

2.2. Monitoreo y Control del Proceso

El monitoreo y el control del proceso pueden lograrse usando una combinación de herramientas como:

- Instrumentos de PAT espectroscópica (p. ej., en el infrarrojo cercano, Raman)
- Mediciones del proceso (p. ej., velocidad de alimentación, velocidad de flujo de la masa, fuerza de compresión)
- Modelos (p. ej., distribución del tiempo de residencia, modelos del proceso)
- Sensores virtuales

En la Sección VI: Tecnologías Analíticas de Procesos en el Desarrollo de la Estrategia de Control se describen estas herramientas con más detalle. La finalidad del uso de estas herramientas es lograr que el proceso se encuentre en un estado de control y mantenerlo. Esto se facilita a través de la recopilación de datos y procesamiento en tiempo real, seguido por la toma de decisiones de control (Figura 7).

2.2.1. Proceso y Modelado de las Operaciones Unitarias

Los procesos continuos son dinámicos, a diferencia del procesamiento por partidas. Los cambios en las condiciones operativas, ya sean planeados (ajuste a un parámetro, puesta

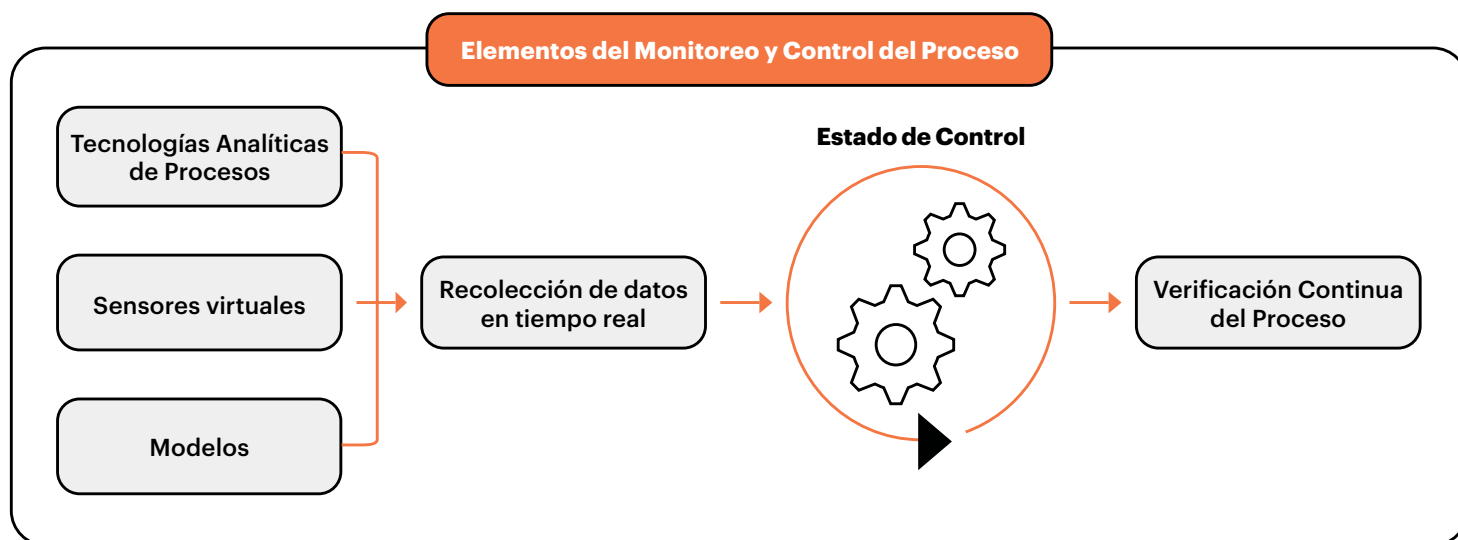
Figura 7: Las PAT, los sensores virtuales y los modelos facilitan la recopilación de datos en tiempo real, ayudando con ello a mantener un estado de control que a final de cuentas llevará a la verificación continua del proceso.

en marcha, detención) o no planeados (cambio inesperado en las propiedades del material o en el desempeño del equipo), pueden propagarse de una operación unitaria a la siguiente e interrumpir el estado de control. Un enfoque para entender la dinámica del proceso es el concepto de distribución del tiempo de residencia (RTD, por sus siglas en inglés). La RTD caracteriza el tiempo disponible para el transporte y transformación del material, y es específico del proceso, composición/formulación, propiedades del material, diseño del equipo y configuración [E2968]. La RTD es el grado de retromezclado que varía desde el flujo del pistón (donde RTD se acerca a cero) hasta un retromezclado completo. Determina la cantidad de un ingrediente de interés (p. ej., IFA) en el material de salida para el proceso (importante para la trazabilidad del material) y define cuándo un cambio en el material de entrada afectará el material de salida (importante para el control del proceso y el muestreo). La dinámica del proceso afecta directamente el uso del monitoreo y control en línea (PAT). El conocimiento de la RTD es crítico para la colocación de instrumentos (herramientas de PAT) y cómo estos pueden responder a alteraciones en tiempo real para hacer ajustes y/o crear estrategias de desvío.

2.2.2. Sistemas de Control del Proceso

En un proceso dinámico, los atributos del material y de la calidad, los parámetros del proceso y las condiciones del equipo no permanecerán estáticos y, por ende, es posible que se necesite un mecanismo de control. Las categorías de las estrategias de control [E2968] incluyen:

- **Control de la Retroalimentación:** Esto implica la medición de los atributos a la salida de un proceso,





además de compararlos con un valor o intervalo objetivos. Se utiliza un modelo para ajustar la configuración de los parámetros de tal manera que los atributos medidos regresen al valor o intervalo objetivos. Ejemplo: Medida de la valoración a la salida de una mezcladora para ajustar la velocidad de alimentación del fármaco en el punto de ingreso.

- **Control Preventivo:** Esto implica la medición de atributos en el punto de ingreso de un proceso y el uso de un modelo para determinar el valor de referencia necesario para el proceso. Ejemplo: Medición del fármaco antes de ingresar a la mezcladora y ajuste de la proporción de adición para lograr el 100% en la mezcla.
- **Control basado en modelos multivariantes (también denominado control paramétrico):** Los atributos medidos con anterioridad durante el desarrollo del modelo se correlacionan con los parámetros del proceso. Estos son monitoreados y limitados para asegurar que los valores de los atributos previstos permanezcan dentro de los límites aceptables. Los atributos pueden ser monitoreados para compararlos con las predicciones del modelo. Ejemplo: La velocidad de alimentación y la temperatura de secado para una

secadora continua están correlacionadas para lograr el nivel de humedad objetivo, el cual es monitoreado a la salida y comparado con las predicciones del modelo.

Tanto el control de retroalimentación, como el de prevención (feed-forward) dependen del tiempo de respuesta de los instrumentos de medición, así como de una comprensión clara del modelo de RTD para cada operación unitaria. De otro modo, las respuestas de control ante las alteraciones pueden darse demasiado tarde para ser efectivas. Se deben tomar en cuenta la confiabilidad de los instrumentos (tales como la acumulación y la desviación de la calibración). Aun cuando los modelos de control avanzado, como el control preventivo o de retroalimentación, han sido recomendados por las agencias reglamentarias, su implementación puede ser compleja y no debería ser el modelo predeterminado para las estrategias de control.

2.2.3. Procedimientos Operativos

En los procedimientos operativos se deben considerar la secuencia de los eventos durante la puesta en marcha, el uso de tanques de compensación o recipientes de productos intermedios a granel para mantener la velocidad de la línea (si fuera el caso), los procedimientos de transferencia de material (neumáticos, cintas de transporte, etc.) y el impacto potencial de todas estas elecciones sobre la calidad, sobre cómo se toman las decisiones de aceptación o rechazo, etc.

Los procesos de puesta en marcha y detención de la fabricación continua son transitorios, y a menos que se haya logrado demostrar un estado de control, el producto no podrá ser considerado como aceptable. Por lo tanto, la estrategia de control debe incluir una descripción del procedimiento para la puesta en marcha de la línea de producción e información sobre qué señales y cálculos serán usados para concluir que se ha logrado un estado estacionario, inclusive cómo el producto ha sido desviado hasta ese momento. De manera similar, debe especificarse un punto de corte antes de que comience la detención de la línea de producción. También debe describirse el trayecto del material en la línea de producción mientras se realiza este proceso (puesta en marcha/detención).

En muchas instancias, el material debe retenerse en algún punto por algún tiempo antes de que la siguiente operación unitaria esté lista para su ingreso. Lo anterior puede suceder cuando una operación unitaria necesita más tiempo para procesar el material que otras operaciones, o cuando el producto en sí mismo necesita algún tiempo (p. ej., las tabletas necesitan un periodo de espera entre las operaciones de compresión y de recubrimiento).

La estrategia de control debe describir el procedimiento, la duración de la retención en un recipiente de producto intermedio a granel, así como el modo de transferencia de dicho material.

Por último, si durante el procesamiento normal el sistema de control activa una alarma que indica que el material debe ser desviado temporalmente, la secuencia completa de eventos y procedimientos debe ser listada en la estrategia de control. Por ejemplo, en un proceso de compresión directa, el sistema de control del alimentador activa una alarma indicando que una gran cantidad de IFA está saliendo del alimentador e ingresando a la siguiente operación unitaria (mezclado). El proceso debe haber sido caracterizado con anterioridad para conocer la distribución del tiempo de residencia del IFA en la mezcladora y en la prensa de tabletas. Los datos provenientes del sensor en la línea de producción (que puede estar instalado en el marco alimentador de la prensa de tabletas o en la tolva de transferencia después de la mezcladora) deben ser analizados para enviar información al sistema control, y debe tomarse la decisión de hacer la desviación o no. Este es un ejemplo de control preventivo.

2.2.4. Integración de Sistemas y Equipos

Por último, la guía Q13 del ICH indica que aquellos aspectos del diseño del equipo que han demostrado ser críticos para la calidad del material y su control, deben ser descritos y estar justificados. Por ejemplo, la configuración de las cuchillas en una mezcladora continua puede cambiarse para que siempre se muevan hacia adelante, o también puede fijarse para que haya un mezclado hacia adelante o hacia atrás. Durante la etapa de caracterización de la operación unitaria, la cantidad de retromezclado y la retención del material en la mezcladora están determinadas por las distintas configuraciones de las cuchillas a la velocidad dada de los rotores. De esta forma, se conoce la RTD de la mezcladora. Si se cambia la configuración de la cuchilla, puede afectar el tiempo disponible para que los materiales se mezclen y, por ende, el grado de corte que experimentarán. Por ejemplo, la cantidad de corte es un factor importante durante la mezcla del lubricante. Las mezclas sobrelubricadas pueden provocar fallas en la prueba de desempeño de la disolución. Por esta razón, debe justificarse cualquier cambio en el diseño.

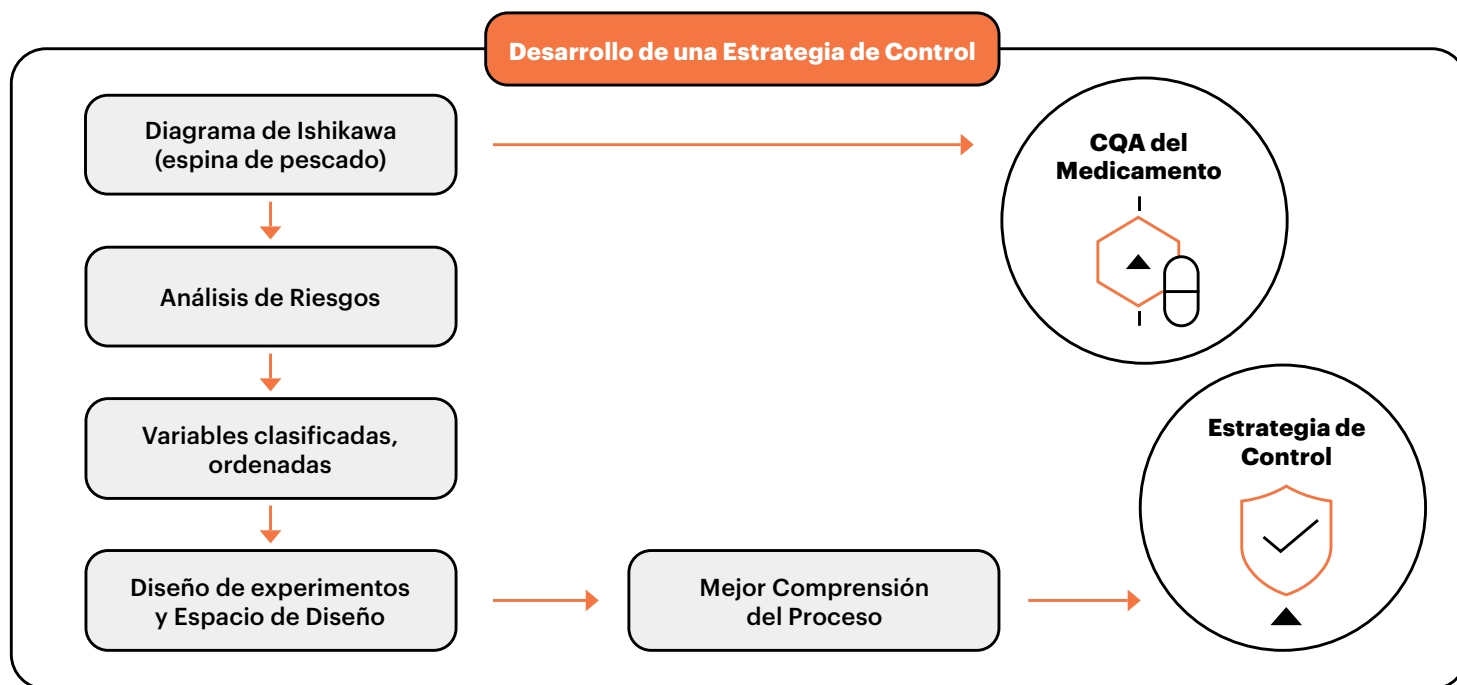


Figura 8: Enfoque para desarrollar una estrategia de control que mantenga los atributos de calidad deseados como el enfoque central durante el diseño del proceso.



Una estrategia de control efectiva describe todos los atributos de materiales pertinentes que pueden afectar la calidad del producto, además de demostrar cómo serán controlados por el fabricante. Más aún, identifica los procedimientos que se usarán para los controles durante el proceso. Las tecnologías analíticas de procesos son usadas comúnmente para evaluar el desempeño del proceso en función de otras métricas predeterminadas. Para apoyar la toma de decisiones en tiempo real, también pueden usarse modelos mecanicistas y del proceso, así como sensores virtuales. Si se hiciera lo anterior, entonces serán parte de la estrategia de control y deben ser validados e informados en la sección apropiada. El equipo de fabricación debe estar calificado para demostrar que es capaz de desempeñarse como es de esperar, es decir, dentro de la velocidad de la línea deseada (velocidad de flujo). Una característica única de la fabricación continua es que las decisiones relativas a la aceptación o rechazo del producto pueden hacerse en tiempo real, y cualquier material o producto fuera de especificación puede ser rechazado usando un mecanismo de desvío que está integrado en la línea de fabricación.

3.1. Evaluación de Riesgos

Una vez que se ha creado una lista de los parámetros del proceso y atributos para cada operación unitaria, el siguiente paso es aplicar los principios primarios, así como el conocimiento existente del proceso, para hacer una evaluación inicial de los riesgos del proceso para los CQA. El análisis de modos y efectos de falla (FMEA, por sus siglas en inglés) es una herramienta común en la evaluación de riesgos; sin embargo, puede ser difícil de calificar cuando se usa en las etapas tempranas del desarrollo del proceso. Se muestra una matriz de riesgos sencilla y alternativa en la Figura 9.

Esta matriz es aplicada al nivel de la operación unitaria, primero para calificar el impacto relativo de una operación unitaria en los CQA intermedios y finales. Debe tomar en cuenta que los CQA intermedios listados también pueden ser posibles controles durante el proceso. Cuando se muestre un impacto medio o alto, es muy posible que la operación unitaria tenga parámetros críticos del proceso y/o atributos críticos de los materiales.

Una vez que se han identificado las operaciones unitarias de mayor impacto, entonces se realiza una evaluación del riesgo del parámetro (y atributo del material) en esa operación unitaria. Se estima el impacto relativo para cada factor (usando el conocimiento histórico y entendimiento del proceso) para los CQA pertinentes. También debe considerarse el nivel de control relativo esperado (p. ej., si un parámetro es fijo, no existe variabilidad que impacte a la calidad, y si un parámetro está estrictamente controlado, su impacto puede ser relativamente bajo).

Es muy probable que los parámetros del proceso y los atributos del material que tienen un impacto medio y alto afecten los CQA y, por ende, deben estar incluidos con la experimentación del proceso (diseño de experimentos) cuando se desea tener un intervalo para estos factores. Los diseños de experimentos están concebidos para determinar la magnitud real del efecto sobre uno o más CQA. Por consiguiente, al concluir el diseño de experimentos, se volverán a revisar y recalificar las evaluaciones de riesgos sobre la base del conocimiento adicional del proceso que se ha adquirido. Si se mantienen los parámetros y atributos del material de alto impacto, entonces más adelante esas operaciones unitarias serán tomadas en cuenta para estrategias de control más rigurosas incluidas en el control durante el proceso usando tecnologías analíticas de procesos.

Figura 9: Ejemplo de una matriz de riesgo sencilla para la fabricación continua de medicamentos sólidos orales: Modo en que las operaciones unitarias afectan los CQA intermedios y finales.

Atributos Críticos de Calidad	Operación Unitaria					
	Alimentador LIW	Granulación húmeda	Secado	Alimentador LIW	Mezclado	Compresión
Apariencia	No	Bajo	No	No	Bajo	Medio
Valoración	Alto	Alto	No	Medio	Medio	No
Uniformidad de Contenido	No	Bajo	No	Medio	Alto	Medio
Disolución	No	Alto	No	No	Bajo	Bajo
Impurezas	No	Medio	Medio	No	No	No
Contenido de Agua	No	Medio	Alto	No	No	No
CQA Intermedios (Controles Durante el Proceso)						
Uniformidad de la Mezcla	No	Medio	Bajo	Medio	Alto	No
Contenido de Agua	No	Alto	Medio	Bajo	Bajo	Bajo
Control de Peso	No	No	No	No	No	Alto
Dureza	No	No	No	No	Bajo	Alto

Alto	= Riesgo de OOS	Medio	= Riesgo de Impacto, pero Dentro de Especificación	Bajo	= Bajo Riesgo de Impacto
No	= No Hay Impacto Potencial	LIW	= Gravimétrico		

3.2. Caracterización del Material

La fabricación continua depende de la uniformidad en la alimentación gravimétrica tanto del fármaco como de los excipientes. Es posible que se necesite la caracterización del material y la ingeniería de partículas para determinar sus propiedades. La acumulación de polvo, la obstrucción de la tolva, la adhesión a las superficies, la aglomeración y generación de polvo indeseado son problemas potenciales que pueden interferir con la uniformidad de la fluidez del polvo. Ya que pueden agregarse múltiples partidas de

material al mismo alimentador, debe reducirse la variabilidad entre partidas. Una vez que se ha desarrollado un excipiente en particular para que tenga un flujo óptimo en un proceso de fabricación continua, puede ser usado en muchos productos sin necesitar más desarrollo.

La exactitud de la alimentación gravimétrica se evalúa en los ensayos de alimentación. Aunque se encuentran en el mercado alimentadores con una variedad de velocidades de flujo, la alimentación a velocidad baja del flujo sigue siendo un reto para los fármacos de baja potencia y los excipientes

que se agregan en baja proporción (tales como el estearato de magnesio y el dióxido de silicio). Puede ser necesario utilizar estrategias como el premezclado de algunos componentes o la alimentación proporcional (enlazar alimentadores siguiendo un esquema de control maestro/esclavo). El reabastecimiento, las perturbaciones, el ruido y la vibración pueden afectar la exactitud de la alimentación y están incluidos como parte de estos estudios.

3.3. Diseño Experimental

Normalmente, los estudios iniciales de factibilidad inician con un proceso de compresión directa debido a su sencillez y relación costo-efectividad, pero si no fuera posible realizar la compresión directa, entonces se usan operaciones unitarias de granulación seca o húmeda.

Típicamente, primero se hacen estudios de diseño/con placebo, con el objetivo de evaluar los intervalos de los parámetros de las operaciones unitarias. En los estudios iniciales, es aceptable usar un placebo apropiado como sustituto para ahorrar el costo de usar el fármaco. A medida que se refinan los intervalos operativos, el fármaco se agrega a la formulación para que los modelos de RTD puedan ser desarrollados para cada operación unitaria. No obstante, para los estudios de RTD puede usarse un trazador en lugar del fármaco. La caracterización del trazador y la justificación de su uso son críticos. Al seleccionar un trazador, los atributos físicos críticos deben de ser similares, tanto como sea posible, a las características del fármaco. También deben incluirse los excipientes en el desarrollo del modelo.

La siguiente etapa es la aplicación del diseño de experimentos para definir los espacios de diseño. En los diseños de selección iniciales puede usarse un placebo, cuando sea posible. Los estudios factoriales darán por finalizado los espacios de diseño y confirmarán que los CQA del medicamento se hayan cumplido. Una vez que se hayan logrado las propiedades de la tableta sin recubrimiento, se realiza el diseño del experimento del proceso de recubrimiento, si fuera necesario. A diferencia del procesamiento por partidas, las distintas condiciones del diseño de experimentos pueden ser ejecutadas de forma consecutiva después de dejar que se establezcan las condiciones de acuerdo con el modelo de RTD. Esto permitirá que se puedan analizar más condiciones del diseño de experimentos y más muestras en comparación a las que se hacen durante el desarrollo del procesamiento por partidas.

3.4. Desarrollo de Tecnologías Analíticas de Procesos

El desarrollo del control y de los instrumentos de PAT proseguirá de manera paralela con los estudios posteriores del diseño de experimentos. Las determinaciones de la identidad, la uniformidad de la mezcla y de contenido, la pérdida por secado, así como la distribución del tamaño de partículas comúnmente se hacen usando instrumentos de PAT en línea. Sin embargo, no todas las operaciones unitarias pueden requerir de PAT si los controles paramétricos mantienen baja la variabilidad del atributo. Típicamente, a medida que mejora el conocimiento del proceso, disminuye la utilización de las herramientas de PAT, lo que permite contar con una estrategia de control robusta que no presente demasiadas complicaciones para la recopilación de datos o creación de informes. La evaluación de riesgos es apropiada para determinar si se necesitan las tecnologías analíticas de procesos para el control de la operación unitaria.

3.5. Desempeño y Modelado de la Distribución del Tiempo de Residencia de la Línea Completa de Fabricación

Se necesitará contar con software de control de todo el proceso para coordinar múltiples operaciones unitarias, así como optimizarlo, durante las ejecuciones para evaluar el desempeño de la línea completa. No es raro que durante el desarrollo del proceso tome bastante tiempo el desarrollo y la optimización del software de control. Durante estas ejecuciones, el modelo de RTD de la línea completa es verificado y se finaliza la estrategia de desviación para los materiales no conformes.

Los modelos de RTD pueden ser simulados in silico con la ayuda de un gemelo digital, pero típicamente se desarrollan de forma experimental usando estudios con agregados de sustancias o con trazadores. Por consiguiente, los modelos de RTD no pueden anticipar alteraciones inesperadas ni no conformidades (p. ej., flujo deficiente del material, vibración o acumulación de producto). Con mayor frecuencia, se necesitará de un instrumento de PAT no solo para detectar y responder a estas alteraciones, sino también para proporcionar un control redundante al modelo de RTD.

Cuando se usan modelos del proceso, su impacto en la calidad del producto puede ser categorizado como sigue:

- Bajo: Solo informativos, no afectan al proceso ni la estrategia de la calidad del producto.



- Medio: Puede afectar la calidad del producto, pero existen otros controles de ingeniería disponibles para mitigar cualquier redundancia debido a una predicción falsa.
- Alto: El control exclusivo o garantía de la calidad del producto.

Los modelos de impacto bajo y medio son los tipos más comunes en las estrategias de control. Cuando el impacto es de alto a medio, es muy posible que se necesite validar el modelo.

3.6. Determinación y Desvío de Material Fuera de Especificación

La mayoría de las líneas de fabricación continua cuentan con un sistema de desviación para que cualquier material considerado como fuera de especificación sea desviado para ser desechado o para análisis posterior. Como se describió en la Sección 1.5, con un análisis exhaustivo de la dinámica del proceso se logrará un entendimiento de cómo se propaga una alteración a lo largo de la línea de producción. Por ejemplo, para describir cómo una alteración en la velocidad de flujo de la masa de un ingrediente, que a menudo proviene del alimentador, se propagaría a lo largo del sistema y afectaría uno o más de los CQA del medicamento. Se requiere la trazabilidad del material a lo largo de toda la línea de producción para desviar cualquier producto no conforme. En pocas palabras, el sistema de control debe saber con precisión y en todo momento “de qué” material se trata, “en qué momento” y “dónde” está en la línea de producción integrada.

3.7. Consideraciones para el Aumento de Escala

Para el procesamiento por partidas, el desarrollo se realiza a menor escala en comparación con lo requerido para la escala comercial prevista. Lo anterior permite la realización de varios experimentos de desarrollo al mismo tiempo que se usan cantidades más pequeñas de materiales costosos, como los fármacos. Sin embargo, más adelante será necesario realizar una serie de operaciones con aumento de escala para asegurar que la estrategia de control del proceso a pequeña escala puede ser trasladada a la escala comercial más grande. La fabricación continua cuenta con tres enfoques para el aumento de escala:

1. El desarrollo usa los mismos equipos que los usados en la escala comercial, pero para la fabricación comercial se incrementa el tiempo de ejecución.
2. El desarrollo usa los mismos equipos que los usados en la escala comercial, pero para la fabricación comercial se incrementa la velocidad de flujo de la masa.
3. El desarrollo usa equipos de menor escala que los usados en la escala comercial, y se requiere hacer la transferencia al aumentar de escala para la fabricación comercial.

El enfoque #1 proporciona el tiempo más corto de desarrollo y el menor costo, pero también requiere comprometer una

inversión e instalación de equipos del mismo tamaño que los de la escala de la línea comercial que posiblemente se usarán. El enfoque #2 presenta una clara desventaja, ya que los cambios en la velocidad de flujo de la masa en todo el equipo afectan la RTD para las etapas del proceso, que a su vez requieren un nuevo modelado y desarrollo de la estrategia de control. El enfoque #3 presenta una desventaja parecida al #2, ya que la estrategia de control no será transferida directamente al equipo de mayor escala.

Un enfoque híbrido sugerido para productos nuevos es comenzar con equipos de menor escala, pero usándolo solo para estudios de factibilidad del proceso y estudios de desarrollo iniciales. Muchos proveedores de equipos de fabricación continua cuentan con instalaciones de desarrollo expresamente para este propósito. Para el diseño del proceso posterior, se deberá llevar a escala el equipo de investigación y desarrollo (I+D) para que coincida con la línea comercial que se usará. Esto se hace para asegurar que la línea comercial cuente con la misma velocidad de flujo de la masa y que el aumento de escala pueda lograrse a través de un tiempo de ejecución más largo. Este enfoque de llave en mano debe reducir el costo de la transferencia a la línea comercial.

Tecnología Analítica de Procesos en el Desarrollo de la Estrategia de Control

4.1. Introducción: Tecnología Analítica de Procesos y Evaluación de la Calidad

Un proceso de fabricación continua de medicamentos sólidos orales puede ser diseñado para facilitar el uso de las tecnologías analíticas de procesos, tales como la espectroscopía en el infrarrojo cercano y la espectroscopía Raman. La tecnología analítica de procesos es un término general cuyo sentido puede diferir de una empresa a otra. En las aplicaciones relativas a medicamentos sólidos orales, una interpretación común de la tecnología analítica de procesos es la aplicación de las herramientas analíticas para conocer a profundidad el proceso a fin de concebir las mejores prácticas que conduzcan a los atributos críticos de calidad deseados. Una interpretación más amplia de la tecnología analítica de procesos incluye técnicas tales como el control y modelado del proceso estadístico [Clegg, 2020].

Por su diseño en sí, un proceso de fabricación continua facilita el monitoreo y la recolección de una gran cantidad de datos durante el proceso. Estos datos pueden usarse para elaborar modelos durante la etapa de desarrollo, que a su vez pueden ser útiles durante la etapa de fabricación comercial.

En los procesos relativos a medicamentos sólidos orales, las áreas comunes para instalar sondas espectroscópicas son: entre el alimentador y la mezcladora, después de la mezcladora o en el marco alimentador de la prensa de tabletas. Algunas prensas modernas de tabletas permiten analizar cada una de ellas inmediatamente después de su compresión. Las mediciones comunes en tales procesos incluyen la velocidad de flujo y su variabilidad, la composición y homogeneidad de la mezcla, el tamaño y la distribución de partículas, torque del impulsor en la mezcladora continua, la fuerza de compresión principal de la prensa de tabletas, etc.

En algunos procesos particulares, especialmente en aquellos semicontinuos, quizá sea posible eliminar completamente las mediciones con tecnología analítica de procesos espectroscópica en las ejecuciones de producción, una vez que se han usado extensamente para construir modelos representativos. Se pueden usar sensores virtuales y controles gravimétricos como sustitutos para la tecnología analítica de procesos espectroscópica, lo que produce un ahorro de recursos [Medendorp, Shapally, Vrieze y Tolton, 2022].

4.2. Herramientas de Tecnología Analítica de Procesos Espectroscópica

4.2.1. Espectroscopía en el Infrarrojo Cercano

La llegada de la tecnología espectroscópica moderna puede remontarse al desarrollo y la utilización de la espectroscopía en el infrarrojo cercano. La región en el infrarrojo cercano (780-2500 nm) de un espectro está caracterizada por bandas de absorción de sobretonos superpuestos y por combinaciones de vibraciones fundamentales de los grupos funcionales que contienen átomos de hidrógeno. La baja absorptividad de la luz en el infrarrojo cercano permite el análisis directo de las muestras sin una preparación previa, además de mediciones que involucran efectos de dispersión de transmitancia difusa o de reflectancia difusa.

En la fabricación continua, la espectroscopía en el infrarrojo cercano es una tecnología analítica de procesos utilizada comúnmente para monitorear varias de las etapas del proceso en tiempo real, proporcionando información valiosa acerca de la calidad y la uniformidad del producto final. La espectroscopía en el infrarrojo cercano tiene muchas más ventajas clave con respecto a las técnicas analíticas tradicionales, tales como su capacidad para

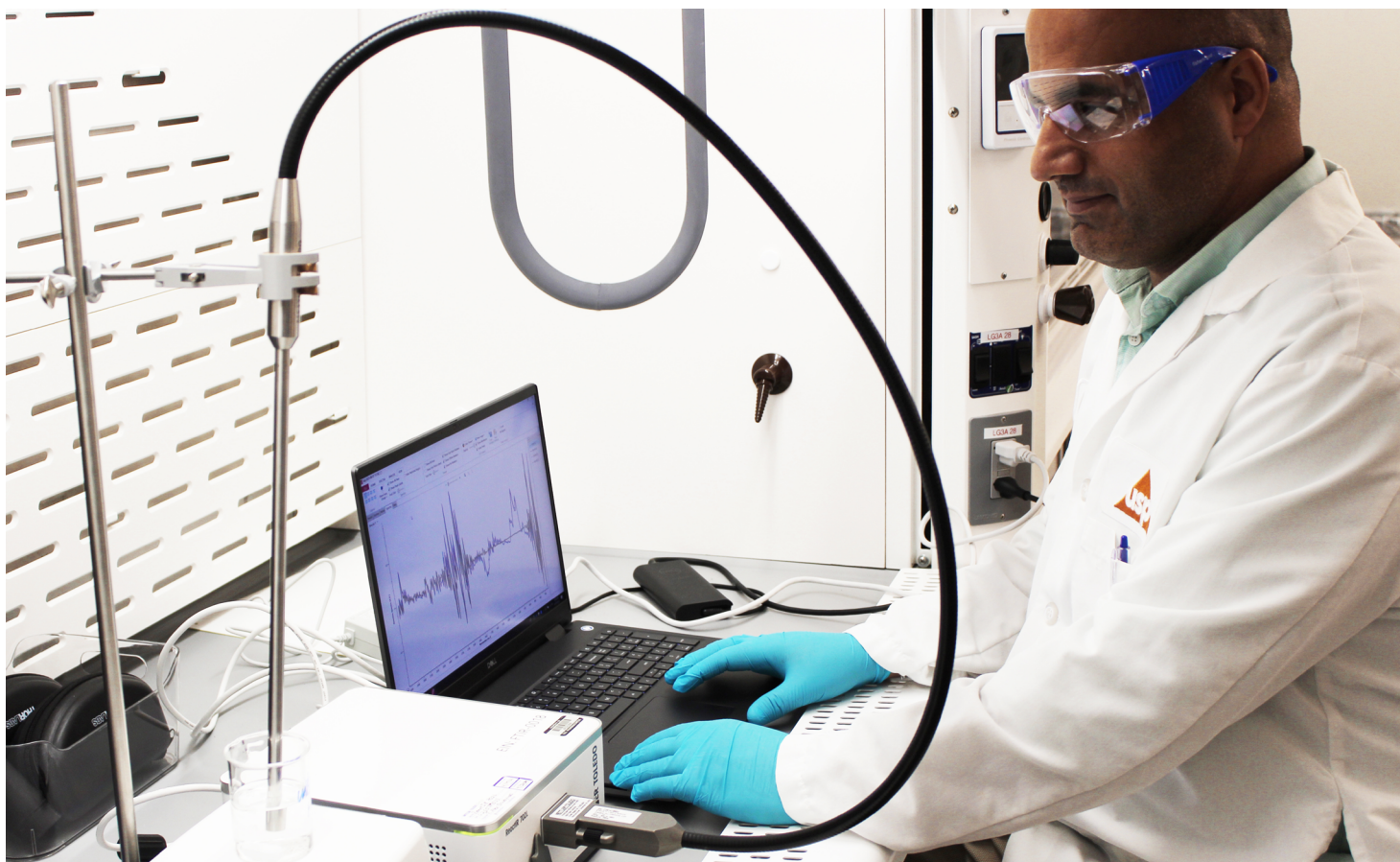
analizar muestras en tiempo real de manera no invasiva, su potencial para realizar análisis más rápidos y económicos, además de su capacidad para realizar análisis múltiples simultáneamente. Estas ventajas han llevado a una aplicación exitosa de la espectroscopía en el infrarrojo cercano en el monitoreo continuo de varios atributos clave de calidad. Por ejemplo, la espectroscopía en el infrarrojo cercano puede ser particularmente útil en los procesos continuos de mezclado y granulación para predecir la homogeneidad de la mezcla, la distribución del tamaño de partículas y el contenido de humedad, todos ellos parámetros importantes que influyen en la fluidez intermedia y la compresibilidad.

En el contexto de los métodos de la tecnología analítica de procesos, también pueden usarse sensores virtuales que combinan la espectroscopía en el infrarrojo cercano con otros parámetros del proceso para predecir un atributo, tal como la disolución usando el peso de la tableta, la fuerza de compresión principal y el contenido de IFA pronosticado por la espectroscopía en el infrarrojo cercano. Además, se ha demostrado que la integración de la espectroscopía en el infrarrojo cercano en los sistemas de control del proceso existentes provee retroalimentación del proceso

de fabricación en tiempo real, lo que conlleva a mejorar el control de este y al incremento de la eficiencia. Es importante mencionar que la implementación de la espectroscopía en el infrarrojo cercano en la fabricación continua requiere la consideración cuidadosa de varios factores. En primer lugar, debe seleccionarse instrumentación de espectroscopía en el infrarrojo cercano adecuada y apropiada para el proceso de fabricación específico. En segundo lugar, deben desarrollarse métodos analíticos robustos y validados que aseguren resultados exactos y confiables. Por último, debe establecerse un plan oficial de gestión del ciclo de vida de tal manera que el equipo y los modelos se monitoreen y mantengan proactivamente para incorporar nuevas fuentes de variación y se asegure un desempeño y exactitud continuos.

4.2.2. Espectroscopía Raman

La espectroscopía Raman es otra herramienta de la tecnología analítica de procesos ampliamente usada en la fabricación continua que investiga las vibraciones moleculares en una muestra y proporciona información detallada acerca de su composición y estructura químicas.



El principio básico de la espectroscopía Raman involucra la dispersión inelástica de fotones debido a que una molécula interactúa con la luz incidente monocromática. En este proceso, solo una pequeña fracción de la luz dispersada sufrirá un cambio de energía (correspondiente a los niveles de energía vibratoria de la molécula) que determina la magnitud del desplazamiento de la longitud de onda, así como la cantidad de desplazamientos ocurridos.

Como un método complementario a la espectroscopía en el infrarrojo cercano, los espectros obtenidos con el método Raman están caracterizados por bandas pronunciadas bien resueltas a lo largo de aproximadamente 50-4000 cm^{-1} , haciéndolo apto para el análisis de compuestos cristalinos y polimorfos. Además, el espectro del agua es extremadamente débil, lo que en algunos escenarios puede ser una característica deseable, ya que permite una medición directa de mezclas complejas con interferencia limitada por el contenido de humedad de la muestra. No obstante, uno de los desafíos más grandes y frecuentes asociados a la espectroscopía Raman es la presencia de un fondo fluorescente cuando se obtienen espectros con el método Raman para el análisis de la calidad de ciertos compuestos (p. ej., celulosa microcristalina o MCC, por sus siglas en inglés). Puede haber fluorescencia cuando la longitud de onda de excitación usada para generar la señal en la espectroscopía Raman se superpone con el espectro de absorción de la muestra. Esto puede causar que algunas moléculas se exciten a estados energéticos más elevados, provocando la emisión de fluorescencia en lugar de dispersión Raman. No obstante, pueden utilizarse varias estrategias para mitigar el impacto de la fluorescencia, tales como la optimización de la longitud de onda de la fuente de luz, la preparación de la muestra, la configuración de los instrumentos y los métodos apropiados para el análisis de datos.

En la fabricación continua, la espectroscopía Raman permite el monitoreo y el control del proceso en tiempo real con análisis no destructivos y rápidos de las propiedades físicas y químicas de las materias primas, productos intermedios y terminados, brindando información crítica para la optimización del proceso y la garantía de la calidad. Algunos de los conocimientos clave que pueden obtenerse con el uso de la espectroscopía Raman como una herramienta de tecnología analítica de procesos incluyen uniformidad de la mezcla, contenido de material amorfo, fluidez del polvo y calidad de la tableta (p. ej., contenido de IFA, dureza y tiempo de desintegración). Debe señalarse que algunos de estos atributos no son medidos directamente por la espectroscopía Raman por sí sola, sino que esta contribuye

al proceso de medición. Los factores mencionados para la implementación de la espectroscopía en el infrarrojo cercano, tales como la selección de instrumentos, el desarrollo de métodos analíticos y el mantenimiento, también se aplican a la espectroscopía Raman para obtener mediciones exactas y confiables a lo largo del ciclo de vida.

4.3. Quimiometría

4.3.1. Muestreo y Calidad de Datos

Es de suma importancia asegurar que los datos sean exactos y pertinentes al desarrollar un modelo de calibración para las tecnologías analíticas de procesos. El viejo adagio “entra basura, sale basura” es cierto en lo que se refiere a la generación de modelos quimiométricos. La cantidad de variación total en el conjunto de datos consiste en una variación explicable que posiblemente pueda ser modelada y en una variación aleatoria o ruido que no puede ser capturado. La aplicación exitosa de la quimiometría en la tecnología analítica de procesos depende de varios factores, tales como la representación de la muestra, la calidad del sistema de medición y la estructura del modelo. Para reunir datos representativos, deben seleccionarse muestras a lo largo de todo el intervalo de variación de concentraciones esperado en el proceso y estas deben incluir en la mezcla todos los posibles componentes que serán analizados en el futuro. Además, la calibración establecida debe ser lo suficientemente grande para determinar estadísticamente la relación matemática entre las variables espectrales y las concentraciones. Al preparar las muestras, el proceso debe ser estandarizado para asegurar que todas son tratadas de manera homogénea, y que el proceso real que se está midiendo es replicado con exactitud.

Otra consideración involucra la heterogeneidad inherente del muestreo, que depende de en qué parte del proceso se recolectan las muestras. Antes de la recopilación de datos, los elementos de instrumentos tales como el espectrómetro, los aparatos ópticos/sondas y el software de análisis espectral deben determinarse sobre la base de las aplicaciones utilizadas. Para asegurarse de que las mediciones son replicables y reproducibles, el instrumento de la espectroscopía en el infrarrojo cercano o Raman debe ser calibrado con regularidad utilizando estándares de referencia que son rastreables a los estándares reconocidos. También deben ser considerados otros aspectos de los parámetros de adquisición, interfase de muestreo, tamaño de muestra y modos de medición (p. ej., instrucciones de análisis en laboratorio [at-line], en línea de producción con



una interfase apropiada [in-line] y automatizada en línea [on-line]). Más aún, el procedimiento analítico de referencia es el “estándar de oro” al desarrollar modelos cuantitativos y, por ende, siempre que sea posible, debe realizarse con las mismas muestras que son usadas para la adquisición espectral.

4.3.2. Preprocesamiento

El objetivo del preprocesamiento es eliminar o reducir la variabilidad, que es irrelevante para la propiedad de interés y, por ende, provee una mejor representación de los datos para el propósito de la generación de modelos. Durante la implementación de la espectroscopía Raman o en el infrarrojo cercano, los datos espectrales complejos y de alta dimensión se ven a menudo afectados por varios factores como la calidad del instrumento, las propiedades de la muestra y las condiciones de fabricación. Para obtener datos espectrales confiables y exactos, deben aplicarse métodos de preprocesamiento apropiados para mejorar la relación señal-ruido y mitigar las variaciones de los artefactos y la línea base. En la fabricación de medicamentos sólidos orales, las variaciones en las propiedades físicas del polvo, tales como el tamaño de partícula, la densidad del relleno o las características morfológicas de la superficie, pueden introducir efectos de dispersión de luz no deseados que se manifiestan en los datos espectrales aditivos, multiplicativos o dependientes de la longitud de onda.

Además, como se mencionó en la sección anterior, una señal fluorescente más intensa puede enmascarar la dispersión Raman al generar una banda amplia, por lo que el pretratamiento de los datos puede ser beneficioso para amplificar los picos obtenidos por la espectroscopía Raman al mismo tiempo que elimina el fondo fluorescente. Los métodos de preprocesamiento más ampliamente adoptados en espectroscopía son centrado de las medias, corrección de la línea de base, variable aleatoria normal estándar, corrección multiplicativa de la dispersión y derivados. También han ido ganando popularidad otros enfoques como la corrección multiplicativa de la señal ampliada y la ponderación de mínimos cuadrados generalizados.

4.3.3. Selección de Variables

Cuando se implementa la espectroscopía en el infrarrojo cercano o Raman como una tecnología analítica de procesos, la selección de variables es otro aspecto importante de la modelización quimiométrica. Una selección cuidadosa de las variables espectrales más importantes para la composición química o las propiedades físicas puede simplificar el modelo y reducir el ruido, llevando a unos resultados de predicción más exactos, robustos e interpretables. La elección del enfoque de selección de variables depende de la naturaleza de los datos, la complejidad del sistema y el desempeño del modelo deseado. Sobre la base del modelo de regresión de mínimos cuadrados parciales ajustado (PLS, por sus siglas en inglés), por ejemplo, se pueden usar la ponderación de las cargas y los coeficientes de regresión como una medida de la asociación entre cada variable y la respuesta. Por otra parte, los puntajes de la importancia de la variable en la proyección se utilizan para evaluar la relevancia de cada variable predictiva en el modelo de regresión de mínimos cuadrados parciales, que toma en cuenta tanto la contribución de la variable al modelo como su capacidad para explicar la variación en la variable de respuesta.

El cociente de selectividad es otra medida definida como el cociente entre la varianza explicada de cada variable y la varianza residual. El algoritmo genético es un algoritmo de búsqueda que imita los procesos de selección natural y la genética para encontrar la solución óptima a un problema. En el contexto de la selección de variables según el modelo de regresión de mínimos cuadrados parciales, el algoritmo genético funciona seleccionando iterativamente un subconjunto de variables predictivas, evaluando el desempeño del modelo de regresión de mínimos cuadrados parciales usando solo estas variables, y luego seleccionando el subconjunto con el mejor desempeño para la siguiente iteración. El proceso continúa hasta que se cumpla un criterio para detenerse o el algoritmo produzca una solución.

Además, la regresión de mínimos cuadrados parciales con intervalo (iPLS, por sus siglas en inglés) es un método de selección de variables dirigido a identificar subconjuntos de

variables predictivas que están altamente correlacionadas con la variable de respuesta en diversos intervalos. En la regresión de mínimos cuadrados parciales con intervalo, las variables predictivas están divididas en intervalos basados en sus valores y los modelos de regresión de mínimos cuadrados parciales están ajustados de manera independiente para cada intervalo. Las variables que cuentan con la correlación más alta con la variable de respuesta a lo largo de todos los intervalos son las que se seleccionan para incluirlas en el modelo final.

4.3.4. Generación de Modelos para Predicción Cuantitativa

Los modelos cuantitativos comúnmente usados en la implementación de tecnologías analíticas de procesos incluyen la regresión lineal múltiple, la regresión de los componentes principales y la regresión de cuadrados mínimos parciales. La regresión lineal múltiple modela la relación lineal entre una variable dependiente y una o más variables independientes. La regresión de los componentes principales combina el análisis de componentes principales y la regresión lineal múltiple para desarrollar modelos de calibración. El análisis de componentes principales es usado para reducir la dimensionalidad de los datos espectrales, para más adelante usar los componentes principales como variables de entrada para predecir las propiedades de interés. La regresión de mínimos cuadrados parciales identifica las variables latentes que maximizan la covarianza entre los conjuntos de datos de X e Y. En comparación con la regresión lineal múltiple, la regresión de mínimos cuadrados parciales puede tratar datos con ruido y alta dimensión, así como la multicolinealidad, y mejora el desempeño predictivo.

4.3.5. Optimización y Validación del Modelo

La determinación del número óptimo de variables latentes en la PLS involucra encontrar el número de componentes que proporcione el mejor equilibrio entre la complejidad del modelo y la exactitud de la predicción. La validación cruzada es una técnica ampliamente usada para determinar la dimensionalidad del modelo y evaluar el desempeño predictivo del modelo. Se recomienda usar un conjunto de pruebas independientes para estimar el error de predicción, que es menos sesgado que el error obtenido a partir del conjunto de entrenamiento. Esto ayuda a asegurar que el modelo de regresión de mínimos cuadrados parciales no está sobreajustado al conjunto de entrenamiento y que puede ser aplicado para datos nuevos con una exactitud razonable.

4.3.6. Mantenimiento del Modelo y Gestión del Ciclo de Vida

Los modelos quimiométricos requieren el mantenimiento y la gestión del ciclo de vida para lograr exactitud y confiabilidad continuas con el paso del tiempo. Uno de los aspectos más importantes es la calidad de los datos usados para el desarrollo del modelo. Los datos deben monitorearse con regularidad y se debe evaluar si presentan valores atípicos, valores faltantes y otros problemas de calidad. Deben establecerse procedimientos de limpieza de datos para abordar cualquier problema que se haya identificado. Además, los modelos deben monitorearse de forma rutinaria para asegurar que continúan desempeñándose con exactitud y de manera fiable. Es posible que los modelos necesiten ser reentrenados o actualizados con una frecuencia apropiada que refleje los cambios en el proceso o producto que se está monitoreando. Por último, es importante controlar los documentos y sus versiones para asegurar que otros usuarios entienden y mantienen con facilidad los modelos, además de que las distintas versiones de estos puedan ser rastreadas y comparadas durante todo el ciclo de vida.



5.1. Métodos de Fabricación Continua de Medicamentos Sólidos Orales y sus Estrategias de Control Específicas

5.1.1. Compresión Directa

Un proceso típico de compresión directa de medicamentos sólidos orales consta de los siguientes componentes:

- Una instalación para almacenar, preacondicionar y entregar los materiales de entrada a la primera operación unitaria en el proceso, que es la alimentación.
- Varios alimentadores gravimétricos por pérdida de peso, de modo que cada ingrediente pueda ser alimentado con exactitud a la siguiente operación unitaria. Es típico contar con diferentes alimentadores para ingredientes farmacéuticos activos (IFA), excipientes, lubricantes, etc. Estos tienen un valor de referencia predeterminado para mantener las proporciones deseadas de ingredientes en la formulación.
- La operación unitaria de mezclado que típicamente cuenta con una mezcladora continua ya sea horizontal o vertical. Un diseño común para la mezcladora es un impulsor alojado dentro de una cubierta cilíndrica. El impulsor cuenta con cuchillas montadas longitudinalmente y conforme rotan en su eje, los polvos se fluidifican, mezclan y transportan debido al movimiento de las cuchillas.
- La operación unitaria de tableteo cuenta con una prensa rotativa para tabletas. El material que sale del alimentador típicamente pasa a través de un vertedor o tolva de transferencia hacia el marco alimentador de la prensa de tabletas, en donde las paletas rotatorias dispersan el polvo hacia las matrices de la torreta rotatoria para dar forma a la tableta.

- La operación de recubrimiento de las tabletas que usa una bandeja con modalidad tradicional por partidas o de manera continua, o un equipo de recubrimiento Wurster.

El proceso de compresión directa (ver la Figura 2) incluye alimentadores, mezcladora(s), molinos opcionales y equipo de compresión y/o recubrimiento. Se llama compresión “directa” debido a que no hay una operación unitaria grande intermedia entre la etapa de mezclado y la de tableteo.

En todas las modalidades de fabricación continua de medicamentos sólidos orales tratadas aquí, será común lo siguiente:

- Se necesita caracterizar y controlar las propiedades del material de entrada
- Deben monitorearse los efectos del reabastecimiento del alimentador y las variaciones de las propiedades del material sobre la uniformidad de la alimentación.
- Se necesita caracterizar el desempeño de la mezcladora.
- Es importante considerar la combinación alimentador-mezcladora y su desempeño conjunto.
- Deben tomarse en consideración los factores relacionados con la operación de tableteo.

5.1.2. Granulación Húmeda

Una línea de producción continua con granulación húmeda incluye alimentadores, mezcladora(s), molinos opcionales, granulador húmedo continuo, secadora continua y equipo de tableteo. La etapa de granulación húmeda puede ser de corte alto o bajo dependiendo de los requisitos del proceso y se trata de una operación unitaria importante entre el mezclado y el tableteo.

En la granulación húmeda continua de corte alto, los factores añadidos incluirán las propiedades y la cantidad del

aglutinante; la velocidad y el grado de corte impartido, y el tamaño y la uniformidad de los gránulos resultantes.

En la granulación húmeda continua de corte bajo, los procesos que constan de granuladores de doble tornillo son de corte bajo, donde este puede no ser un factor importante que afecte los atributos críticos de calidad intermedios. Es muy posible que otros parámetros mencionados dentro de la granulación húmeda de corte alto sigan siendo importantes en este caso. En algunos casos, se utiliza calentamiento, así que la temperatura es otro parámetro clave.

5.1.3. Granulación Seca

En este escenario, la compresión impartida por los rodillos será un factor importante. Los parámetros como el espacio entre rodillos, la velocidad de estos y la de la alimentación determinarán las propiedades del material sometido al proceso con rodillos conforme avance a la siguiente operación unitaria, que típicamente es la molienda.

5.2. Operaciones Unitarias de Alimentación y Mezclado

La línea de equipos se selecciona sobre la base de la velocidad de producción deseada e incluye un

alimentador gravimétrico para cada componente (p. ej., excipientes, lubricantes), que se ajusta para mantener la proporción deseada correspondiente a la formulación. Los alimentadores gravimétricos están equipados con una celda de carga que pesa, con una frecuencia alta, el material que está dentro del alimentador y lo registra a través de una computadora interna. A medida que el material ingresa al proceso, disminuye el peso dentro del alimentador. El sistema de control del alimentador ajusta la velocidad del tornillo del alimentador para mantener el valor de referencia deseado de la velocidad de alimentación. Típicamente, este es el primer punto del monitoreo y control del proceso. El sensor funciona como una herramienta de la tecnología analítica de procesos no espectroscópica.

Los diseñadores del proceso llevan a cabo experimentos usando equipos de operación unitaria individuales como alimentadores y mezcladoras. Dichos experimentos ayudan a que los diseñadores entiendan el desempeño a todo lo largo del espacio de diseño, que puede incluir las propiedades esperadas del material, así como los intervalos de los parámetros del proceso. Realizar experimentos con una combinación alimentador-mezcladora resulta intuitivo, ya que algunas de las irregularidades en las velocidades de la alimentación provenientes de los alimentadores pueden ser mitigadas por la acción de retromezclado de la mezcladora.

Tabla 2: Operación Unitaria de Alimentación-Mezclado y Parámetros Clave

Propiedades Relacionadas con el Material	Parámetros Relacionados con el Proceso
Densidad del polvo	Frecuencia de reabastecimiento del alimentador
Tamaño de partícula	Cantidad de reabastecimiento
Distribución del tamaño de partícula	Vibración u otras alteraciones físicas
Cohesión	Velocidad de procesamiento
Afinidad electrostática	Velocidad del impulsor de la mezcladora
	Nivel de carga de la mezcladora
	Diseño de la mezcladora (vertical, horizontal, inclinada, con barrera, etc.)



Desde la perspectiva de la evaluación de riesgos y para determinar la robustez del proceso, es importante conocer si tal es el caso, y de ser así, entonces saber cuál es el grado de alteración que puede mitigarse. Algunas propiedades clave del material en estas operaciones unitarias incluyen densidad del material, tamaño y distribución de partículas, cohesión y afinidad electrostática. Los factores y parámetros relacionados con el proceso incluyen la frecuencia de reabastecimiento del alimentador y la cantidad de material de entrada, la variabilidad entre las partidas del material de

entrada, la velocidad de procesamiento, la velocidad del impulsor de la mezcladora, el nivel de relleno, el diseño de la mezcladora, etc.

Es fundamental que se conozcan y controlen adecuadamente ambas operaciones unitarias de alimentación y mezclado para tener una línea de producción medicamentos sólidos orales que opere bajo un estado de control.

5.3. Ejemplo de una Estrategia de Control

Compresión Directa						
Etapa del Proceso	Parámetros del Proceso					Impacto potencial de los CQA relacionados del medicamento
	Equipo Utilizado	Parámetros Estudiados	Intervalo Estudiado	Objetivo	Denominación	
Alimentación	Modelo(s) de Alimentador	PSD del Fármaco (µm)	Velocidad de flujo 1 — Velocidad de flujo 2 (kg/h)	Velocidad de flujo (kg/h)	Crítico o no Crítico	Uniformidad de Unidades de Dosificación (CQA)
Mezclado	(Marca y modelo) Mezcladora continua horizontal/vertical/	Velocidad del Impulsor	rpm1-rpm2	X kg/h — Y kg/h	S/N	Uniformidad de Contenido (CQA)
	Mezcladora Continua Inclinada	Diseño de las cuchillas	Hacia adelante			
		Inclinación de la Mezcladora	x°			
Compresión	(Marca y modelo) prensa de tabletas	Fuerza de Compresión Principal	Intervalo de kN	Basado en el diseño de experimentos y el espacio de diseño		Friabilidad
		Velocidad de la Torreta/Tiempo de Residencia	Intervalo de rpm			Dosificación de IFA (atributo crítico de calidad)
						Tiempo de Desintegración
Recubrimiento	(Marca y modelo) Equipo de recubrimiento continuo	Velocidad de Carga de Tablet				Espesor y Uniformidad del Recubrimiento
		Velocidad de Rotación				
		Temperatura del Aire				



Estándares de la USP que impactan en la Fabricación Continua

Capítulos Generales Relevantes (Requeridos, por debajo de <1000>)



Propiedades de los Materiales de Entrada

<429> Medición del Tamaño de Partícula por Difracción de Luz
 <430> Análisis del Tamaño de Partículas por Dispersión Dinámica de Luz
 <432> Determinación del Potencial Zeta por Electroforesis con Dispersión de Luz
 <467> Disolventes Residuales
 <616> Densidad Aparente y Densidad por Asentamiento de los Polvos
 <695> Cristalinidad
 <699> Densidad de Sólidos
 <731> Pérdida por Secado
 <776> Microscopía Óptica
 <786> Estimación de la Distribución del Tamaño de Partícula por Tamizado Analítico
 <811> Finura de Polvos
 <846> Área Superficial Específica
 <856> Espectroscopía en el Infrarrojo Cercano
 <858> Espectroscopía Raman
 <891> Análisis Térmico
 <921> Determinación de Agua
 <941> Caracterización de Sólidos Cristalinos y Parcialmente Cristalinos por Difracción de Rayos X sobre Polvo (DRXP)



Proceso de Fabricación Continua

<429> Medición del Tamaño de Partícula por Difracción de Luz
 <430> Análisis del Tamaño de Partículas por Dispersión Dinámica de Luz
 <696> Caracterización de Sólidos Cristalinos por Microcalorimetría y Calorimetría de Disolución
 <699> Densidad de Sólidos
 <776> Microscopía Óptica
 <811> Finura de Polvos
 <846> Área Superficial Específica
 <856> Espectroscopía en el Infrarrojo Cercano
 <858> Espectroscopía Raman
 <891> Análisis Térmico
 <921> Determinación de Agua
 <941> Caracterización de Sólidos Cristalinos y Parcialmente Cristalinos por Difracción de Rayos X sobre Polvo (DRXP)



Estándar público para el producto en el mercado

<905> Uniformidad de Unidades de Dosificación
 <711> Disolución
 Monografías Oficiales de Productos

Estándares de la USP que impactan en la Fabricación Continua

Capítulos Generales Relevantes (Requeridos, por debajo de <1000>)



Propiedades de los Materiales de Entrada

<1059> Desempeño de Excipientes
 <1063> Metodología de Celda de Corte para Pruebas de Fluidez de Polvos
 <1856> Espectroscopía en el Infrarrojo Medio—Teoría y Práctica
 <1858> Espectroscopía Raman—Teoría y Práctica
 <1174> Fluidez de Polvos
 <1195> Cambios Significativos en Excipientes Farmacéuticos a Granel
 <1197> Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos a Granel
 <1776> Análisis de Imágenes de Sistemas Farmacéuticos



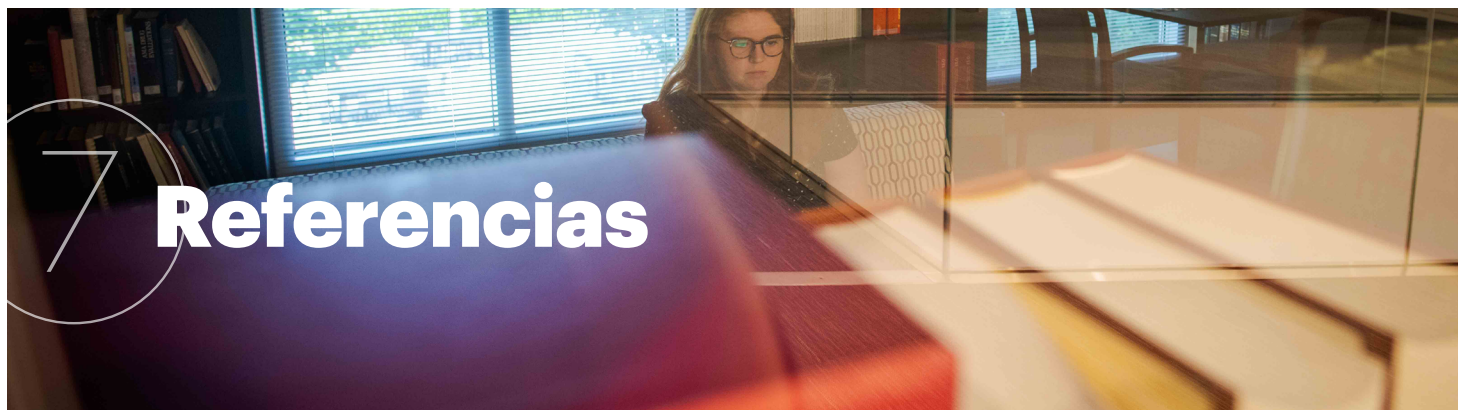
Proceso de Fabricación Continua

<1039> Quimiometría
 <1058> Calificación de Instrumentos Analíticos
 <1062> Caracterización de la Compresión de Tabletas
 <1174> Fluidez de Polvos
 <1216> Friabilidad de las Tabletas y <1217> Fuerza de Ruptura de las Tabletas
 <1241> Interacciones Agua-Sólido en Sistemas Farmacéuticos
 <1243> Propiedades de Humectabilidad de los Sistemas Farmacéuticos
 <1244> Propiedades Electroestáticas de los Sistemas Farmacéuticos
 <1245> Caracterización del Modelo de Ajuste de la Compactación (Simulador del compactador)
 <1430> Metodologías Analíticas Basadas en Fenómenos de Dispersión—Generalidades
 <1711> Formas Farmacéuticas Orales—Pruebas de Desempeño
 <1776> Análisis de Imágenes de Sistemas Farmacéuticos
 <1856> Espectroscopía en el Infrarrojo Medio—Teoría y Práctica
 <1858> Espectroscopía Raman—Teoría y Práctica



Estándar público para el producto en el mercado

<1010> Datos Analíticos—Interpretación y Tratamiento
 <1029> Guías de Buenas Prácticas de Documentación
 <1039> Quimiometría
 <1079> Riesgos y Estrategias de Mitigación para el Almacenamiento y Transporte de Medicamentos Terminados
 Procedimientos de Muestreo
 <1099> Límite en el Número de Grandes Desviaciones al Evaluar la Uniformidad de Contenido en Muestras de Gran Tamaño
 <1220> Ciclo de Vida del Procedimiento Analítico
 <1856> Espectroscopía en el Infrarrojo Medio—Teoría y Práctica
 <1858> Espectroscopía Raman—Teoría y Práctica



Clegg, I. (2020). Chapter 7 — Process analytical technology. *Specification of Drug Substances and Products (Second Edition)*. C. M. Riley, T. W. Rosanske and G. Reid, Elsevier: 149–173.

E2968, A. “E2968 Standard Guide for Application of Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry.”

Book of standards 14.01. <https://www.astm.org/e2968-14.html>

FDA (2004). “FDA Guidance for Industry, PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance.” from <https://www.fda.gov/media/71012/download>.

FDA (2011). “Guidance for industry. Process Validation: General Principles and Practices.” from <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>.

FDA (2022). “ETP graduates its first technology.” from <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/news-etp>.

ICH (2002). “The common technical document format for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality — M4Q(R1).” from https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf.

ICH (2006). “Q9(R1) Quality Risk Management (Guidance Document).” from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q9-quality-risk-management>.

ICH (2009). “Q8(R2) Pharmaceutical Development. Tripartite Harmonised ICH guidance.” *FDA Docket FDA-2005-D-0154*.

ICH (2009). “Q10 Pharmaceutical Quality System.” from <https://www.fda.gov/media/71553/download>.

ICH (2023). “Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products.” from https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q13_Step4_Guideline_2022_1116.pdf.

Matos, N. A., S.; Almaya, A.; Biba, E.; Carlin, B.; Cruz, C.; Hausner, D.; Jayjock, E.; Jensen, K.; Khinast, J.; et al. (2018). “USP Pharmacopeial Perspective for Pharmaceutical Continuous Manufacturing: Stimuli to the Revision Process.” *USP Pharmacopeial Forum (USP PF)* 44(6): 1–30.

Medendorp, J., et al. (2022). “Process Control of Drug Product Continuous Manufacturing Operations — a Study in Operational Simplification and Continuous Improvement.” *Journal of Pharmaceutical Innovation* 17(1): 85–96.