidad de contenido es el CQA del medicamento, la uniformidad de la mezcla puede ser el CQA intermedio. En un proceso de fabricación continua, el parámetro crítico del proceso asociado puede ser un parámetro de la mezcladora, como lo sería la velocidad del rotor o la velocidad de flujo.

1.4.4. Enfoque Continuo para la Clasificación de Atributo Crítico de Calidad

Se puede adoptar un modelo continuo de tal manera que el “impacto” se interprete en términos relativos a la importancia y efectos cuantificables en los CQA.

A continuación, se encuentra una propuesta de clasificación de la criticidad de los atributos del material y los parámetros del proceso:

- Alto impacto: cambio dentro de los límites de control del parámetro que probablemente cause que el CQA salga de los límites.
- Impacto intermedio: cambio dentro de los límites de control del parámetro que probablemente cause un desplazamiento cuantificable del CQA, aun cuando permanece dentro de los límites.
- Bajo impacto: cambio dentro de los límites de control del parámetro que probablemente cause un cambio menor, pero cuantificable en el CQA.
- Sin impacto: el cambio del parámetro no causa ningún cambio cuantificable en el CQA (o no tiene relación con su mecanismo).

La aplicación de este enfoque permite una manera más sencilla de categorizar la criticidad, así como una manera de enfatizar apropiadamente la estrategia de control para con aquellos parámetros y atributos de materiales que tengan el mayor impacto sobre la calidad.

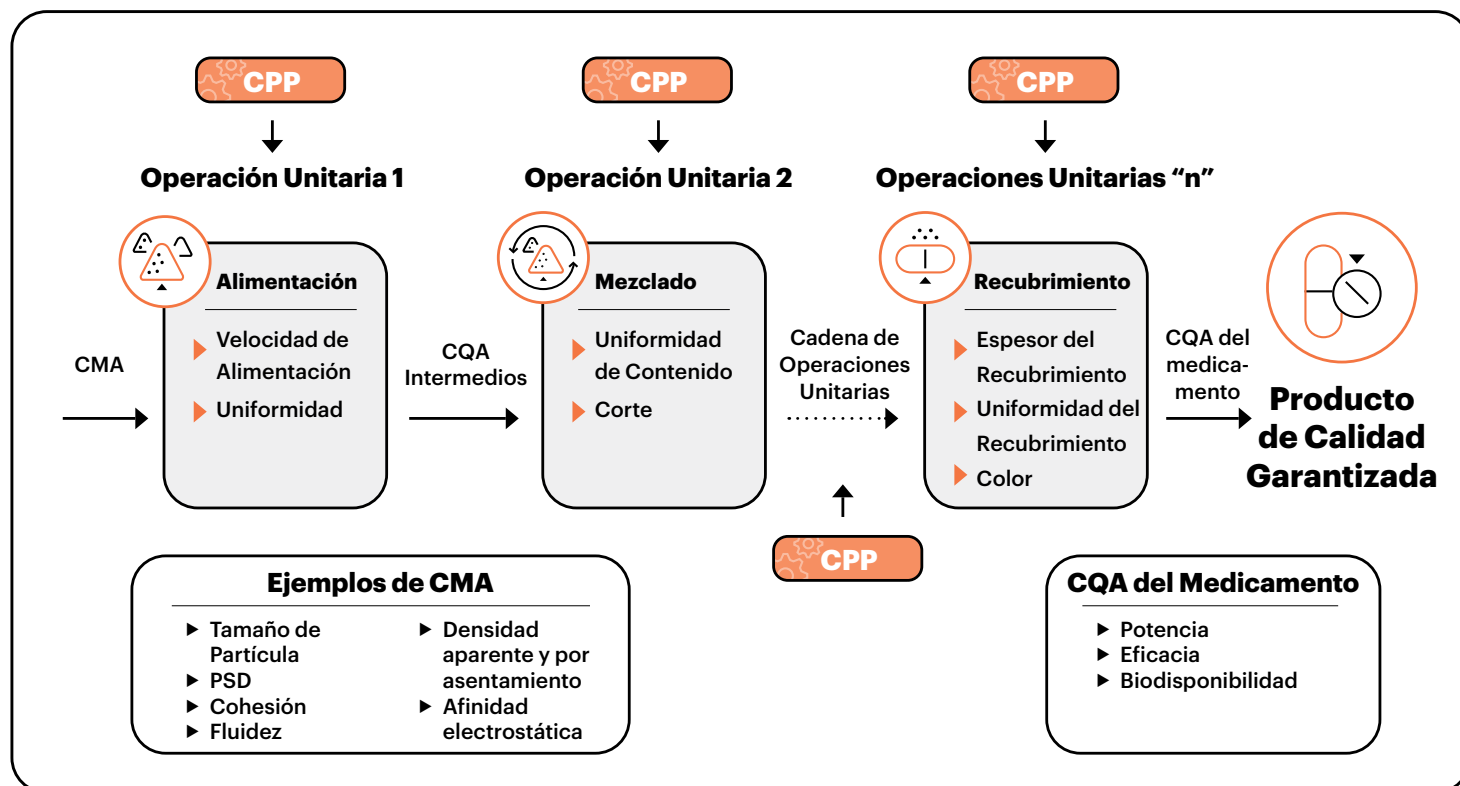
1.4.5. Parámetros Críticos del Proceso

Los parámetros del proceso son datos de entrada de la operación unitaria; si tienen impacto en uno o más CQA, entonces se definen como parámetros críticos del proceso. Los parámetros del proceso son configuraciones predefinidas que están determinadas ya sea anticipadamente o con base en la información proveniente de un circuito de control (control preventivo [feed forward] o de retroalimentación). Aun cuando se hayan predeterminado configuraciones fijas, a lo largo del tiempo pueden variar alrededor de un valor de referencia dentro de un intervalo aceptable probado.

La guía Q8 del ICH solo define los parámetros críticos del proceso en relación con su impacto sobre los CQA. Los atributos críticos de los materiales pueden definirse igualmente en relación con los CQA del medicamento. Un enfoque binario para definir la criticidad (críticos o no críticos) de los parámetros puede ser limitante, ya que la guía del ICH usa una terminología imprecisa, “aquellos cuya variabilidad provoca un impacto”.

El enfoque de calidad por diseño para desarrollar una estrategia de control inicia con el desarrollo del QTTP, el cual incluye elementos que describen cómo se logra la calidad del producto. Ejemplos de atributos del QTTP para los medicamentos sólidos orales incluyen: apariencia, modo de administración, liberación del fármaco (inmediata o prolongada), concentración de la dosificación, vías de

Figura 3: Relación entre los CMAs, los CPPs y el QTTP, ejemplificados por una tableta recubierta. PSD son las siglas en inglés de la distribución del tamaño de partículas.



degradación, estabilidad y requisitos del envase primario. Asimismo, el QTTP incluye las primeras descripciones de los CQA. En general, la mayoría de los CQA se incluirán como atributos de análisis en la especificación del producto terminado, pero algunos CQA pueden ser analizados como productos intermedios del proceso. Los CQA se derivan de los requisitos generales para los medicamentos (seguridad, identidad, contenido, pureza y calidad), así como de los requisitos específicos para la forma farmacéutica (disolución, uniformidad de contenido, requisitos microbianos). Para los propósitos de este ejercicio de desarrollo de la estrategia de control, la atención se centra en los atributos de calidad (impacto en la calidad del producto); también existen otros atributos no relacionados con la calidad o el desempeño, tales como rendimiento, costo, capacidad de procesamiento y tiempo de procesamiento, que puede ser necesario tomar en consideración durante la definición de la estrategia de control.

Inicialmente, se selecciona un esquema de fabricación para producir medicamentos sólidos orales, ya sea vía compresión directa, granulación seca o granulación húmeda. Cada operación unitaria del proceso tiene materiales de entrada con atributos de material definidos, parámetros del proceso y material de salida con atributos de calidad definidos; ver Figura 3.

Los CQA pueden ser expresados como dependientes de (una función de) todos los CMA y los CPP (Figura 3). Mientras que los CMA y los CPP son importantes durante la fabricación, los CQA resultantes son importantes para el desempeño del producto. Los efectos finales, la seguridad y la eficacia son en última instancia importantes para el paciente.

1.4.6. Estado de Control

El Panel de Expertos de la USP sobre Estándares de Calidad para la Fabricación Continua de Medicamentos (2015–2020) resaltó que la homogeneidad, los parámetros del proceso y los atributos de calidad están descritos como una función del tiempo en la fabricación continua, al contrario de aquella por partidas [Matos, 2018]. El panel ahondó aún más respecto al estado de control:

“Un estado de control no implica que el proceso está en estado estacionario. Las operaciones unitarias continuas pueden diseñarse para funcionar en estado estacionario, pero en la práctica, un proceso de fabricación continua no funciona en una condición de estado estacionario, sino en una condición en la que un conjunto de parámetros críticos del proceso o atributos de calidad se mantienen dentro de un intervalo específico de valores objetivos (estado de control). Las desviaciones de estos valores objetivo ocasionadas por alteraciones se presentan en general durante el funcionamiento normal, pero se pueden detectar y con frecuencia son lo suficientemente pequeñas como para ser consideradas inapreciables o controlables, sin afectar o solo afectar de manera mínima la calidad del producto. Los cambios más grandes en las variables del proceso y/o atributos

de calidad pueden suceder cuando el proceso de fabricación continua se encuentra en estado transitorio, tal como sucede durante la puesta en marcha, detenimiento, cambios de una condición operativa a otra, y alteraciones importantes (p. ej., falla del equipo o cambio repentino de los atributos de materias primas)”.

1.5. Etapas de la Estrategia de Control

Mientras que la decisión de cuándo iniciar el desarrollo del proceso puede tomarse teniendo en mente la viabilidad práctica, varias empresas han informado comenzar de manera paralela al desarrollo clínico del producto. Las siguientes son consideraciones importantes para el diseño de una estrategia de control para un proceso tal como el que se muestra en la Figura 2:

- I. **Diseño, configuración e integración del equipo en la línea de equipos de fabricación continua:** Debe prestarse atención específica a la armonización de los elementos de entradas y salidas de los equipos de manera individual, así como identificar los puntos de riesgo, tales como áreas de acumulación de suciedad o contaminación.
- II. **Caracterización del material y comprobaciones de compatibilidad:** La formulación (cualitativa y cuantitativamente) debe ser diseñada teniendo en cuenta las limitantes del equipo comercial en la línea de producción [en especial, el desempeño de los alimentadores gravimétricos (LIWF, por sus siglas en inglés)]. Los excipientes y el (los) fármaco(s) deben ser caracterizados en términos de intervalos de densidad y de las especificaciones de la distribución del tamaño de partículas. Normalmente, se ha probado que estos atributos son críticos para uno o varios atributos críticos de calidad del medicamento, ya que a menudo se ha demostrado su impacto en la mezcla y la uniformidad de contenido, así como en la velocidad de disolución. La caracterización del material se realiza usando equipos para el control durante el proceso que son estándar en la industria, así como analizando los alimentadores gravimétricos (ya sea a menor escala o directamente a escala comercial). Basados en la formulación cuantitativa del medicamento y el intervalo de capacidad del proceso, el diseñador del proceso tendrá que demostrar que los alimentadores gravimétricos pueden verter cada materia prima en el intervalo de capacidad requerido. Deben analizarse varias condiciones específicas (puesta en marcha, detención, reabastecimiento de la tolva del alimentador gravimétrico, cambios en el rendimiento de la línea de producción, impacto en el incremento del tiempo de ejecución, etc.).
- III. **Implementación del modelo de distribución del tiempo de residencia:** Deben conocerse las dinámicas del proceso para rastrear el material y respaldar el desarrollo de estrategias de muestreo y desviación. Aun si la distribución del tiempo de residencia (RTD, por sus siglas en inglés) puede ser definida con base en el modelado “in silico”, se necesitan ensayos de confirmación a escala comercial. Ya que estos ensayos

se realizan al principio del establecimiento del proceso de fabricación continua, generalmente se usa un trazador para la definición de la distribución del tiempo de residencia. Este puede ser un trazador coloreado detectado visualmente (p. ej., Fe_2O_3) o un trazador químico fácilmente cuantificado en las muestras extraídas.

La estrategia de desviación de material puede establecerse en esta etapa basándose en el modelo de distribución del tiempo de residencia. Conforme se provee el seguimiento del material, también se establece la posibilidad de desvío del material posiblemente no conforme. Pueden hacerse cálculos para determinar la cantidad de gránulos húmedos, gránulos secos, o tabletas con o sin recubrimiento que se descartaran en cada punto de desvío, dependiendo de la capacidad de la línea. Se recomienda ser conservador al hacer estos cálculos de “desvío” para asegurar que todo el material que permanezca en la línea de equipos de producción cumple con las especificaciones deseadas (dentro de especificación).

IV. Análisis de Riesgos: El análisis de riesgos del proceso de fabricación (MPRA, por sus siglas en inglés) se realiza ya sea de manera paralela con las pruebas de distribución del tiempo de residencia o después de ellas. El resultado de este ejercicio es identificar los posibles parámetros críticos del proceso (pCPP, por sus siglas en inglés), así como los posibles atributos críticos de los materiales (pCMA, por sus siglas en inglés) basados en la magnitud de su impacto sobre el desempeño del medicamento (CQA del medicamento). Este paso de MPRA es un ejercicio teórico de simulación que crea la base para la estrategia de control final. La confirmación de la criticidad (o ausencia de) de los posibles parámetros críticos del proceso y los posibles atributos críticos de los materiales debe estar demostrada a través del diseño de experimentos (DoE, por sus siglas en inglés). El DoE se puede realizar antes o después de la implementación y validación de los modelos de PAT. Dependiendo del estado (y del nivel de experiencia con el uso) de los modelos de PAT, las respuestas usadas para la creación del modelo pueden ya sea resultar solamente del muestreo y la caracterización, o parcialmente a partir de estos (y parcialmente a partir de los modelos de PAT). El MPRA combinado con el DoE (detección y optimización) generarán la lista final de parámetros críticos del proceso y atributos críticos de los materiales. Una estrategia de control es obligatoria para asegurar que los CQA del medicamento se cumplan siempre durante el ciclo de vida del proceso de fabricación.

V. Implementación de tecnologías analíticas de procesos: Es un requisito establecer el (los) modelo(s) de PAT para ejecutar un proceso de fabricación continua habilitado por esta tecnología. Los experimentos para este propósito pueden iniciar después de que se hayan definido las características a medirse, seleccionado las sondas de PAT y determinado sus ubicaciones.

- Al principio, las mediciones se hacen estacionariamente, es decir, en muestras fijas. Las muestras se toman manualmente de los experimentos, abarcando una variedad de parámetros (p. ej., contenido, humedad,

distribución del tamaño de partículas, grosor del recubrimiento) y las mediciones se toman bajo diferentes condiciones (p. ej., intervalo de temperatura, alteraciones de la velocidad de flujo) y se comparan con una referencia. Debe prestarse atención especial a toda la cadena de señales y proceso: velocidad de medición/obtención de datos, velocidad de transmisión de los datos desde la sonda hacia el sistema de Control de Supervisión y Obtención de Datos (SCADA, por sus siglas en inglés), velocidad del procesamiento de datos (transformación de la señal a valores) y velocidad de respuesta de la máquina (por ejemplo, apertura y cierre de una válvula de desviación) asegurándose de que el material no conforme sea eliminado de la línea de equipos.

- Una vez que los modelos se han definido estacionariamente, la segunda etapa es verificarlos en condiciones dinámicas aplicando la misma mentalidad. En esta etapa, se producirán los gránulos, las mezclas, las tabletas recubiertas y no recubiertas (conformes o no) al ejecutar la línea de fabricación continua con configuraciones paramétricas diferentes. Se comparan los resultados generados por la PAT y el método de referencia de las muestras específicas recolectadas. Por último, el material desviado (debido a las mediciones de la PAT que llevaron a la apertura de la válvula de desviación) tendrá que ser analizado con el método de referencia y su no conformidad tiene que ser verificada. Se le da el mismo tratamiento al material “bueno” que permanece en la línea de fabricación continua inmediatamente después del cierre de la válvula de desviación. La identificación de la muestra a tomar solo será posible debido a los modelos de distribución del tiempo de residencia generados anteriormente.

VI. Calificación de Equipos: Una vez que se cuenta con la lista de los parámetros críticos del proceso y los atributos críticos de los materiales y se establecen los modelos de PAT, es de gran importancia entender los factores de entrada relevantes que afectan al desempeño del proceso. Estas entradas se identifican gracias a los modelos (resultados de los DoE de optimización) mediante un análisis de sensibilidad. Un análisis de sensibilidad evalúa cómo la variabilidad en las entradas del modelo contribuye a las variaciones en los resultados del modelo.

Por mencionar un ejemplo sencillo, se ha identificado, ya sea por simulaciones o como resultado del o de los DoE, que la velocidad de disolución de tabletas depende de la velocidad de flujo del agua introducida durante la granulación húmeda, la velocidad de la molienda, la fuerza de compresión y la velocidad de compresión. Después de realizar los análisis de sensibilidad (basados en ensayos realizados en la línea de producción), se cuantificará el error del modelo y la contribución (ponderación) de cada parámetro crítico del proceso con relación al CQA del medicamento (velocidad de disolución) se calculará de manera precisa.

VII. Ensayos de verificación: En esta etapa, pueden realizarse los ensayos de verificación en la línea

comercial, ya que los parámetros críticos del proceso y los atributos críticos de los materiales han sido identificados y la estrategia de control está en marcha, con el apoyo de los controles durante el proceso, los sensores de PAT y los circuitos de control. Esto puede incluir:

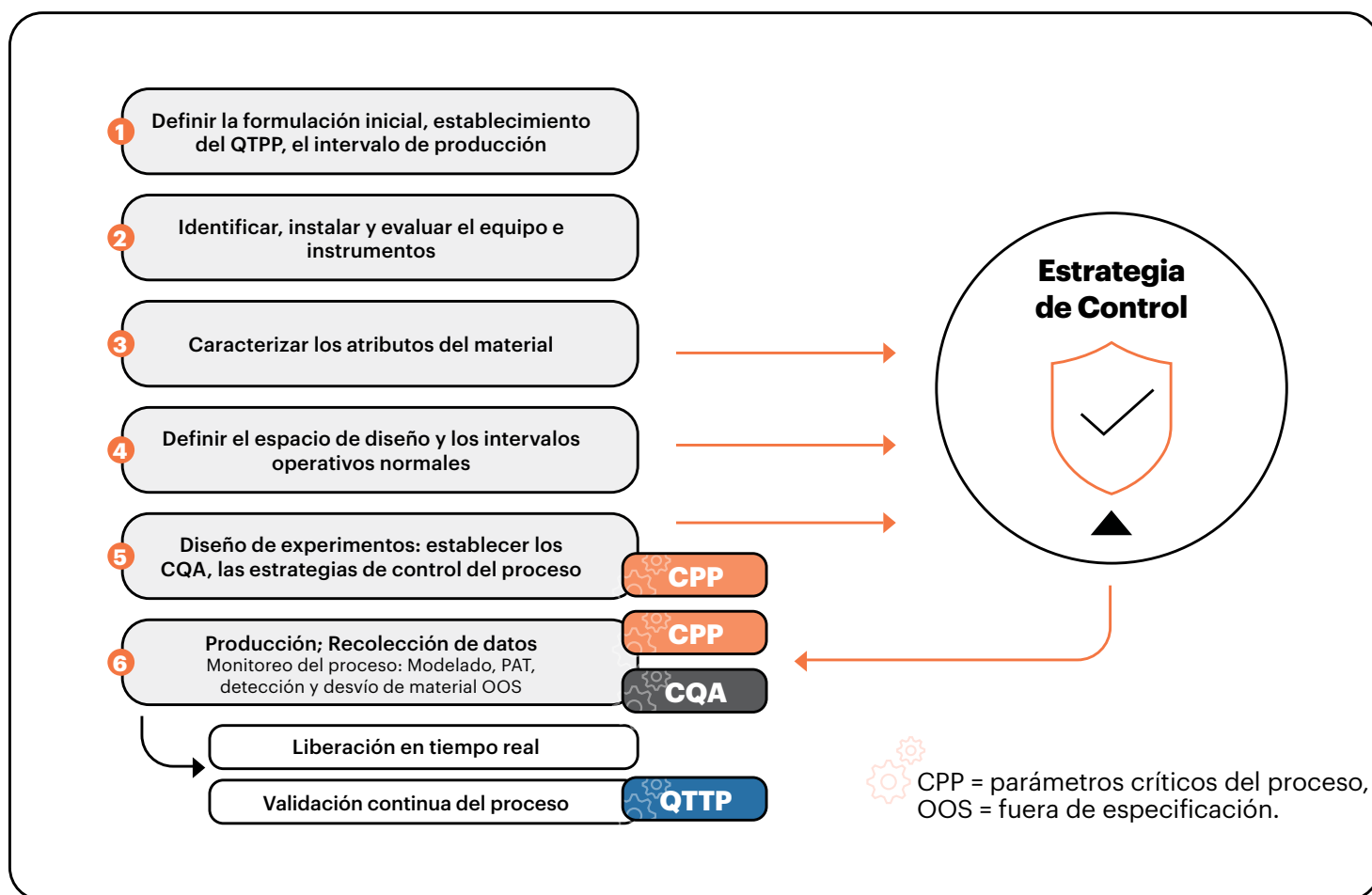
- Ejecuciones de verificación del espacio de diseño (realizadas en el “perímetro” del espacio de diseño).
- Prueba del rendimiento mínimo y máximo de la línea de producción.
- Pruebas de alteración (p. ej., llenado de tolvas, vibración de la máquina de tableteo a alta velocidad), pruebas de operación de las válvulas de desvío, comprobación de contaminación de las sondas (que define la necesidad de detener la línea de producción para limpiarlas), obstrucción de los filtros, etc.

VIII. El intervalo de tamaños de las partidas (o el valor de referencia) tendrá que ser definido tomando en cuenta las conclusiones anteriores, pero también otros factores como:

- Restricciones de la cadena de suministro (p. ej., programación del lanzamiento, consideraciones reglamentarias específicas de cada país, estimaciones a futuro).
- Restricciones económicas, tales como los recursos necesarios para ensamblar, desensamblar y limpiar la línea de producción.

El diagrama de flujo en la Figura 4 muestra el proceso paso a paso de la fabricación de medicamentos sólidos orales. Se indican los pasos que contribuyen al desarrollo de la estrategia de control.

Figura 4: Etapas típicas del proceso de fabricación continua de medicamentos sólidos orales con los pasos específicos que contribuyen al establecimiento de una estrategia de control.





Una estrategia de control para la fabricación continua de medicamentos sólidos orales debe incluir [ICH, 2023] la evaluación de los atributos del material de entrada, el monitoreo y control del proceso, los procedimientos operativos, así como aspectos de integración del sistema y equipos. Todos estos se describen en detalle en esta sección.

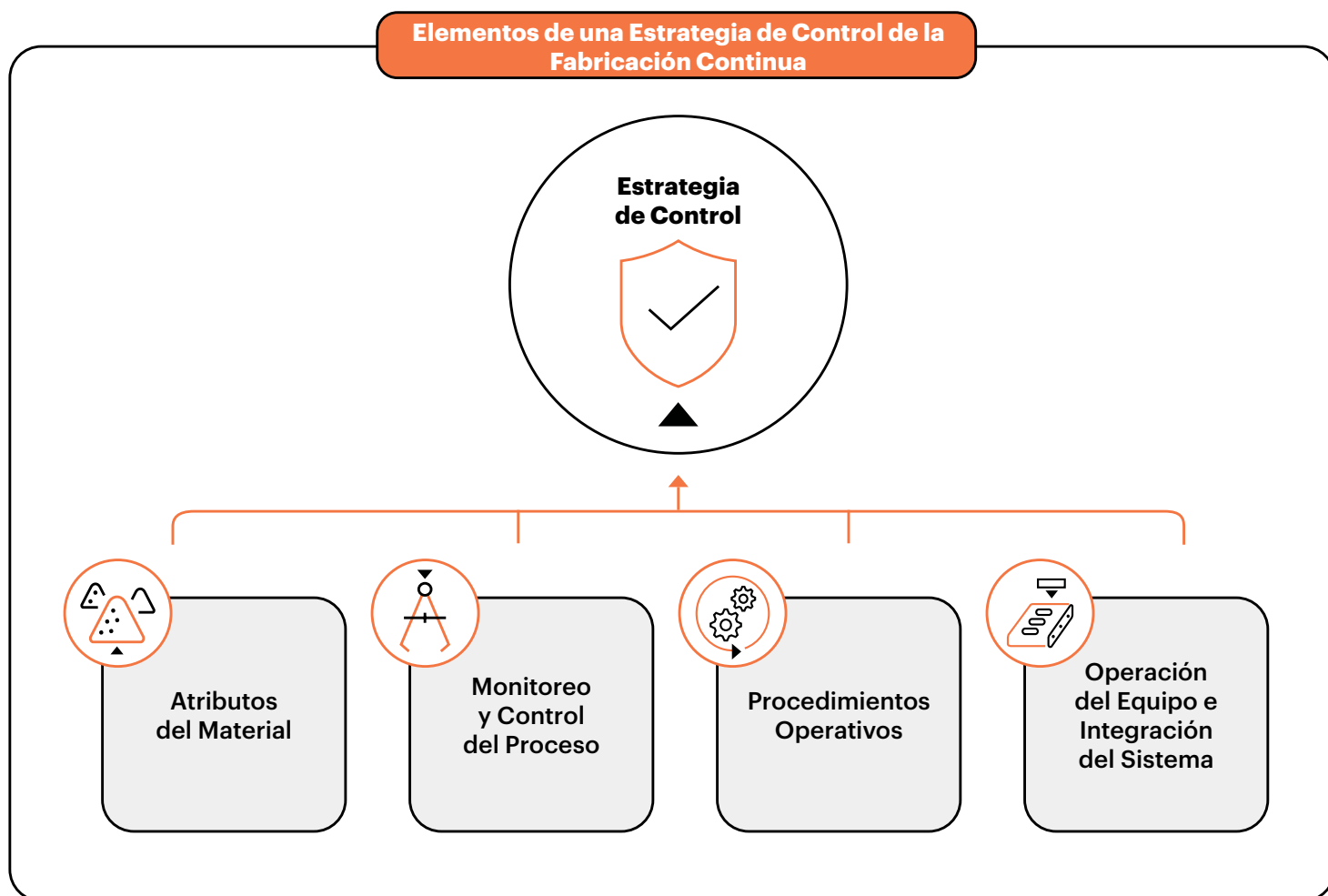


Figura 5: Elementos de una estrategia de control de la fabricación continua.

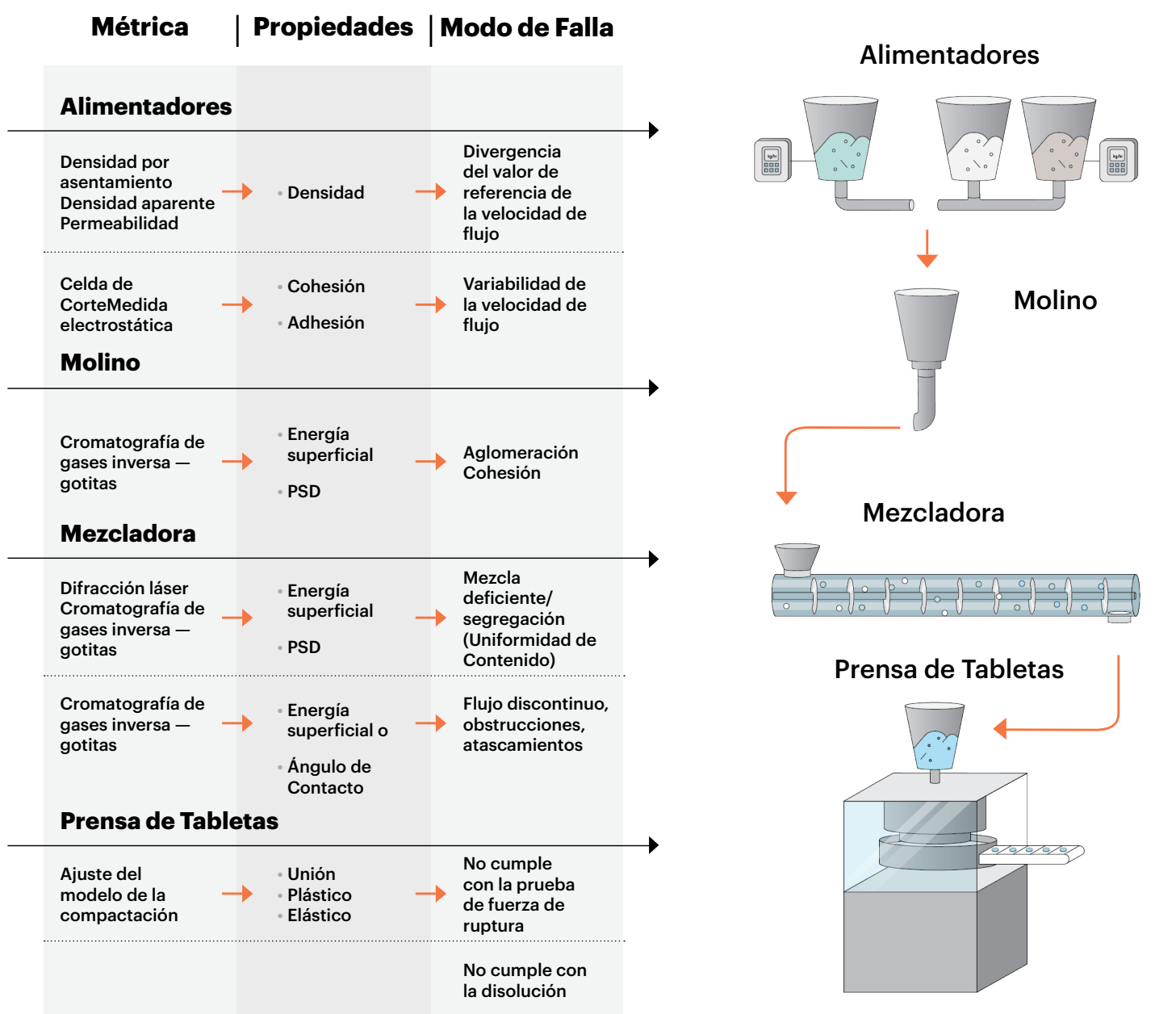
2.1. Atributos de los Materiales

Los procesos continuos pueden ser más susceptibles a fallas que los procesos por partidas debido a ciertos atributos de los materiales como la adhesión al equipo y la acumulación de la carga electrostática. Por ejemplo, el polvo que se

Figura 6: Ejemplo esquemático de una serie de producción por compresión directa y posibles modos de falla asociados, así como las propiedades de los materiales que los afectan y los respectivos métodos para su caracterización.

pega a las salidas de los alimentadores gravimétricos puede provocar una velocidad de flujo irregular y la acumulación de ingredientes que caen como aglomerados al alimentador. Lo anterior no solo desestabiliza la formulación de una manera continua, sino que también puede provocar aumentos del material activo potente dentro del flujo de la línea de producción con implicaciones catastróficas para la calidad.

Tales problemas pueden ser evitados con una selección cuidadosa de equipos como alimentadores con agitadores, diferentes diseños de tornillos, uso de potenciadores de flujo y limpieza periódica del equipo. También pueden



Operación Unitaria	Modo de Falla	Propiedad del Material	Técnica de Caracterización
Alimentación	Divergencia del valor de referencia de la velocidad de flujo	▶ Densidad	▶ Densidad por asentamiento ▶ Densidad aparente ▶ Permeabilidad
	Variabilidad de la velocidad de flujo	▶ Cohesión ▶ Adhesión	▶ Celda de Corte ▶ Medida electrostática
Molienda	Cohesión del aglomerado	▶ Energía superficial ▶ Distribución del tamaño de partículas	▶ Cromatografía de gases inversa ▶ Análisis de la forma de las gotitas ▶ Difracción láser
Mezclado	Mezcla deficiente/segregación	▶ Energía superficial ▶ Distribución del tamaño de partículas	▶ Cromatografía de gases inversa ▶ Análisis de la forma de las gotitas ▶ Difracción láser
	Flujo discontinuo, obstrucciones, atascamientos	—	—
	Recubrimiento seco	▶ Energía superficial o Ángulo de contacto	▶ Cromatografía de gases inversa ▶ Análisis de la forma de las gotitas
Tableteado	Recubrimiento seco	▶ Energía superficial o Ángulo de contacto	▶ Cromatografía de gases inversa ▶ Análisis de gotitas
	No cumple con la prueba de fuerza de ruptura	▶ Unión ▶ Plástico ▶ Elástico	▶ Ajuste del modelo de la compactación
	No cumple con la disolución	▶ Unión ▶ Plástico ▶ Elástico	▶ Ajuste del modelo de la compactación

Tabla 2: Ejemplos de posibles modos de falla, propiedades de materiales respectivos y técnicas de caracterización para la línea de fabricación mostrada en la Figura 6.

prevenirse problemas si se profundiza el conocimiento de las operaciones unitarias, lo que se logra a través de campañas experimentales adecuadamente planificadas. Se exhorta hacer una determinación previa del intervalo operativo normal y del espacio de diseño de cada operación unitaria. Otras operaciones unitarias también presentan modos de falla relacionados con los materiales, y deben realizarse análisis de riesgos exhaustivos e incluirse en la estrategia de control. La Figura 6 muestra modos comunes de falla en la línea de equipos de compresión directa simple. Los materiales de entrada de un proceso típico de fabricación de medicamentos sólidos orales incluyen:

- Fármaco o ingrediente farmacéutico activo (IFA) en polvo
- Excipientes
- Lubricantes y/o deslizantes
- Aglutinante
- Agua
- Componentes del recubrimiento