

15/09/2016

ESTABLECIMIENTO DEL ESPACIO DE DISEÑO A PARTIR DE DATOS INDUSTRIALES RETROSPECTIVOS

DRA ENCARNA GARCIA MONTOYA

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Físico-química

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

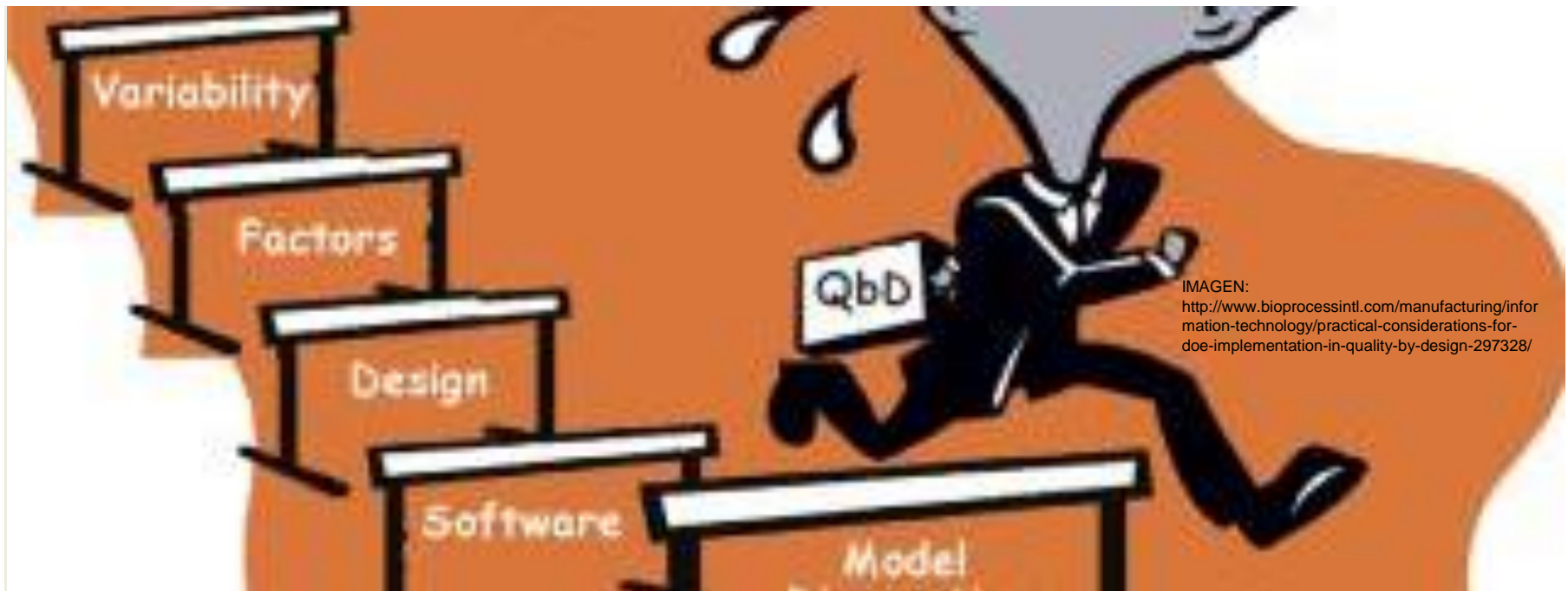


IMAGEN:

<http://www.bioprocessintl.com/manufacturing/information-technology/practical-considerations-for-doe-implementation-in-quality-by-design-297328/>

Indice contenidos

- ICH Q8
- Investigación aplicada en Tecnología Farmacéutica (UB)
 - CASO 1: Tesis doctoral de Dr Daniel Puñal (2014)
 - CASO 2: Tesis doctoral de Dr. Albert Galí (2015)



<http://www.tesisenred.net/handle/10803/360840>

<http://hdl.handle.net/2445/59445>

- **QTPP - Quality Target Product Profile**

Resumen prospectivo de las características ideales de calidad de un drug product para asegurar la calidad deseada, teniendo en cuenta la seguridad y eficacia.

- **CQA - Critical Quality Attribute**

Característica o propiedad física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de unos límites, rango o distribución para asegurar la calidad del producto.

- **CPP - Critical Process Parameter &**
- **CMA - Critical Material Attributes**

Parámetro de proceso/ de la materia prima cuya variabilidad tiene un impacto sobre un CQA por lo que debe ser monitorizado.



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



RFVNDET.

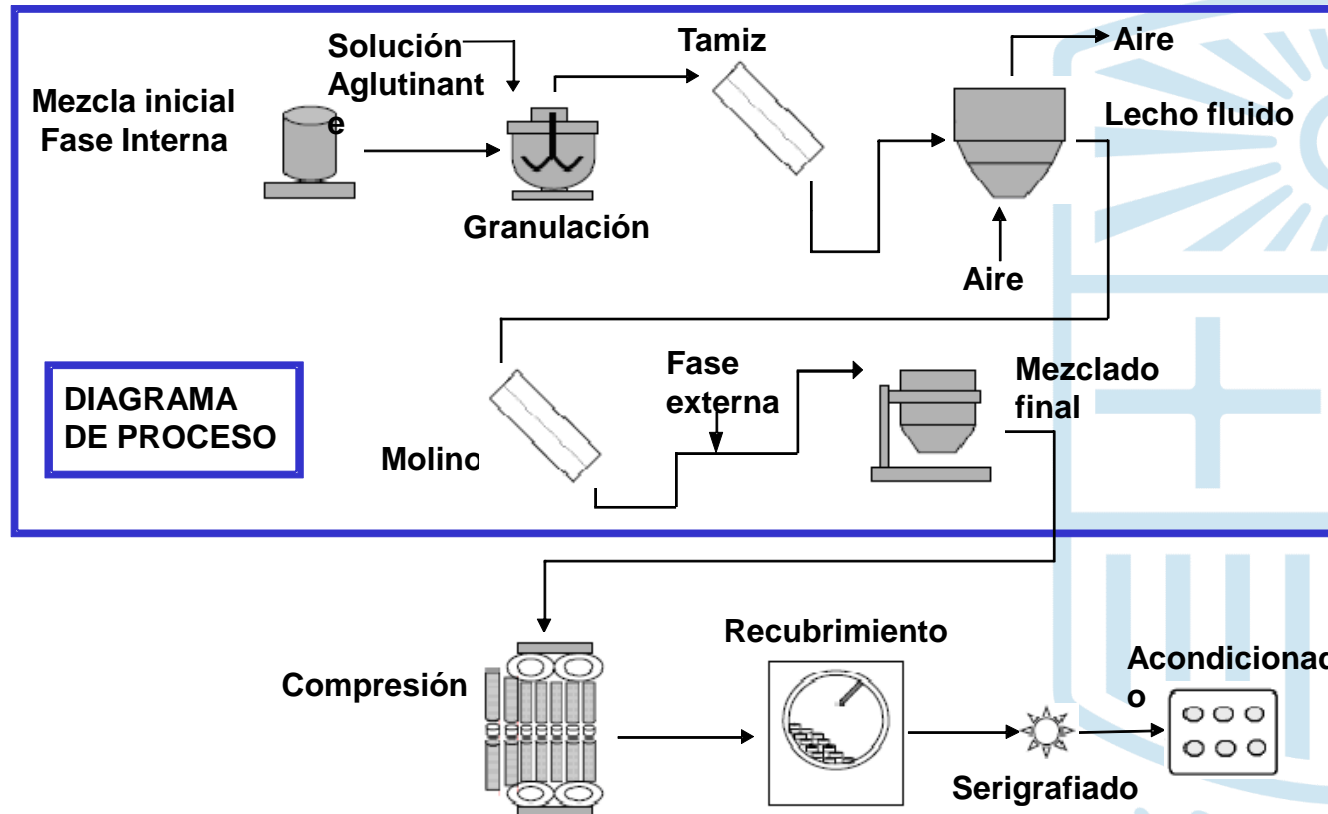
Tesis Doctoral

Daniel Puñal Peces
Barcelona, 03 Octubre 2014

<http://hdl.handle.net/2445/59445>



Calcular el espacio de diseño retrospectivamente para un proceso de compresión vía húmeda.



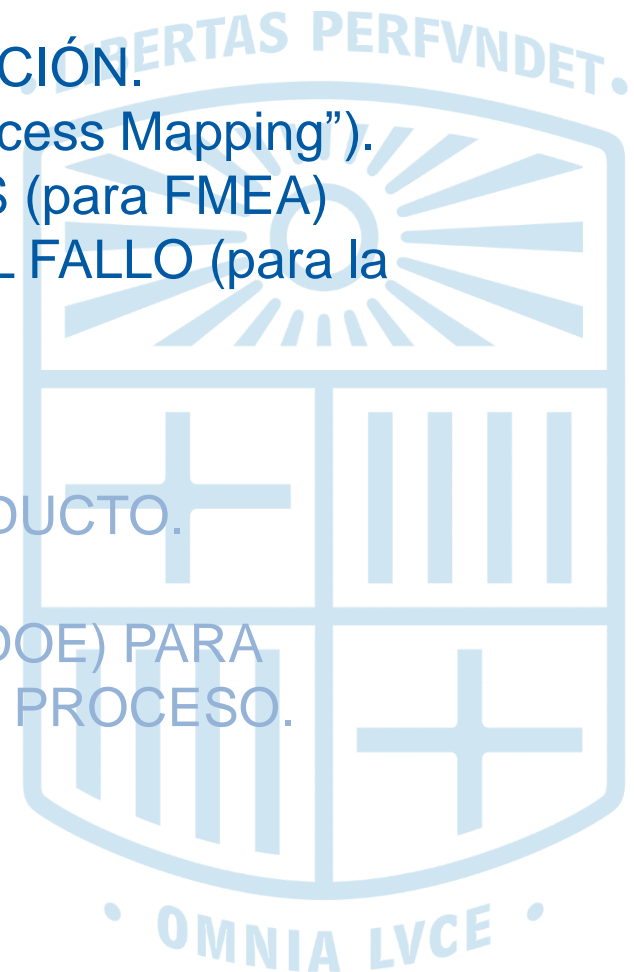
METODOLOGÍA

Análisis del riesgo

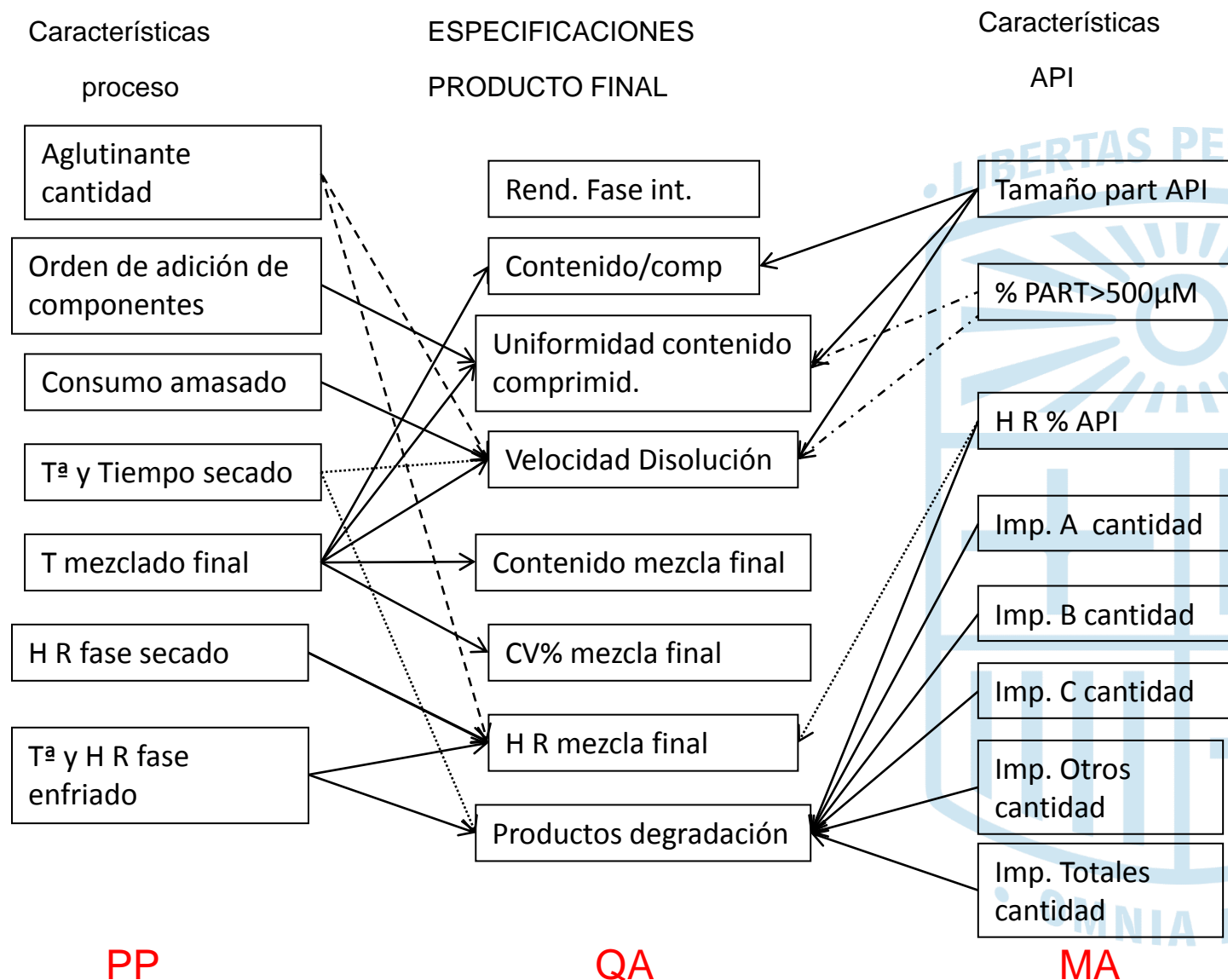
- DEFINIR EL ÁMBITO DE ANÁLISIS.
- ESTABLECER LAS FUENTES DE INFORMACIÓN.
- DEFINIR LAS ETAPAS DEL PROCESO (“Process Mapping”).
- ESTABLECER LAS MATRICES DE ANÁLISIS (para FMEA)
- IDENTIFICAR LOS FALLOS y EFECTOS DEL FALLO (para la calidad del producto).
- VALORACIÓN DEL RIESGO (usando FMEA).

DOE

- SELECCIÓN DE DATOS REALES DEL PRODUCTO.
- RECOPIACIÓN DE LA INFORMACIÓN.
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS (DOE) PARA ESTABLECER EL ESPACIO DE DISEÑO DEL PROCESO.



Relación entre factores y atributos de calidad de la FF



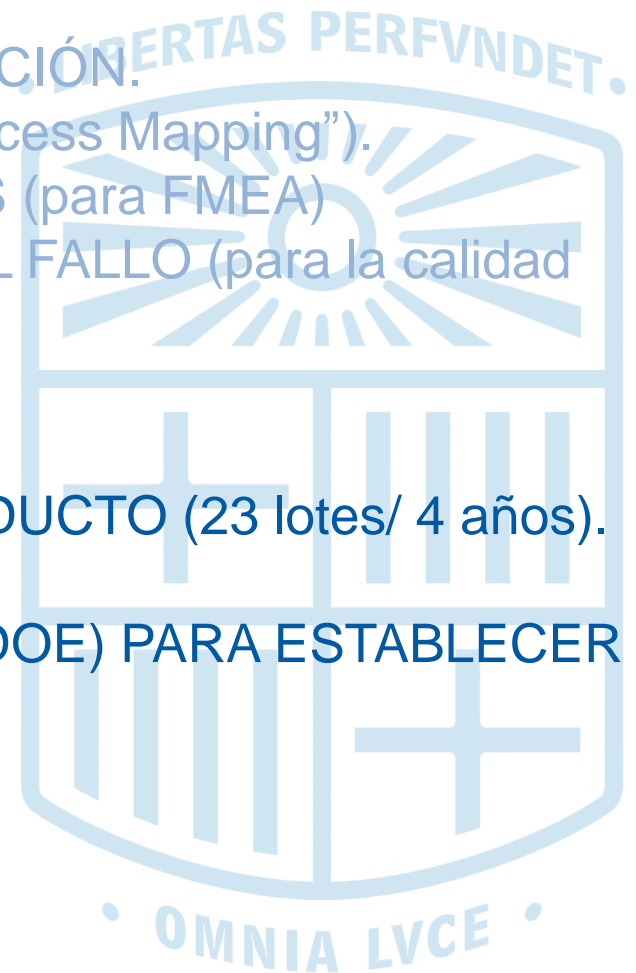
METODOLOGÍA

Análisis del riesgo

- DEFINIR EL ÁMBITO DE ANÁLISIS.
- ESTABLECER LAS FUENTES DE INFORMACIÓN.
- DEFINIR LAS ETAPAS DEL PROCESO (“Process Mapping”).
- ESTABLECER LAS MATRICES DE ANÁLISIS (para FMEA)
- IDENTIFICAR LOS FALLOS y EFECTOS DEL FALLO (para la calidad del producto).
- VALORACIÓN DEL RIESGO (usando FMEA).

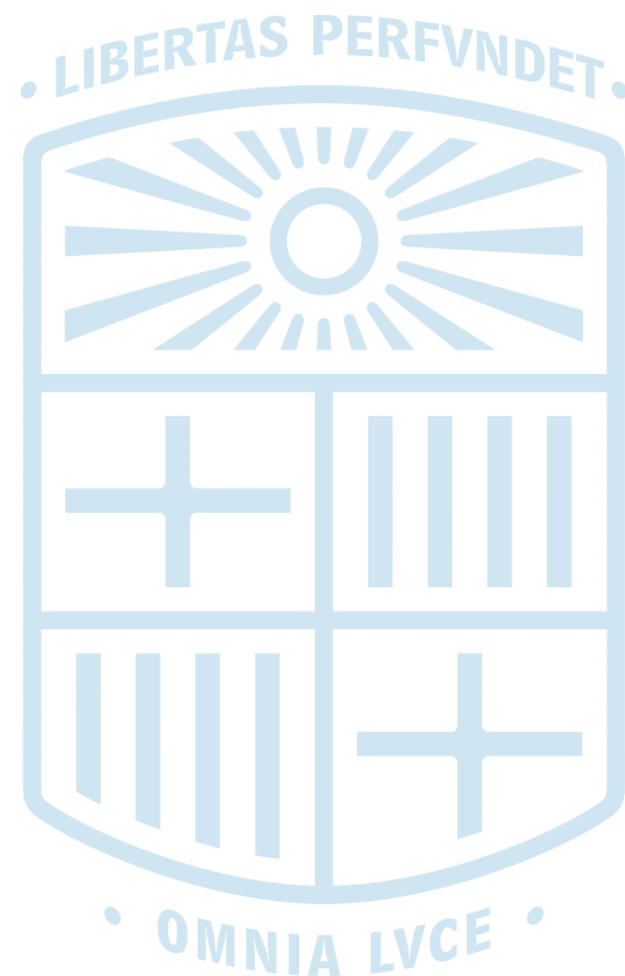
DOE

- SELECCIÓN DE DATOS REALES DEL PRODUCTO (23 lotes/ 4 años).
- RECOPIACIÓN DE LA INFORMACIÓN.
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS (DOE) PARA ESTABLECER EL ESPACIO DE DISEÑO DEL PROCESO.



METODOLOGÍA: DOE

Diseño de experimentos (DOE) con datos históricos de 4 años de producción industrial utilizando como factores experimentales los resultados del análisis de riesgo previo y 8 respuestas (especificaciones de calidad) que englobaban datos de proceso y de control de calidad.



SELECCIÓN DE DATOS REALES DEL PRODUCTO



DATOS DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD			DATOS DE PRODUCCIÓN (fase I).
API	MEZCLA FINAL	PRODUCTO ACABADO	DATOS DEL PROCESO
> 500 μ (%)	Contenido (mg/g)	Título (mg/comp)	Adición líquido aglutinante (L)
Tamaño medio (μ)	C.V. (%)	Velocidad disolución (%)	Consumo potencia punto final de amasado (Kw)
Humedad (%)	Humedad (%)	C.V. (%)	Tiempo de secado (min)
Impurezas (%) Impureza A Impureza B Impureza C Otras impurezas Imp. Totales		Productos de degradación (%)	Humedad de secado (%)
		Prod. degradación A	Humedad en enfriado (%)
		Prod. degradación B	Tiempo de mezcla (seg)
		Prod. degradación C	
		Otras prod. degradac	
		Prod. De degrad. Totales	

Inputs: en rojo, Negro: Outputs

Relaciones significativas

en rojo: disminuyen respuesta QA, en azul: aumentan resp QA, en gris: no significación $p > 0,05$

INPUTS	Adición de líquido aglutinante	Consumo en punto final amasado	Tiempo de secado	Tamaño medio de partícula del API	Partículas > 500 μm	Contenido en humedad del API	Tiempo de Mezclado	Humedad tras secado	Humedad tras enfriado
OUTPUTS									
Contenido en API de la mezcla	0.0095			0.0069	0.0012				
CV del contenido de la mezcla						0.0176			
Contenido en agua de la mezcla						0.0102		0.0016	
Contenido en API del comprimido		0.0700		0.0084	0.0147				
Velocidad de Disolución	0.0014			0.1460				0.0017	
CV del contenido del comprimido	0.0234					0.0328			
Imp. A				0.0288					
Imp. B					0.0926				
Imp. C		0.0079			0.0033	0.0716	0.0170		
Otras Imp. Individ.				0.0613				0.0039	
Imp. Totales		0.0900		0.0264	0.0295				

Espacio de trabajo o control

Superficie de Respuesta estimada DISOL

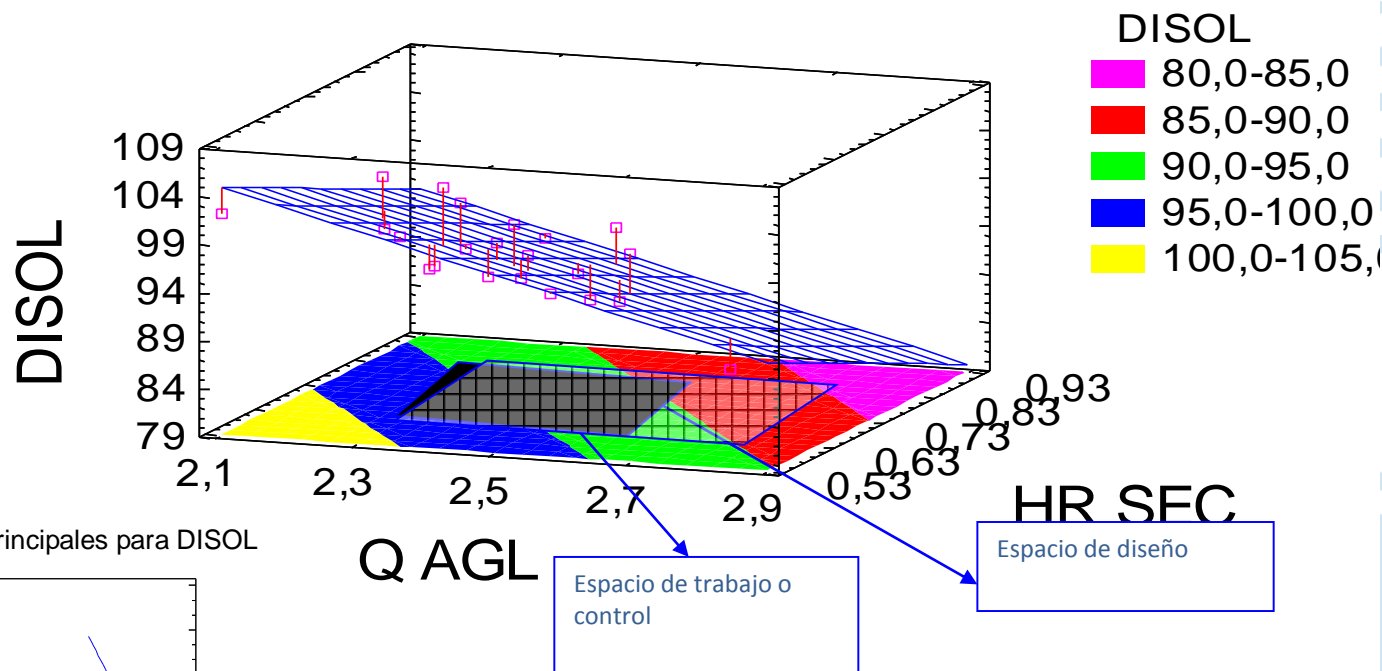
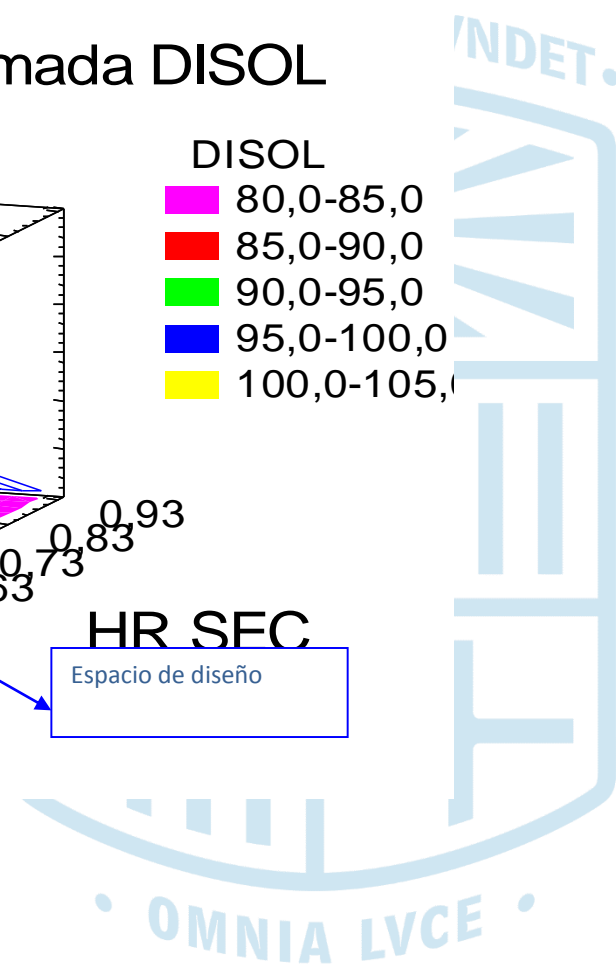
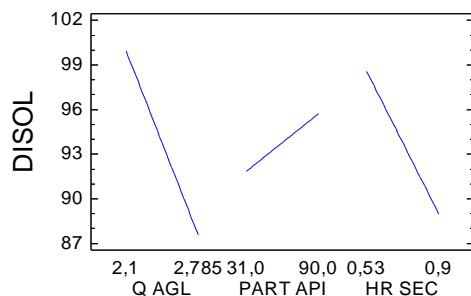
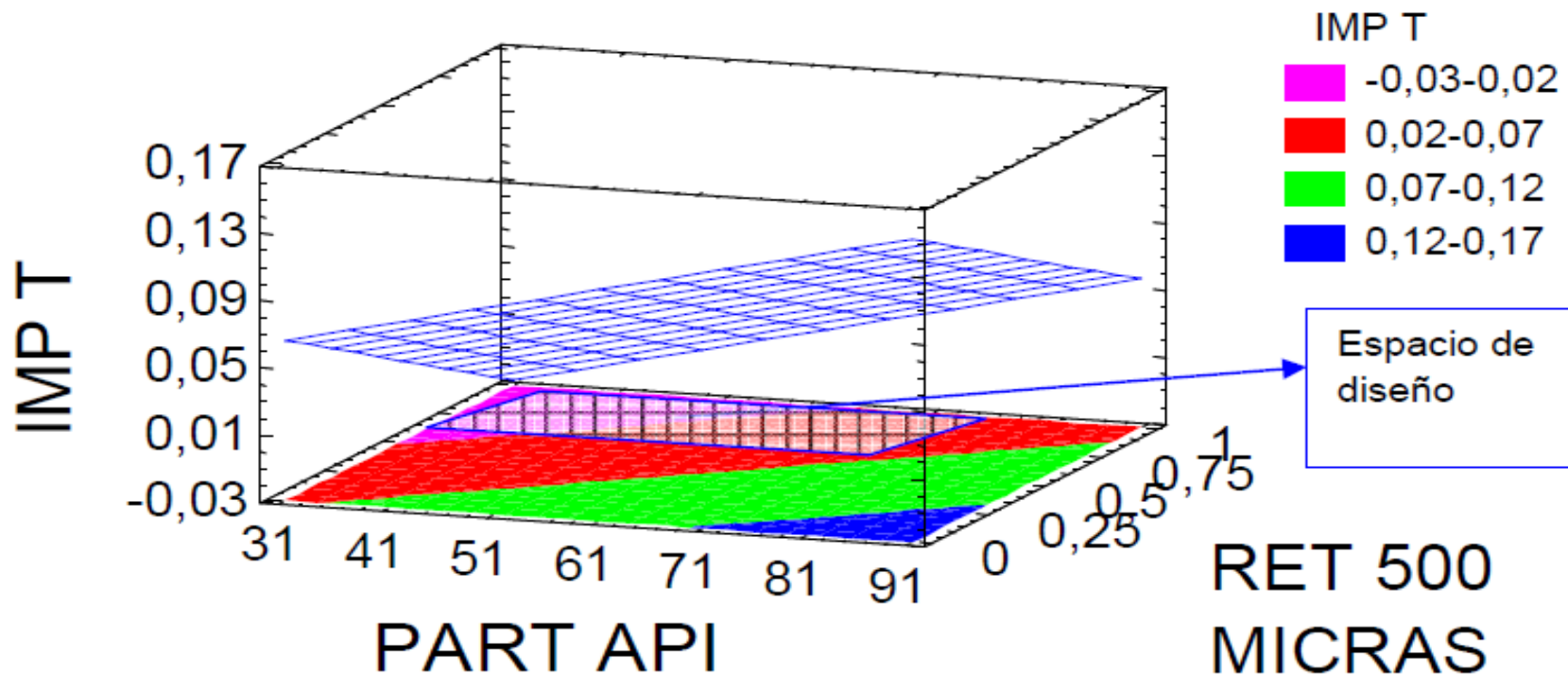


Gráfico de Efectos principales para DISOL



Espacio de diseño

Superficie de Respuesta estimada IMP T



Espacio de diseño propuesto



INPUTS	Cantidad de líquido aglutinante (l/min)	Consumo en punto final amasado (kw/h)	Tiempo de secado (minutos)	Tamaño medio de partícula del API (μm)	Partículas > 500 μm (%)	Contenido en humedad del API (%)	Tiempo de Mezclado (segundos)	Humedad tras secado (%)	Humedad tras enfriado (%)
OUTPUTS									
Contenido en API de la mezcla	2.5 - 2.9			60 - 91	0.0 - 0.7				
CV del contenido de la mezcla						0.16 - 0.20			
Contenido en agua de la mezcla						0.16 - 0.20		0.73 - 0.93	
Contenido en API del comprimido				41 - 91	0.0 - 0.5				
Velocidad de Disolución	2.3 - 2.9							0.53 - 0.73	
CV del contenido del comprimido	2.1 - 2.9					0.10 - 0.20			
Imp. A				31 - 65					
Imp. B									
Imp. C		6.6 - 6.8			0.5 - 1.0		1160 - 1170		
Otras Imp. Individ.								0.80 - 0.93	
Imp. Totales				31 - 71	0.6 - 1.0				
Propuesta Final	2.5 - 2.9	6.6 - 6.8	PREVIO	60 - 65	0.0 - 1.0	0.16 - 0.20	1160 - 1170	0.53 - 0.93	PREVIO

Approach to design space from retrospective quality data

Daniel Puñal Peces^{1,2}, Encarna García-Montoya², Albert Manich³, Josep Maria Suñé-Negre², Pilar Pérez-Lozano², Montse Miñarro², and Josep Ramon Ticó²

¹Rovi Contract Manufacturing, Madrid, Spain, ²Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain, and ³Statistic Department, Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Barcelona, Spain

Abstract

Context: Nowadays, the entire manufacturing process is based on the current GMPs, which emphasize the reproducibility of the process, and companies have a lot of recorded data about their processes.

Objective: The establishment of the design space (DS) from retrospective data for a wet compression process.

Materials and methods: A design of experiments (DoE) with historical data from 4 years of industrial production has been carried out using the experimental factors as the results of the previous risk analysis and eight key parameters (quality specifications) that encompassed process and quality control data.

Results: Software Statgraphics 5.0 was applied, and data were processed to obtain eight DS as well as their safe and working ranges.

Discussion and conclusion: Experience shows that it is possible to determine DS retrospectively, being the greatest difficulty in handling and processing of high amounts of data; however, the practicality of this study is very interesting as it let have the DS with minimal investment in experiments since actual production batch data are processed statistically.

Introduction

Nowadays, the entire manufacturing process is based on the current GMPs, which emphasize the reproducibility of the

multidimensional combination and interaction of input variables (e.g. material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality^{1,2}. Process charac-

Keywords

ICH Q8, ICH Q9, optimization, quality control attributes, quality risk

History

Received 24 March 2014

Revised 22 July 2014

Accepted 10 September 2014

Published online 1 October 2014

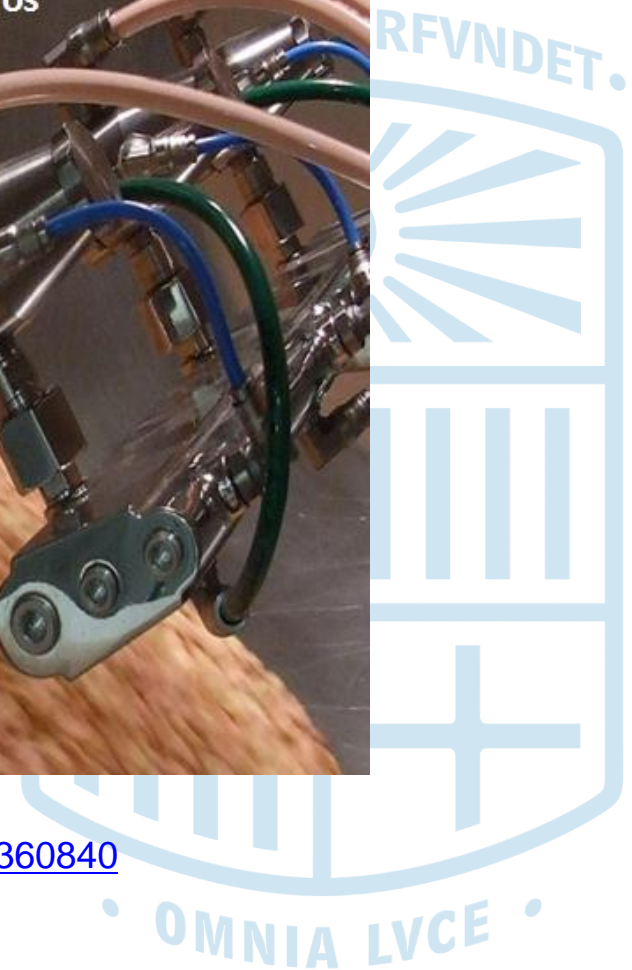


Optimización en la Fabricación de Medicamentos
Según ICH Q8, Q9 y Q10: Aplicación a Comprimidos
Recubiertos Mediante Diseño Experimental de
Datos Retrospectivos

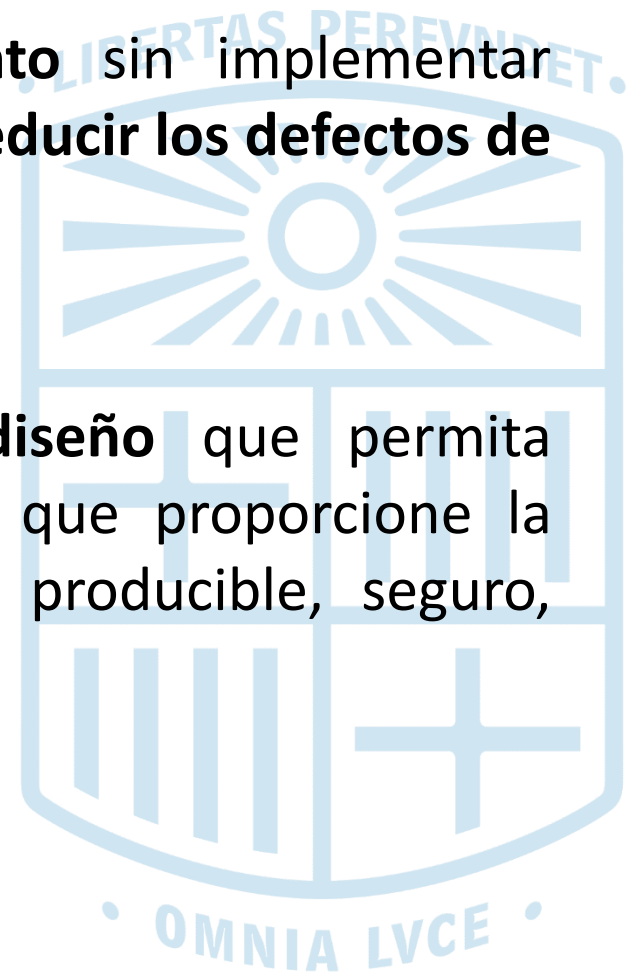
Albert Galí Serra

11 de diciembre de 2015

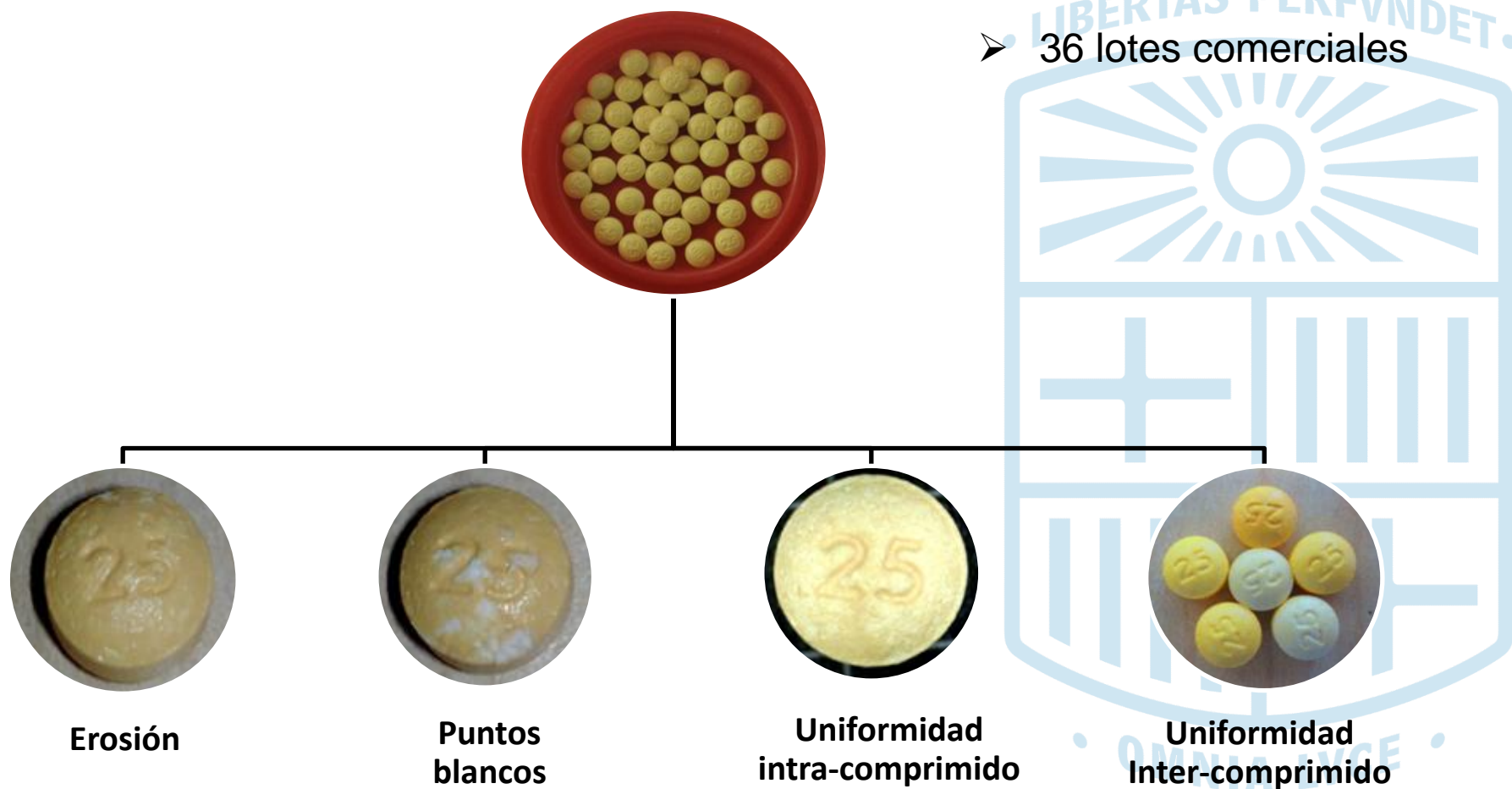
<http://www.tesisenred.net/handle/10803/360840>



- **Optimizar el proceso de recubrimiento** sin implementar cambios en el proceso de fabricación y **reducir los defectos de calidad estéticos.**
- Establecimiento de un **espacio de diseño** que permita obtener un proceso de recubrimiento que proporcione la garantía de obtener un medicamento producible, seguro, eficaz y de calidad.



ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE DATOS



➤ Evaluar impacto significativo sobre las respuestas



Parámetros de proceso recopilados por lote del producto estudiado

Lote	Temp. Prod. (°C)	Temp. Prod. Min. (°C)	Temp. Prod. Max. (°C)	Temp. Entrada (°C)	Temp. Ent. Min. (°C)	Temp. Ent. Max. (°C)	Temp. Salida (°C)	Temp. Salida min. (°C)	Temp. Salida max. (°C)	Presión atom. (bar)	Vel. Bombo 1 (rpm)	Vel. Bombo 2 (rpm)	Vel. Bombo 3 (rpm)	Caudal aire (m ³ /h)	Caudal pulv. (g/min)	Tiempo precal. (min)	Tiempo recub. (min)	Tiempo secado (min)	Tiempo enf. (min)	Disp. aplicada (%)	Interrup. proceso (nº)
AGS01	47	43	47	60	59	62	42	41	44	4	3	4	6	603	50	15	160	5	15	815	0
AGS02	49	44	50	60	59	61	43	42	44	4	3	4	6	601	50	15	170	5	15	90.1	0
AGS03	47	42	50	60	55	61	42	41	42	4	3	4	6	598	50	12	150	5	13	84.0	0
AGS04	32	30	32	60	58	62	42	41	43	4	3	4	6	598	50	14	170	5	15	89.7	0
AGS05	47	35	48	58	38	60	42	34	43	4	3	4	6	598	50	14	150	5	15	78.7	0
AGS06	50	43	50	57	55	60	43	39	45	2.5	6	6	8	647	45	17	150	5	10	102.3	3
AGS07	43	42	45	53	53	60	40	39	42	2.5	5	5	6	599	45	15	140	5	11	83.6	0
AGS08	43	42	45	55	54	60	40	39	42	2.5	5	5	6	599	45	16	150	5	11	82.3	0
AGS09	43	42	44	55	54	56	41	39	42	2.5	5	5	6	599	45	17	130	5	11	84.8	0
AGS10	49	44	52	60	57	65	41	40	47	4	3	4	6	598	50	19	170	5	11	89.8	1
AGS11	48	44	49	60	59	61	44	42	46	4	3	4	6	600	50	15	170	5	13	96.7	0
AGS12	46	45	48	60	55	63	42	41	44	4	3	4	6	601	50	14	150	5	11	86.6	0
AGS13	48	42	50	59	53	60	42	39	48	4	3	4	6	601	50	5	147	5	15	78.4	0
AGS14	48	43	52	60	52	64	43	40	49	4	3	4	6	599	50	13	158	5	15	918	0
AGS15	49	43	51	60	58	62	43	42	49	4	3	4	6	600	50	17	168	5	15	94.9	0
AGS16	49	44	51	59	58	64	43	41	49	4	3	4	6	599	50	0	168	5	15	87.5	0
AGS17	48	42	50	59	50	63	43	41	47	4	3	4	6	599	50	15	168	5	15	87.2	0
AGS18	50	45	52	60	56	62	43	41	49	4	3	4	6	600	50	14	158	5	15	88.3	0
AGS19	50	47	51	60	57	61	43	41	47	4	3	4	6	603	50	18	142	5	15	77.1	0
AGS20	49	46	51	59	56	62	42	40	46	4	3	4	6	601	50	16	179	5	15	90.7	0
AGS21	50	47	54	58	50	64	43	41	49	4	3	4	6	601	50	0	159	5	14	915	0
AGS22	50	45	52	59	57	61	43	40	47	4	3	4	6	601	50	17	159	5	14	88.9	0
AGS23	50	46	51	60	58	61	43	41	48	4	3	4	6	603	50	16	180	5	15	94.2	0
AGS24	49	45	51	59	58	60	42	40	45	4	3	4	6	601	50	16	148	5	15	98.9	3
AGS25	50	48	53	59	58	63	43	41	45	4	3	4	6	600	50	1	147	5	15	99.0	0
AGS26	45	43	49	55	52	60	42	40	46	2.5	6	8	8	599	45	15	139	10	15	86.5	0
AGS27	45	25	52	56	39	63	41	35	50	2.5	6	8	8	600	45	17	140	10	15	102.3	2
AGS28	45	22	51	55	35	63	42	33	51	2.5	6	8	8	600	45	17	130	10	15	90.6	1
AGS29	44	29	51	55	45	60	41	37	51	2.5	6	8	8	601	45	18	156	10	15	105.2	1
AGS30	46	25	49	52	43	62	42	27	46	2.5	6	8	8	598	45	15	140	4	5	99.3	5
AGS31	48	44	52	57	55	65	45	40	47	2.5	6	8	10	599	20	11	135	5	15	98.6	1
AGS32	46	43	51	56	48	66	45	42	50	2.5	6	8	10	602	20	11	150	5	15	95.8	1
AGS33	44	40	52	56	50	73	40	38	52	2.5	6	8	8	600	30	6	150	5	14	104.3	1
AGS34	50	47	51	60	57	62	43	40	47	4	3	4	6	600	50	14	158	5	14	84.2	0
AGS35	49	45	52	59	57	61	43	41	48	4	3	4	6	600	50	17	162	5	15	82.8	3
AGS36	50	48	51	60	59	61	42	40	48	4	3	4	6	600	50	15	157	5	15	83.0	0

Nota: los parámetros sombreados han sido tratados estadísticamente, según los resultados del estudio multivariable.



Estudio multivariable: para poder determinar la posible existencia de interdependencia entre ellos.

Estudio multivariable		Factores																					
		Temp. Prod.	Temp. Prod. Min.	Temp. Prod. Max.	Temp. Entrada	Temp. Ent. Min.	Temp. Ent. Max.	Temp. Salida	Temp. Salida min.	Temp. Salida max.	Presión atom.	Vel. Bombo 1	Vel. Bombo 2	Vel. Bombo 3	Caudal aire	Caudal pulv.	Tiempo precal.	Tiempo recub.	Tiempo secado	Tiempo enf.	Disp. Aplicada	Interrup. proceso	
Respuestas	Erosión	0,3606	0,2682	0,7097	0,8874	0,2765	0,9834	0,8918	0,6558	0,8166	0,5502	0,5841	0,9488	0,8866	0,0027	0,7930	0,3621	0,630	0,3851	0,4168	0,3445	0,3069	
	Puntos blancos	0,6289	0,2579	0,8033	0,7469	0,1665	0,2697	0,8292	0,3704	0,7370	0,7237	0,4757	0,2558	0,1877	0,8676	0,4826	0,3668	0,0522	0,4194	0,8405	0,8798	0,4920	
	Unif. Recubrimiento	0,2399	0,6983	0,0824	0,0387	0,6892	0,0546	0,0347	0,9164	0,0166	0,0131	0,0952	0,8698	0,7898	0,0726	0,6547	0,2890	0,3731	0,4978	0,0178	0,5896	0,9404	
Factores	Temp. Prod.																						
	Temp. Prod. Min.	0,0030																					
	Temp. Prod. Max.	0,0000	0,0684																				
	Temp. Entrada	0,0182	0,0004	0,5185																			
	Temp. Ent. Min.	0,1194	0,0000	0,5804	0,0001																		
	Temp. Ent. Max.	0,9459	0,9183	0,0659	0,8306	0,4699																	
	Temp. Salida	0,0061	0,0432	0,0686	0,0185	0,1625	0,6188																
	Temp. Salida min.	0,2299	0,0000	0,9511	0,0000	0,0000	0,8980	0,0276															
	Temp. Salida max.	0,1167	0,3093	0,0010	0,9538	0,0730	0,0003	0,2031	0,5866														
	Presión atom.	0,0119	0,0017	0,6015	0,0000	0,0008	0,6644	0,0693	0,0019	0,5591													
	Vel. Bombo 1	0,0334	0,0006	0,9520	0,0000	0,0002	0,3461	0,2001	0,0010	0,2092	0,0000												
	Vel. Bombo 2	0,0677	0,0001	0,5552	0,0000	0,0000	0,0665	0,5326	0,0005	0,0178	0,0000	0,0000											
	Vel. Bombo 3	0,3495	0,0166	0,3169	0,0002	0,0030	0,0224	0,1858	0,0417	0,0161	0,0000	0,0000	0,0000										
	Caudal aire	0,2300	0,5822	0,7011	0,8583	0,6174	0,4527	0,4116	0,8400	0,7791	0,2351	0,1655	0,6373	0,2386									
	Caudal pulv.	0,2806	0,5166	0,5800	0,0042	0,1382	0,0018	0,1951	0,6220	0,1091	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8397								
	Tiempo precal.	0,4929	0,1716	0,2428	0,6835	0,7305	0,0111	0,2848	0,3530	0,2831	0,3753	0,4454	0,6674	0,9911	0,4760	0,4356							
	Tiempo recub.	0,2399	0,0378	0,9949	0,0000	0,0020	0,5264	0,2098	0,0026	0,6252	0,0000	0,0000	0,0002	0,0036	0,8788	0,0118	0,9659						
	Tiempo secado	0,1658	0,0003	0,5608	0,0197	0,0003	0,6696	0,1161	0,0736	0,0248	0,0039	0,0010	0,0001	0,0111	0,7632	0,6927	0,1881	0,0419					
	Tiempo enf.	0,4300	0,2357	0,2611	0,0021	0,5364	0,4161	0,0590	0,0021	0,0220	0,0240	0,0574	0,3157	0,7057	0,1758	0,9542	0,2922	0,1161	0,1164				
	Disp. Aplicada	0,8289	0,0754	0,1169	0,1086	0,2526	0,0185	0,5854	0,2416	0,0113	0,0162	0,0026	0,0060	0,0040	0,1125	0,0161	0,7211	0,9659	0,1138	0,4913			
Interrup. proceso	0,8853	0,0122	0,3856	0,0078	0,0712	0,7603	0,8730	0,0002	0,3989	0,0180	0,0059	0,0050	0,0085	0,0576	0,2313	0,2161	0,1066	0,7677	0,0026	0,0033			

Nota: las celdas sombreadas en rojo indican los factores que pueden tener un impacto significativo sobre las respuestas ($p < 0,05$) y en verde indican los parámetros que pueden ser interdependientes.

Elevado grado de dependencia



- ✓ Velocidad de bombo
- ✓ Presión de atomización
- ✓ Caudal de pulverización

Parámetros con posible impacto significativo:

	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3
Factores interdependientes	Velocidad de bombo	Presión de atomización	Caudal de pulverización
Factores independientes	Dispersion aplicada		
	Tiempo de recubrimiento		
	Tiempo de enfriado		
	Temperatura de producto		
	Tiempo de pre-calentamiento		
	Temperatura de entrada		
Respuestas	Erosión		
	Puntos blancos		
	Uniformidad de recubrimiento		

Diseño experimental estadístico retrospectivo: 3 análisis paralelos

Estudio 1: Velocidad de bombo



	P - valor						
	Q dispersion	Tiempo recub.	Tiempo enf.	Temp. Prod.	Tiempo precal.	Temp. entrada	Vel. Bombo
Erosión	0,0642	0,0250	0,1063	0,1309	0,9984	0,0464	0,0299
Puntos blancos	0,2329	0,0250	0,0164	0,1836	0,1699	0,6285	0,0404
Variación de color	0,0795	0,2474	0,0086	0,0122	0,2905	0,0054	0,0009

Gráfico de Pareto estandarizado para erosion

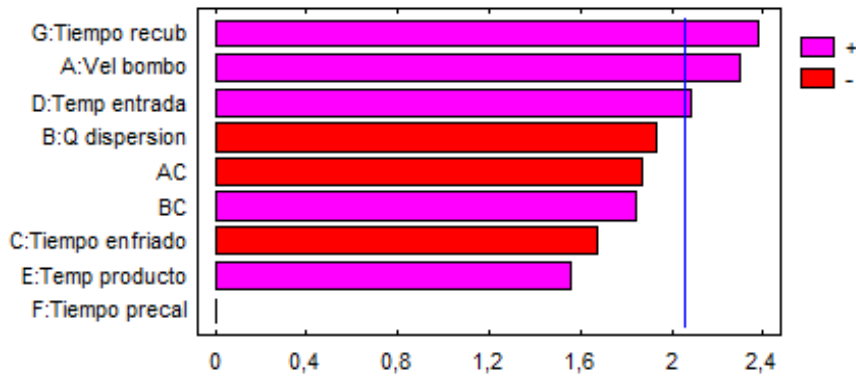


Gráfico de Pareto estandarizado para Variación color

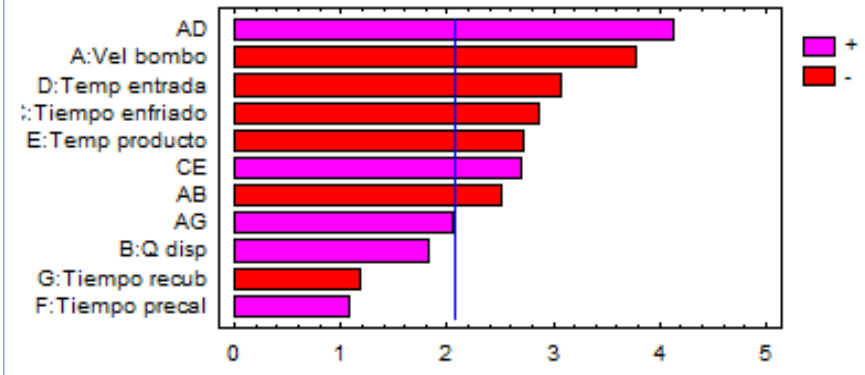
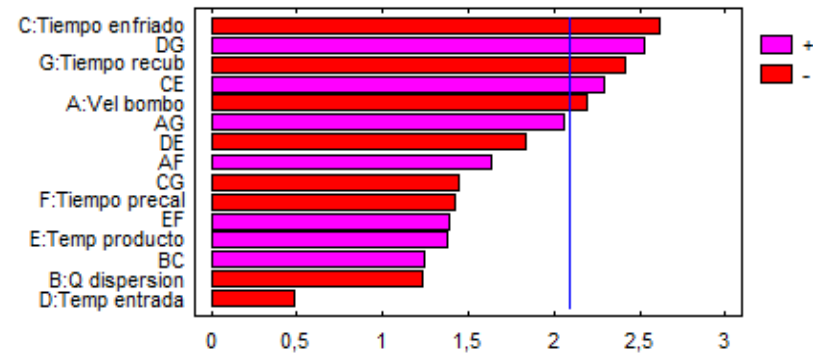


Gráfico de Pareto estandarizado para puntos blancos



Estudio 2: Presión atomización



	P - valor						
	Q dispersion	Tiempo recub.	Tiempo enf.	Temp. Prod.	Tiempo precal.	Temp. entrada	P. atom
Erosión	0,4957	0,0199	0,1203	0,1432	0,9709	0,0412	0,0448
Puntos blancos	0,6357	0,0073	0,0093	0,4247	0,2097	0,0094	0,0255
Variación de color	0,0027	0,0313	0,0000	0,0338	0,0004	0,2430	0,0001

Gráfico de Pareto estandarizado para erosion

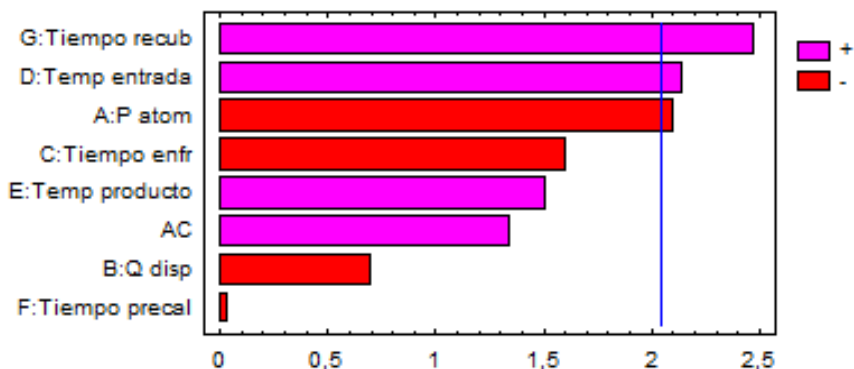


Gráfico de Pareto estandarizado para Variacion color

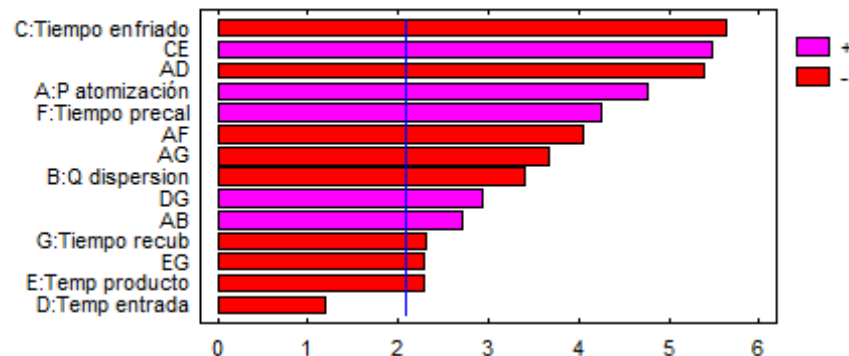
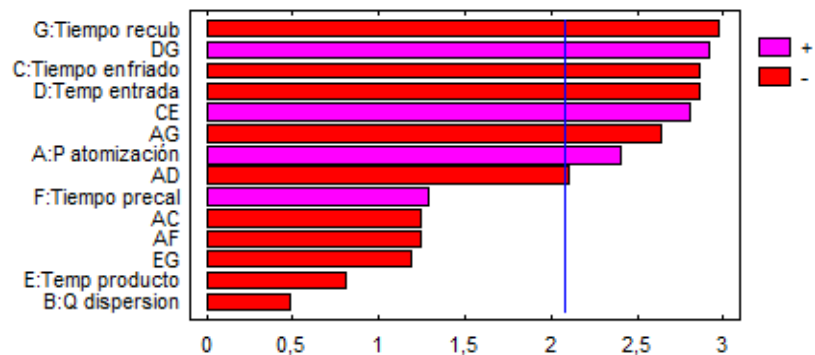


Gráfico de Pareto estandarizado para puntos blancos



Estudio 3: Caudal pulverización



	P - valor						
	Q dispersion	Tiempo recub.	Tiempo enf.	Temp. Prod.	Tiempo precal.	Temp. entrada	Caudal. pulv.
Erosión	0,5082	0,1255	0,1045	0,2076	0,6105	0,0231	0,0062
Puntos blancos	0,1250	0,0235	0,0412	0,0496	0,7474	0,4026	0,1758
Variación de color	0,0066	0,1911	0,2356	0,0000	0,0023	0,3376	0,842

Gráfico de Pareto estandarizado para erosión

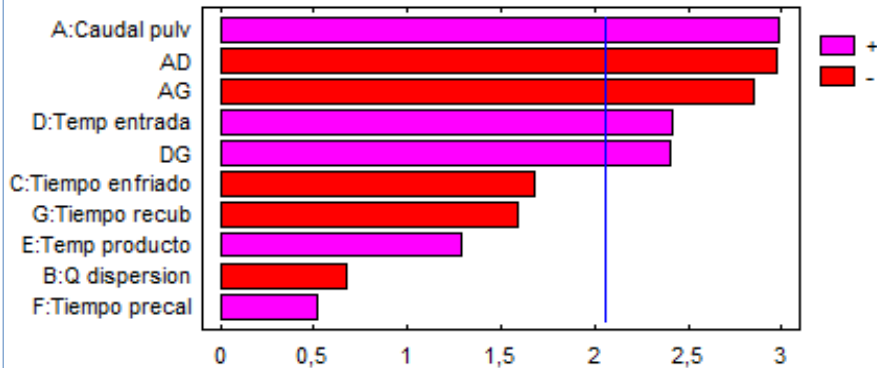


Gráfico de Pareto estandarizado para Variacion color

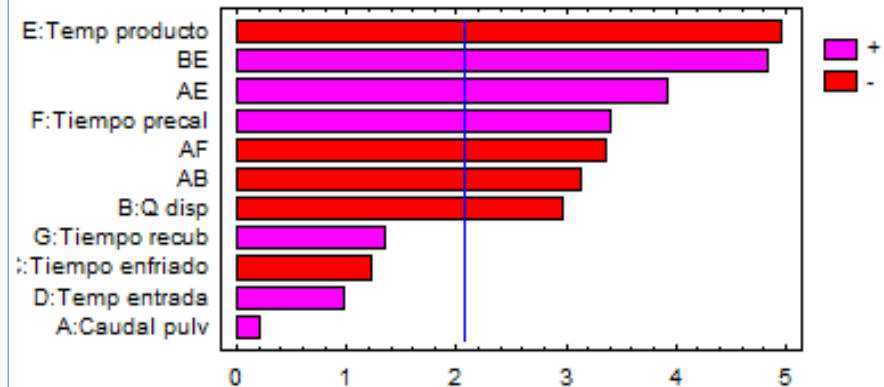
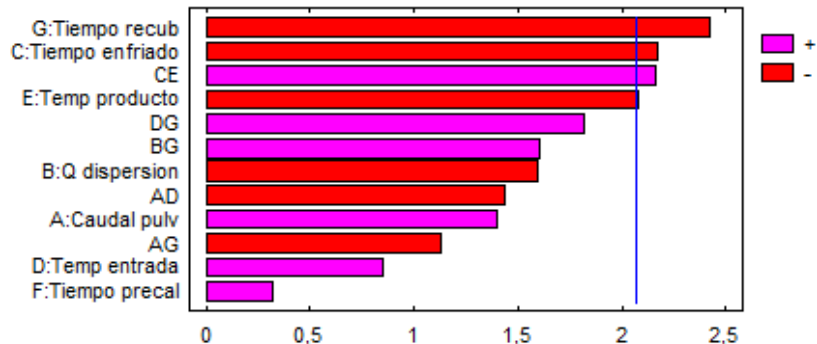


Gráfico de Pareto estandarizado para puntos blancos



Valores propuestos en los parámetros de proceso tras el estudio retrospectivo

Factor/Parámetro	Nuevos márgenes		
	Objetivo	Min	Max
Cantidad de dispersión (%)	100	98	105
Tiempo recubrimiento (min)	A determinar	150	Según proceso
Tiempo enfriado (min)	15	15	15
Tiempo precalentamiento (min)	4	2	5
Temperatura de entrada (°C)	A determinar	50	70
Presión atomización (bar)	2,5	2,5	3
Caudal pulverización (g/min)	45	40	50
Temperatura de producto (°C)	A determinar	43	48
Velocidad bombo (rpm)	A determinar	5	10

El intervalo de trabajo que permiten debe ser optimizado, porque los datos históricos son muy variables.

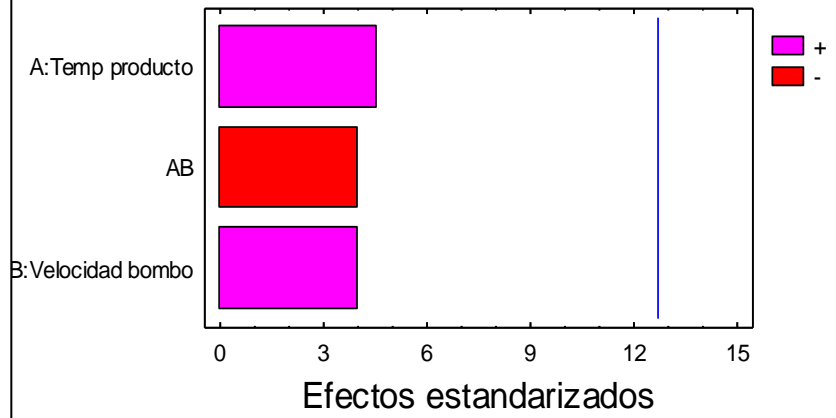


**DISEÑO
FACTORIAL**

Erosión



Gráfico de Pareto estandarizado para Erosión



Superficie de Respuesta estimada

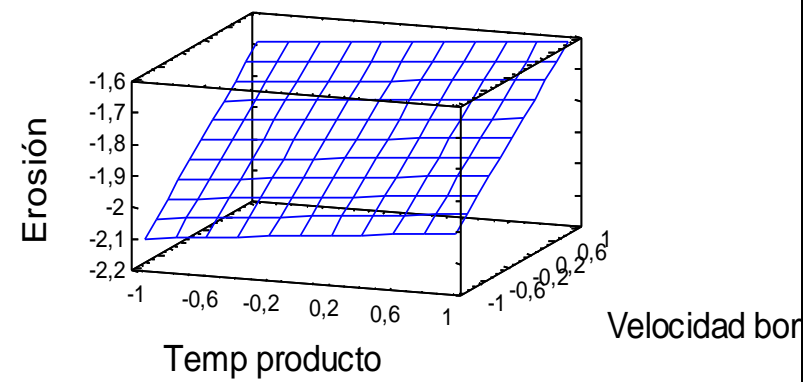
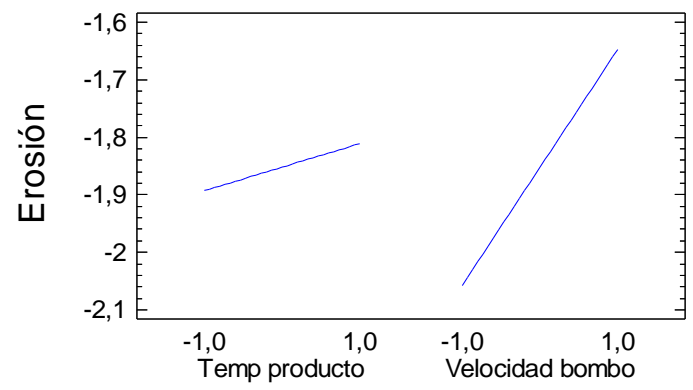
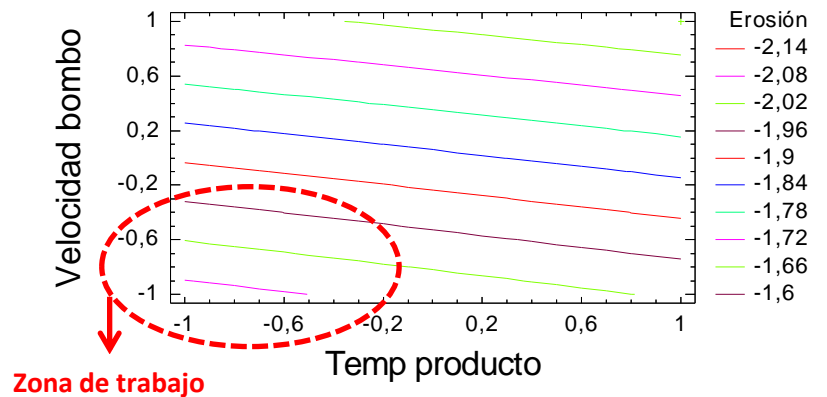


Gráfico de Efectos principales para Erosión



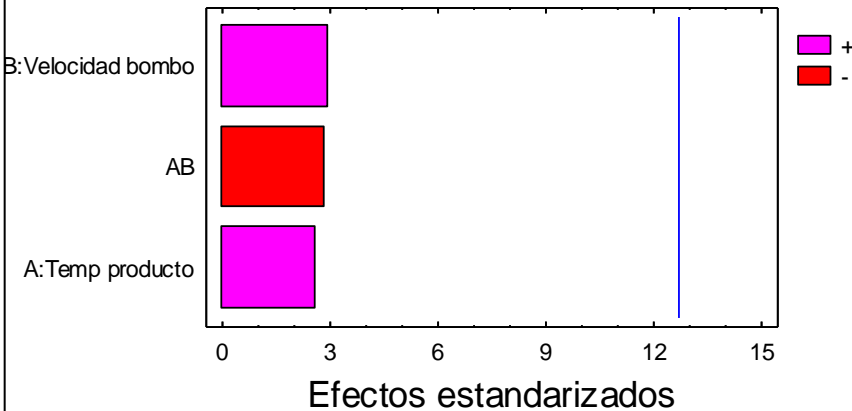
Contornos de Superficie de la Respuesta Estimada



Puntos blancos



Gráfico de Pareto estandarizado para Puntos blancos



Superficie de Respuesta estimada

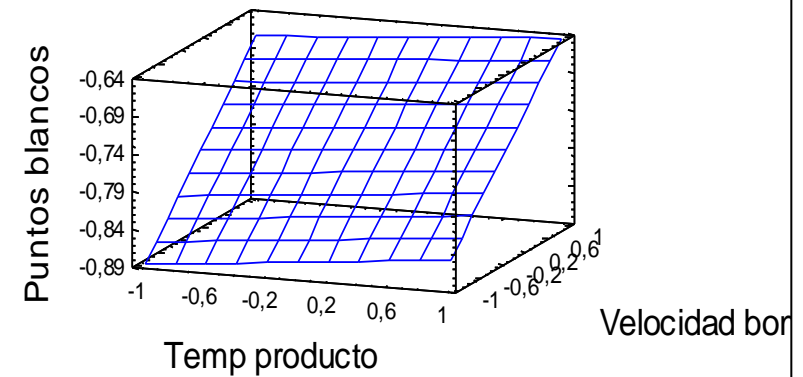
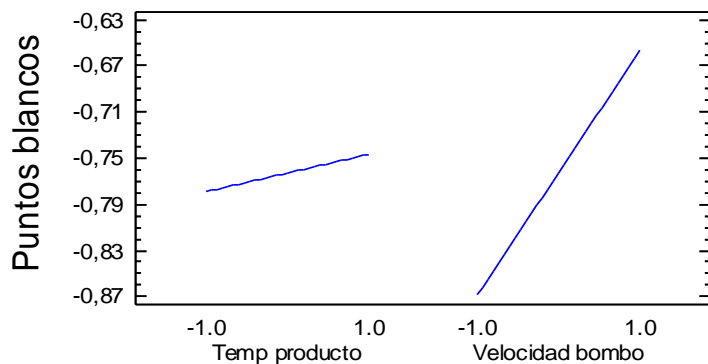


Gráfico de Efectos principales para Puntos blancos



Contornos de Superficie de la Respuesta Estimada

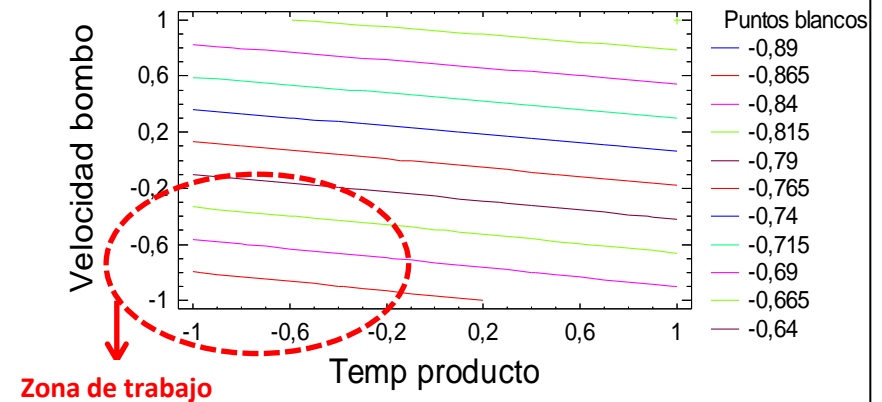


Tabla 13- Resultados de la inspección visual (AQL) de cada lote



Lote		Parámetros		AQL 500 comprimidos (nº comp defectuosos)		
		Temp. Producto (°C)	Velocidad (rpm)	Erosión	Puntos blancos	Uniformidad recub.
LOTE1	AGS.141201.01	44	7/10	0	1	0
LOTE2	AGS.141202.01	44	9/12/14	7	8	0
LOTE3	AGS.141217.01	48	7/10	13	2	0
LOTE4	AGS.141218.01	48	9/12/14	8	0	0
CENTRAL	AGS.141218.02	46	8/11/12	11	1	0

Condiciones óptimas de trabajo

Resultados de la inspección visual (AQL) de cada lote industrial “placebo” de validación

Lote		AQL 800 comprimidos (nº comp defectuosos)		
		Erosión	Puntos blancos	Uniformidad recub.
LOTE 1	AGS.150630.01	0	5	0
LOTE 2	AGS.150701.01	0	15	0
LOTE 3	AGS.150701.02	0	19	0

- Se elimina el problema de erosión.
- Se elimina el problema de mala uniformidad de recubrimiento.
- Se reduce de forma clara el número de puntos blancos.





RESEARCH ARTICLE

Improving tablet coating robustness by selecting critical process parameters from retrospective data

A. Gali^{1,2}, E. García-Montoya², M. Ascaso¹, P. Pérez-Lozano², J. R. Tico², M. Miñarro², and J. M. Suñé-Negre²

¹Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, University of Barcelona, Barcelona, Spain and ²Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Abstract

Context: Although tablet coating processes are widely used in the pharmaceutical industry, they often lack adequate robustness. Up-scaling can be challenging as minor changes in parameters can lead to varying quality results.

Objective: To select critical process parameters (CPP) using retrospective data of a commercial product and to establish a design of experiments (DoE) that would improve the robustness of the coating process.

Materials and methods: A retrospective analysis of data from 36 commercial batches. Batches were selected based on the quality results generated during batch release, some of which revealed quality deviations concerning the appearance of the coated tablets. The product is already marketed and belongs to the portfolio of a multinational pharmaceutical company.

Results: The Statgraphics 5.1 software was used for data processing to determine critical process parameters in order to propose new working ranges.

Discussion and conclusions: This study confirms that it is possible to determine the critical process parameters and create design spaces based on retrospective data of commercial batches. This type of analysis is thus converted into a tool to optimize the robustness of existing processes. Our results show that a design space can be established with minimum investment in experiments, since current commercial batch data are processed statistically.

Keywords

Coating defects, coating optimization, critical process parameters, design of experiments, design space, retrospective data

History

Received 11 February 2015

Revised 17 April 2015

Accepted 23 April 2015

Published online 27 May 2015

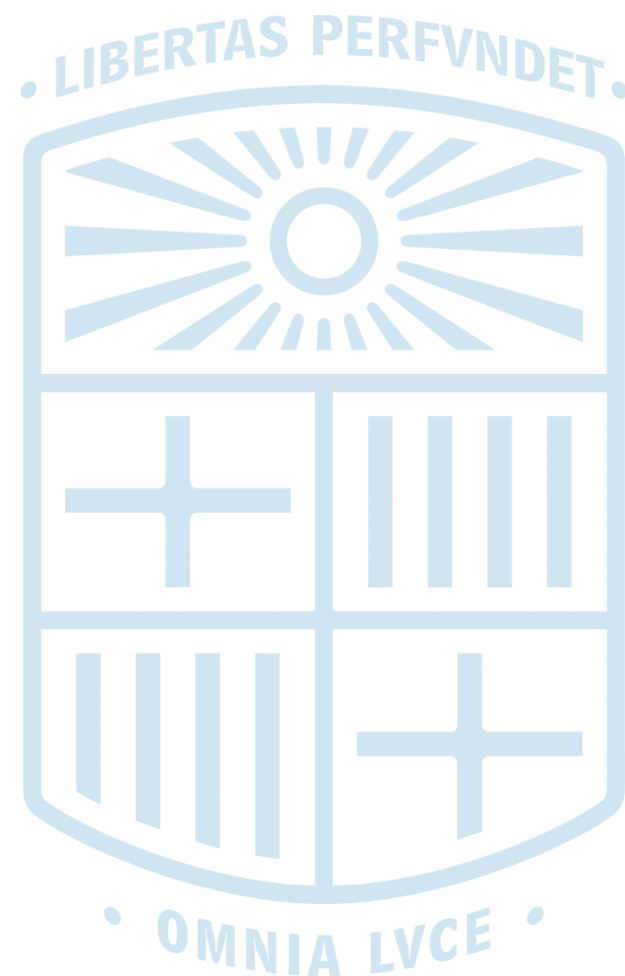
Introduction

Tablets are currently the most common pharmaceutical form of all solid dosage forms and are generally coated for various purposes; for aesthetic reasons for example, to mask poor organoleptic properties, to facilitate swallowing, to improve stability or to modify the dissolution profile of the active ingredient.

Tablet coating is a commonly used process in the pharmaceutical industry, although in most cases, the process robustness is inadequate making up-scaling difficult as minor changes in certain parameters may lead to completely different results. Therefore, establishing a design space¹ for the coating step could prove very helpful ensuring reproducible quality results, whereby

Conclusión

La experiencia demuestra que es posible determinar espacios de diseño retrospectivamente siendo la mayor dificultad el manejo y tratamiento de gran cantidad de datos en un software estadístico, no obstante permite disponer del espacio de diseño sin inversión en experimentos y con una inversión mínima (tiempo y análisis de datos).



Recomanacions per a l'aplicació de sistemes de gestió de la qualitat pel disseny (QbD) en la fabricació industrial de medicaments comercialitzats

Recomanacions per a l'aplicació de sistemes de gestió de la qualitat pel disseny (QbD) en la fabricació industrial de medicaments comercialitzats

<http://www.qualitybydesign.es/wp-content/uploads/2015/03/Extracto-Case-Study-QbD-medicamentos-comerciales.pdf>

- Recomanacions per a la aplicació de sistemes de gestió de la qualitat pel disseny (QbD) en la fabricació industrial de medicaments comercialitzats.
<http://www.qualitybydesign.es/wp-content/uploads/2015/03/Extracto-Case-Study-QbD-medicamentos-comerciales.pdf> (consultado sept 2016)
- Shivang Chaudhary. 2014. Design of Experiments (DoE) & Development of Design Space (DS)- For Pharmaceutical Product Development as per QbD.
https://www.researchgate.net/publication/265596439_Design_of_Experiments_DoE_Development_of_Design_Space_DS-For_Pharmaceutical_Product_Development_as_per_QbD_by_Shivang_Chaudhary (consultado sept 2016)
- US Food and Drug Administration. 2012. Example QbD IR tablet. Available on:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM304305.pdf> . (consultado sept 2016)
- Puñal-Peces, D., García-Montoya, E., Manich, A., Suñé-Negre, J.M., Perez-Lozano, P., Miñarro, M., Ticó, J.R., 2014 (Oct). Approach to design space from retrospective quality data. Pharm. Dev. Tech. 1-13.
- Galí, A., García-Montoya, E., Ascaso, M., Perez-Lozano, P., Miñarro, M., Ticó, J.R., Suñé-Negre, J.M. 2015 (May). Improving tablet coating robustness by selecting critical process parameters from retrospective data. Pharm. Dev. Tech. 1-10.



UNIVERSITAT DE BARCELONA

www.ub.edu

