



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## 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

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

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

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

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

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

2015



UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT: FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

PROGRAMA DE DOCTORAT: RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL  
DE MEDICAMENTS

OPTIMIZACIÓN EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS SEGÚN ICH Q8,  
Q9 Y Q10: APLICACIÓN A COMPRIMIDOS RECUBIERTOS MEDIANTE  
DISEÑO EXPERIMENTAL DE DATOS RETROSPECTIVOS

Memòria presentada per Albert Galí Serra per optar al títol de doctor per la Universitat  
de Barcelona

Director de la Tesi

Director de la Tesi

---

Dr. Josep M<sup>a</sup> Suñé Negre

---

Dra. Encarna García Montoya

Doctorand

---

Albert Galí Serra

ALBERT GALÍ SERRA

2015



## AGRAÏMENTS

*En primer lloc m'agradaria agrair al Dr. Josep M<sup>a</sup> Suñé y a la Dra. Encarna García per orientar-me i guiar-me i per la seva dedicació durant tot el període de desenvolupament del treball de doctorat.*

*Als meus companys de feina, especialment a la Magda, per la seva col·laboració en aquest projecte, sense la qual no hagués estat possible.*

*Als meus pares, pel seu recolzament constant en la meva trajectòria personal i professional i per estar tan a prop sempre que els he necessitat.*

*Al meu germà, l'Àlex, pels seus consells tan savis en els moments més oportuns i per fer-me tocar sempre de peus a terra. I a la meva cunyada, l'Anna, per les lliçons d'humilitat i d'optimisme.*

*A la meva filla, la Marina, que, tot i no ser-ne conscient encara, m'ha donat l'empenta necessària per finalitzar aquest projecte.*

*Finalment, una menció especial a la Gemma, pels ànims rebuts, per la seva paciència, pel seu suport incondicional i per la confiança que diposita en mi diàriament.*



Esta tesis doctoral ha generado las siguientes publicaciones:

1. Póster (ANEXO 1: PÓSTER)

**Título:** Importancia de la implementación del Quality by Design como herramienta para mejorar la robustez en los procesos de recubrimiento de comprimidos.

**Autores:** A. Galí, E. García-Montoya, P. Pérez-Lozano, J. R. Ticó, M. Miñarro, J. M. Suñé-Negre

**Congreso:** XII Congreso de la Sociedad de Farmacia Industrial y Galénica. Barcelona. Enero 2015.

2. Artículo (ANEXO 2: ARTÍCULO)

**Título:** Improving tablet coating robustness by selecting critical process parameters from retrospective data.

**Autores:** A. Galí, E. García-Montoya, M. Ascaso, P. Pérez-Lozano, J. R. Ticó, M. Miñarro, J. M. Suñé-Negre

**Revista:** Pharmaceutical Development and Technology

**Índice de impacto:** 1.202

**Fecha de publicación:** 27 de mayo de 2015



# **ÍNDICE**



## ÍNDICE

<b>1</b>	<b>CONTEXTUALIZACIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>25</b>
3.1	CONCEPTO DE CALIDAD SEGÚN NORMAS ICH .....	25
3.1.1	ICH Q8: DESARROLLO FARMACÉUTICO .....	28
3.1.2	ICH Q9: GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD .....	30
3.1.3	ICH Q10: SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO .....	33
3.2	RECUBRIMIENTO PELICULAR .....	38
3.2.1	MATERIALES EMPLEADOS EN COBERTURA PELICULAR .....	40
3.2.1.1	POLÍMEROS FORMADORES DE PELÍCULAS .....	40
3.2.1.2	DISOLVENTES .....	43
3.2.1.3	PLASTIFICANTES .....	44
3.2.1.4	COLORANTES.....	44
3.2.2	FUNDAMENTOS DE LA COBERTURA PELICULAR.....	45
3.2.3	TECNOLOGÍA DE RECUBRIMIENTO PELICULAR.....	46
3.2.3.1	PAILAS CONVENCIONALES.....	46
3.2.3.2	PAILAS CON MAYOR EFICIENCIA DE SECADO.....	47
3.2.3.3	PAILAS MODERNAS.....	48
3.2.4	PRINCIPALES PARÁMETROS DE PROCESO EN EL RECUBRIMIENTO.....	49
3.2.5	CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.....	53
3.3	DEFECTOS DE RECUBRIMIENTO.....	56
3.3.1	ADHERENCIA ENTRE COMPRIMIDOS (“GEMELOS” O “TWINNING”).....	57
3.3.2	“PICKING / STICKING” o “PITTING”.....	57
3.3.3	RUGOSIDAD EN LA SUPERFICIE DE LOS NÚCLEOS (“ROUGHNESS”) O PIEL DE NARANJA (“ORANGE PEEL”).....	58
3.3.4	VARIACIONES DE COLOR.....	58
3.3.5	“CRACKING” O GRIETA DE LA PELÍCULA.....	59
3.3.6	EROSIÓN DE NÚCLEOS.....	60
3.3.7	EROSIÓN O DESGASTE DE COMPRIMIDOS (CHIPPING).....	60
3.3.8	“PEELING”.....	60
3.3.9	ADHESIÓN TOTAL DE TODO EL LECHO DE NÚCLEOS (“BLOCKING”).....	61
3.3.10	“BRIDGING”.....	61
3.3.11	PÉRDIDA DE DEFINICIÓN DEL LOGO.....	62
3.3.12	MARCAS NEGRAS O “SCUFFING”.....	62
<b>4</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>67</b>
4.1	MATERIAL.....	68
4.1.1	ESTUDIO PRELIMINAR DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES .....	68
4.1.1.1	FORMULACIONES .....	68
4.1.1.2	DESCRIPCIÓN DE LOS EXCIPIENTES EMPLEADOS .....	70
4.1.1.2.1	Manitol.....	70
4.1.1.2.2	Hipromelosa.....	71
4.1.1.2.3	Crospovidona.....	72
4.1.1.2.4	Polisorbato .....	73
4.1.1.2.5	Celulosa microcristalina.....	73
4.1.1.2.6	Almidón glicolato sódico.....	74
4.1.1.2.7	Estearato magnésico.....	75
4.1.1.2.8	Sílice coloidal anhidra.....	75
4.1.1.2.9	Croscarmelosa sódica.....	76
4.1.1.2.10	Talco.....	76
4.1.1.2.11	Opaglos® amarillo 97A38084 .....	77
4.1.1.2.12	Opadry® blanco OY-S-28849 .....	78
4.1.1.3	TECNOLOGÍA DE FABRICACIÓN DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO .....	78

4.1.2	ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOTES COMERCIALES .....	81
4.1.2.1	EQUIPO DE RECUBRIMIENTO .....	81
4.1.3	DISEÑO FACTORIAL Y VALIDACIÓN DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO .....	84
4.1.3.1	EQUIPO DE RECUBRIMIENTO .....	84
4.2	METODOLOGÍA .....	86
4.2.1	ESTUDIO PRELIMINAR DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES .....	86
4.2.1.1	PROCESO DE FABRICACIÓN .....	86
4.2.1.1.1	Medicamento citostático .....	86
4.2.1.1.2	Medicamento antidepresivo .....	90
4.2.1.2	PREPARACIÓN DE LA DISPERSIÓN DE RECUBRIMIENTO .....	96
4.2.2	ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOTES COMERCIALES .....	97
4.2.3	DISEÑO FACTORIAL.....	99
4.2.4	VALIDACIÓN DEL PROCESO RECUBRIMIENTO .....	100
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>107</b>
5.1	RESULTADOS DEL ESTUDIO PRELIMINAR DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES...	107
5.1.1	LOTES COMERCIALES SIN DESVIACIONES DE CALIDAD ASOCIADAS .....	107
5.1.1.1	MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:.....	108
5.1.1.2	MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:.....	113
5.1.1.3	MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:.....	117
5.1.2	LOTES COMERCIALES CON DESVIACIONES DE CALIDAD ASOCIADAS .....	121
5.1.2.1	MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:.....	121
5.1.2.2	MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:.....	133
5.1.2.3	MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:.....	139
5.1.3	RESUMEN COMPARATIVO DE LOS DATOS DE PROCESO .....	144
5.1.3.1	MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:.....	144
5.1.3.2	MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:.....	146
5.1.3.3	MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:.....	146
5.1.4	RESUMEN COMPARATIVO DE LOS TIEMPOS DE PROCESO.....	147
5.1.4.1	MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:.....	147
5.1.4.2	MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:.....	148
5.1.4.3	MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:.....	149
5.1.5	DATOS DE LIBERACIÓN DE LOS LOTES COMERCIALES SIN DESVIACIONES DE CALIDAD ASOCIADAS.....	150
5.1.5.1	MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:.....	151
5.1.5.2	MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:.....	152
5.1.5.3	MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:.....	152
5.1.6	DATOS DE LIBERACIÓN DE LOS LOTES COMERCIALES CON DESVIACIONES DE CALIDAD ASOCIADAS.....	153
5.1.6.1	MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:.....	153
5.1.6.2	MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:.....	154
5.1.6.3	MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:.....	155
5.2	RESULTADOS DEL ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOTES COMERCIALES.....	156
5.2.1	ANÁLISIS DE LOS FACTORES.....	160
5.2.2	ANÁLISIS DE LAS RESPUESTAS.....	163
5.2.3	DISEÑO EXPERIMENTAL ESTADÍSTICO RETROSPECTIVO .....	164
5.3	RESULTADOS DEL DISEÑO FACTORIAL.....	170
5.3.1	PARÁMETROS DE PROCESO DEL DISEÑO FACTORIAL.....	171
5.3.2	CONTROLES EN PROCESO DEL DISEÑO FACTORIAL .....	183
5.3.3	INSPECCIÓN VISUAL DE LOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS .....	186
5.3.4	TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS DEL DISEÑO FACTORIAL .....	186
5.3.5	RESULTADOS DE LA OPTIMIZACIÓN DE PROCESO .....	196
5.4	FABRICACIÓN DE LOTES DE VALIDACIÓN.....	196
5.4.1	PARÁMETROS DE PROCESO DE LOS LOTES DE VALIDACIÓN.....	196
5.4.2	CONTROLES EN PROCESO DURANTE EL RECUBRIMIENTO .....	203
5.4.3	RESULTADOS DE LIBERACIÓN DE LOS LOTES DE VALIDACIÓN .....	205

<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>209</b>
6.1	DISCUSIÓN DEL ESTUDIO PRELIMINAR DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES .....	209
6.1.1	<i>MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:</i> .....	209
6.1.2	<i>MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:</i> .....	211
6.1.3	<i>MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:</i> .....	212
6.2	DISCUSIÓN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO RETROSPECTIVO DE LOTES COMERCIALES DEL MEDICAMENTO CITOSTÁTICO .....	214
6.2.1	<i>DISPERSIÓN APLICADA</i> .....	214
6.2.2	<i>TIEMPO DE RECUBRIMIENTO</i> .....	215
6.2.3	<i>TIEMPO DE ENFRIADO</i> .....	216
6.2.4	<i>TEMPERATURA DE PRODUCTO</i> .....	216
6.2.5	<i>TIEMPO DE PRE-CALENTAMIENTO</i> .....	217
6.2.6	<i>TEMPERATURA DE ENTRADA</i> .....	217
6.2.7	<i>VELOCIDAD DE BOMBO</i> .....	218
6.2.8	<i>PRESIÓN DE ATOMIZACIÓN</i> .....	219
6.2.9	<i>CAUDAL DE PULVERIZACIÓN</i> .....	220
6.2.10	<i>ACCIONES PROPUESTAS PARA ESTABLECER LOS INTERVALOS DE TRABAJO POR PARÁMETRO DE PROCESO</i> .....	220
6.3	DISCUSIÓN DEL DISEÑO FACTORIAL .....	222
6.4	DISCUSIÓN DE LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO .....	223
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>227</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>231</b>
<b>9</b>	<b>ANEXO 1: PÓSTER.....</b>	<b>243</b>
<b>10</b>	<b>ANEXO 2: ARTÍCULO .....</b>	<b>247</b>
<b>11</b>	<b>ANEXO 3: GLOSARIO DE ACRÓNIMOS.....</b>	<b>259</b>



## **CONTEXTUALIZACIÓN**



## **1 CONTEXTUALIZACIÓN**

El proyecto de esta tesis doctoral se basa en las metódicas de Trabajo descritas en las guías ICH Q8 (1), Q9 (2) y Q10 (3), que permiten establecer una estrategia de pruebas para optimizar los recursos existentes y acortar los tiempos de las etapas del desarrollo y mejora de proceso de fabricación de un producto, minimizando el número de pruebas y mejorando el conocimiento obtenido.

El trabajo llevado a cabo en esta tesis doctoral se centra en los procesos de recubrimiento pelicular y en la aplicación de las herramientas estadísticas para la optimización del proceso de fabricación de un producto ya comercializado que presenta problemas de calidad, ya que ha sido desarrollado siguiendo la metodología tradicional de ensayo-error. Se pretende plantear una optimización del proceso de recubrimiento que permitirá abaratar costes de producción y mejorar ciertos atributos de calidad, así como aportar una sistemática de estudio apta para aplicar en la mejora de procesos de producción de medicamentos.

Con la optimización de los tiempos de proceso se pueden reducir los costes de producción, debido a una menor ocupación de la maquinaria de producción, estando por tanto disponibles para la fabricación de otros lotes comerciales u otros productos que se recubran en el mismo equipo. A su vez, también hay una disminución de horas necesarias (horas de máquina y de mano de obra directa) para la elaboración de un lote comercial, es decir, una optimización de tiempos. También hay que tener en cuenta que al mejorar la calidad de producto final se reducen las horas destinadas a reprocesar el lote para eliminar los comprimidos que presentan defectos de calidad.

En general, la optimización de los procesos de recubrimiento requiere trabajos experimentales exhaustivos a tenor de los trabajos publicados previamente, no obstante la hipótesis del trabajo es comprobar si se pueden alcanzar mejoras sin necesidad de invertir mucho tiempo en recursos ni pruebas adicionales a nivel galénico para mejorar los procesos y que esto se traduzca en una mayor eficiencia en la fabricación de campañas comerciales. Es decir, para optimizar procesos comerciales no es necesario volver a la fase de desarrollo galénico, ya que con la información de los propios lotes comerciales anteriores se podrían plantear las mejoras, como en el caso desarrollado para

comprimidos por parte de Puñal y col (4). Se pretende en este caso aplicar la metodología a un proceso más complejo como es el recubrimiento de comprimidos.

## **OBJETIVOS**



## 2 OBJETIVOS

En la aplicación de las GMP del siglo XXI, se han identificado como partes claves a implementar el detectar puntos de mejora y la optimización de procesos. En este caso, se describe el proceso de fabricación de un producto seleccionado y se recopilan los datos de proceso de una serie de lotes comerciales, que serán analizados retrospectivamente para poder identificar los parámetros críticos de proceso de recubrimiento y poder establecer el correspondiente espacio de diseño, basado en los intervalos de calidad identificados previamente.

Los principales objetivos de este estudio son los siguientes:

- Identificar los parámetros críticos de proceso de la fase de recubrimiento de un producto comercial.
- Aportar técnicas de mejora del proceso actual, desde un punto de vista tecnológico, para 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.
- Reducción de costes directos e indirectos en los procesos de recubrimiento de comprimidos, mejorando simultáneamente los atributos de calidad del medicamento (más seguro, más eficaz y más estable).
- Establecer y aportar una sistemática de investigación y estudio apta para aplicar en la mejora de procesos de producción de medicamentos y que permita la adecuación a los criterios de las normativas ICH Q8, Q9 y Q10.

-

## **INTRODUCCIÓN**



### **3            INTRODUCCIÓN**

La aplicación de polímeros de recubrimiento sobre productos medicinales se puede trazar desde hace más de un siglo, aunque los procesos de recubrimientos más uniformes y consistentes se utilizan desde hace unas pocas décadas.

El grageado con azúcar es uno de los primeros procesos usados como proceso de recubrimiento farmacéutico. El recubrimiento pelicular surgió como una alternativa al grageado con azúcar principalmente por las siguientes ventajas:

- Menor número de etapas y, por consiguiente, una reducción del tiempo de proceso.
- Menor coste del proceso.
- Minimizar la exposición del API a elevadas temperaturas y excesiva humedad.
- Escaso aumento del peso del núcleo.
- Posibilidad de modificar/modular el perfil de disolución.
- Automatización del proceso obteniendo mayor uniformidad entre lotes.

#### **3.1            CONCEPTO DE CALIDAD SEGÚN NORMAS ICH**

Teniendo en cuenta las consideraciones de las ICH Q8, Q9 y Q10 y con la publicación de la nueva versión de la GMP por parte de la FDA, llamada GMP del siglo XXI (5), la interpretación del concepto de calidad de los productos farmacéuticos ha cambiado y se basa en el conocimiento científico respetando los niveles de calidad existentes. Anteriormente a estas publicaciones, la calidad de un producto era evaluada en una muestra de una forma experimental, basada en la verificación de los atributos de calidad del producto final. Sin embargo, teniendo en cuenta todas estas consideraciones, la calidad pasa a ser construida desde las etapas más iniciales del desarrollo de los productos mediante una metodología sistemática basada en el diseño y desarrollo de formulaciones y procesos de fabricación capaces de asegurar la calidad esperada según las indicaciones establecidas en la ICH Q8 (1). De una forma más tradicional, la calidad de un producto se estudiaba y mejoraba mediante el método universal de ensayo-error, en el cuál muchas veces los cambios aplicados carecían de fundamentos e implicaba un gran consumo de tiempo y dinero. Por consiguiente, para evaluar desde las fases iniciales todas las variables que pueden tener impacto en el proceso y que pueden

provocar una pérdida de la calidad esperada para el producto, es necesario profundizar en las características del producto y en el proceso diseñado desde un inicio y estudiar las variables empleando técnicas eficientes.

Este cambio en la manera de entender la calidad del producto, se resume en la idea de diseñar la calidad desde el desarrollo del producto o Calidad por Diseño (*Quality by Design–QbD–*), en vez de obtener la calidad mediante análisis del producto final, como se había hecho tradicionalmente. Basados en este concepto, para obtener un producto de calidad no solo hay que esperar que cumpla las especificaciones de producto acabado, sino que hay que diseñar la calidad durante todo el camino recorrido para llegar a ese punto, basado en el conocimiento del proceso y del producto. Por lo tanto, los controles de producto final sirven para confirmar la calidad del producto obtenido y no sirven por si solas para evaluar si el proceso es consistente. Bajo este enfoque, se puede establecer que es necesario diseñar y desarrollar formulaciones y procesos de fabricación que aseguren que se van a obtener productos con la calidad prevista.

Para poder desarrollar el concepto de Calidad por Diseño, existen una serie de herramientas y metodologías de trabajo, siendo la más popular el diseño de experimentos (*Design of Experiments – DoE –*). Otras técnicas son las simulaciones de escalado, la evaluación y gestión de riesgos (mediante herramientas como FMEA, PHA, etc) y la Tecnología Analítica de Procesos (*Process Analytical Technology – PAT –*) (6).

A modo de esquema, a continuación se detallan de forma general las etapas y pasos que se pueden seguir (Figura 1) para emplear las herramientas existentes (1):

- Definir el perfil deseado de calidad del producto (*Target Product Profile–TPP–*). En esta etapa se va a establecer la relación entre las actividades que van a realizarse durante la etapa de desarrollo y las características y atributos de calidad deseados en el producto final.
- Diseño del producto y desarrollo identificando los atributos de calidad críticos (*Critical Quality Attributes–CQA´s–*) y sus fuentes de variabilidad.
- Diseño del proceso y desarrollo, identificando los parámetros de proceso críticos (*Critical Process Parameters–CPP´s–*) y sus fuentes de variabilidad.

- Establecer el espacio de diseño (*Design Space–DS–*) del producto. Se entiende por espacio de diseño, la combinación e interacción multidimensional y multiparamétrica de todas las variables de partida y los parámetros de proceso, que han demostrado proporcionar y asegurar la calidad del producto final según ICH Q8 (1). Para definir un espacio de diseño se puede emplear y combinar tanto conocimientos ya existentes (provenientes de experimentos similares previos o revisiones bibliográficas) como los obtenidos de verificaciones experimentales.
- Desarrollo de una estrategia de control que permita obtener de forma consistente y repetitiva el producto con la calidad esperada.
- Reevaluación del diseño con los datos generados en las pruebas experimentales del desarrollo, estableciendo así un sistema de mejora continua.

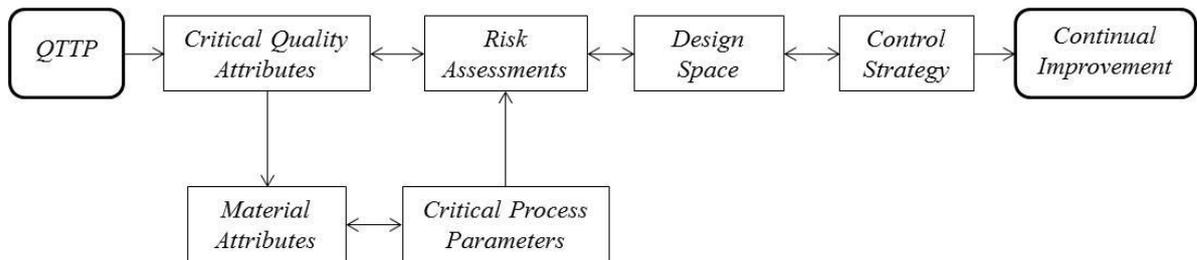


Figura 1 – Etapas a seguir con la aproximación del QbD

Mediante el QbD se pueden identificar las características que son críticas para la calidad, las cuales se trasladan a los atributos de calidad que debería tener el producto final. También permite establecer en qué márgenes pueden variar los parámetros de proceso críticos para obtener de forma repetitiva un producto con las características de calidad esperadas. Por lo tanto, el objetivo es implantar un proceso de fabricación flexible y robusto que permita producir el producto esperado con la calidad adecuada y de forma repetida.

Si bien toda esta metodología está enfocada al estudio y desarrollo de nuevos productos, se puede generar un espacio de diseño para productos ya comercializados de forma retrospectiva según ICH (7). En este caso, el espacio de diseño puede ser definido a partir de la recopilación de los datos históricos de proceso y de producto existentes, que servirán como retroinformación para confirmar el análisis de riesgos previo del proceso.

La *International Conference of Harmonization* (7) ha tenido un papel esencial para conciliar y armonizar los requerimientos de las diferentes regiones reguladoras (Europa, Estados Unidos y Japón). Para implantar estos conceptos de calidad, esta entidad ha desarrollado unas guías para consulta en las que detalla y da herramientas para la implantación de dichos conceptos. Estas guías son:

- ICH Q8 (2009): *Pharmaceutical Development* (1)
- ICH Q9 (2005): *Quality Risk Management* (2)
- ICH Q10 (2008): *Pharmaceutical Quality System* (3)
- ICH Q11(2012): *Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)* (8)

Cabe destacar otra guía que ha contribuido de forma importante en el desarrollo de la nueva filosofía de trabajo acerca de la calidad en la industria farmacéutica. Esta guía ha sido editada en el año 2004 por la *Food and Drug Administration* (FDA) bajo el título de *Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance* (9), y proporciona herramientas y estrategias para la implementación de técnicas e instrumentación adecuada para la adquisición de datos de proceso y lograr así un estado óptimo de control del proceso.

### 3.1.1 ICH Q8: DESARROLLO FARMACÉUTICO

Esta norma (1) describe los contenidos necesarios para completar el apartado correspondiente al desarrollo farmacéutico de un dossier de registro de un medicamento (módulo 3.2.P.2).

Haciendo mención al desarrollo farmacéutico esta guía indica que su principal objetivo es diseñar la calidad del producto y su proceso de fabricación y remarca que la calidad no se puede analizar en el producto final, sino que debe ser incorporada al proceso y producto mediante un diseño adecuado de la misma. Cambios en la formulación y proceso de fabricación durante el desarrollo, así como experiencias recopiladas tras resultados inesperados durante el desarrollo, pueden ser oportunidades para adquirir un conocimiento adicional para crear el espacio de diseño.

En la primera parte se indica la información que se debe aportar sobre el principio activo, excipientes y producto terminado. En el caso del producto terminado entra en detalle en el desarrollo de la fórmula, sobredosificación, propiedades físico-químicas y biológicas, desarrollo del proceso de fabricación, sistema de cierre, características microbiológicas y compatibilidad con diluyentes de reconstitución.

La segunda parte de la guía pretende clarificar algunos conceptos clave nombrados en la primera parte y sobretodo describir los principios del *Quality by Design* (QbD). Remarca que un mayor conocimiento del producto y su proceso de fabricación facilita la evaluación de un dossier de registro por parte de las autoridades competentes y, en este sentido, explica varias aproximaciones o enfoques que pueden ayudar a un mejor entendimiento del producto y del proceso:

- Resumen de las características de calidad que idealmente debe tener el producto final (*Quality Target Product Profile -QTTP-*). El QTTP forma la base del diseño para el desarrollo del producto.
- Identificación de los atributos de calidad críticos (*Critical Quality Attributes -CQAs*). Un CQA es una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe cumplir unos límites definidos que aseguren la calidad deseada del producto. Generalmente van asociados con el principio activo, excipientes, productos intermedios y producto terminado.
- Análisis de riesgos que ayude a identificar las propiedades de los materiales y los parámetros del proceso que potencialmente tienen efecto sobre los atributos de calidad críticos (CQAs) del producto.
- Definición del Espacio de diseño (*Design Space*). Pretende establecer los intervalos en los que pueden moverse los atributos de calidad de los materiales y los parámetros de proceso, dentro de los cuales se puede alcanzar una calidad consistente del producto final. Un análisis de datos históricos puede contribuir a establecer un espacio de diseño y este espacio de diseño puede ser desarrollado en cualquier escala. También indica que se pueden establecer espacios de diseño independientes para una o más etapas de proceso, o bien se puede establecer un único espacio de diseño que englobe varias etapas de proceso (4).

- Definir una estrategia de control (*Control Strategy*) para asegurar que un producto con la calidad requerida se va a fabricar de forma consistente. Durante el desarrollo farmacéutico se genera un mayor conocimiento del producto que puede ayudar a identificar fuentes de variabilidad que impactan en la calidad del producto y, por lo tanto, éstas deben ser identificadas, comprendidas y consecuentemente controladas.
- Gestión del ciclo de vida del producto y mejora continua del proceso. A lo largo del ciclo de vida del producto existen varias oportunidades para mejorar la calidad del mismo.

### 3.1.2 ICH Q9: GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD

El objetivo de este documento (2) es ofrecer una aproximación o estrategia a la gestión de riesgos de calidad. Proporciona una guía con los principios y algunas herramientas que permiten la toma de decisiones basada en la gestión de riesgos de calidad efectivos y que consideran la calidad del principio activo y del producto terminado a lo largo del ciclo de vida del producto. Considera que estas herramientas de gestión de riesgos de calidad pueden ser aplicadas a diferentes aspectos de la industria farmacéutica como, por ejemplo, el desarrollo, la fabricación y la distribución.

Los dos principios primarios de la gestión de riesgos de calidad son los siguientes:

- La evaluación del riesgo de calidad debería estar basado en el conocimiento científico como herramienta para asegurar la protección del paciente.
- El empleo de recursos para la gestión de los riesgos de calidad de un producto debe ser proporcional al nivel de riesgo.

La gestión de riesgos de calidad puede ser definida como un proceso sistemático para la evaluación, el control, la comunicación y la revisión de riesgos de calidad del producto terminado a lo largo de su ciclo de vida (2). Normalmente se constituyen equipos multidisciplinares con expertos de diferentes áreas para coordinar las actividades y asegurar que se establece un proceso de gestión de riesgos de calidad.

Aunque se pueden usar varios modelos de gestión de riesgos de calidad, hay una serie de etapas o pasos comunes que han de cumplir todos los sistemas en la fase inicial del proceso de gestión de riesgos de calidad (Figura 2). Dentro de esas etapas se incluyen (2):

- Definir el problema y/o riesgo en cuestión, incluyendo las conjeturas pertinentes que identifican el potencial riesgo.
- Reunir información de fondo y/o datos acerca del potencial peligro, daño o impacto sobre la salud humana relevante para la valoración del riesgo.
- Identificar un responsable y los recursos necesarios.
- Especificar una línea cronológica de tiempo y los niveles apropiados de tomas de decisiones para el proceso de gestión de riesgos.

Para la implementación de las etapas definidas anteriormente es necesario conocer y desarrollar una serie de conceptos (2):

### **Valoración del riesgo**

Identificación de peligros y análisis y evaluación de los riesgos asociados que están expuestos a dichos peligros. Como un principio para definir claramente los riesgos, son generalmente de ayuda tres preguntas claves de la gestión de riesgos:

¿Qué podría ir mal?

¿Cuál es la probabilidad de que vaya mal?

¿Cuáles son las consecuencias (severidad o gravedad)?

### **Identificación del riesgo**

Uso de la información disponible para identificar los peligros asociados a los riesgos.

### **Análisis del riesgo**

Estimación de los riesgos asociados a los peligros identificados. Se trata del proceso cualitativo o cuantitativo de relacionar la probabilidad de que ocurra y la severidad de los daños.

### **Evaluación del riesgo**

Comparación del riesgo identificado y analizado frente al criterio establecido.

### **Control del riesgo**

Incluye la toma de decisiones para reducir o aceptar los riesgos evaluados. El objetivo del control del riesgo es reducir el riesgo hasta un límite aceptable. Se puede focalizar en las siguientes preguntas:

¿Está el riesgo por encima de un límite aceptable?

¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?

¿Cuál es el balance apropiado entre beneficios, riesgos y recursos?

¿Se han introducido nuevos riesgos como resultado de los riesgos identificados que se están controlando?

### **Reducción del riesgo**

Diseño e implantación de medidas a fin de mitigar la severidad, disminuir la probabilidad y/o aumentar la capacidad de detección de peligros.

### **Aceptación del riesgo**

Es una decisión de aceptar el riesgo cuando hay un riesgo residual que no puede ser eliminado completamente por las prácticas de gestión de riesgos de calidad.

### **Comunicación del riesgo**

Se trata de compartir la información acerca de los riesgos y su gestión con los responsables de tomar decisiones y otras partes interesadas sobre las que tenga impacto o pueda ser relevante.

### **Revisión del riesgo**

Los resultados del proceso de gestión de riesgos se deben revisar teniendo en cuenta los nuevos conocimientos y experiencia adquiridos sobre el proceso.

Algunas de las herramientas más destacadas que pueden ser empleadas para una adecuada gestión de los riesgos para la calidad son las siguientes:

- *Failure Mode Effects Analysis (FMEA).*
- *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA).*
- *Fault Tree Analysis (FTA).*

- *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP).*
- *Hazard Operability Analysis (HAZOP).*
- *Preliminary Hazard Analysis (PHA).*
- *Risk ranking and filtering.*
- *Statistical tools (e.g. DoE).*

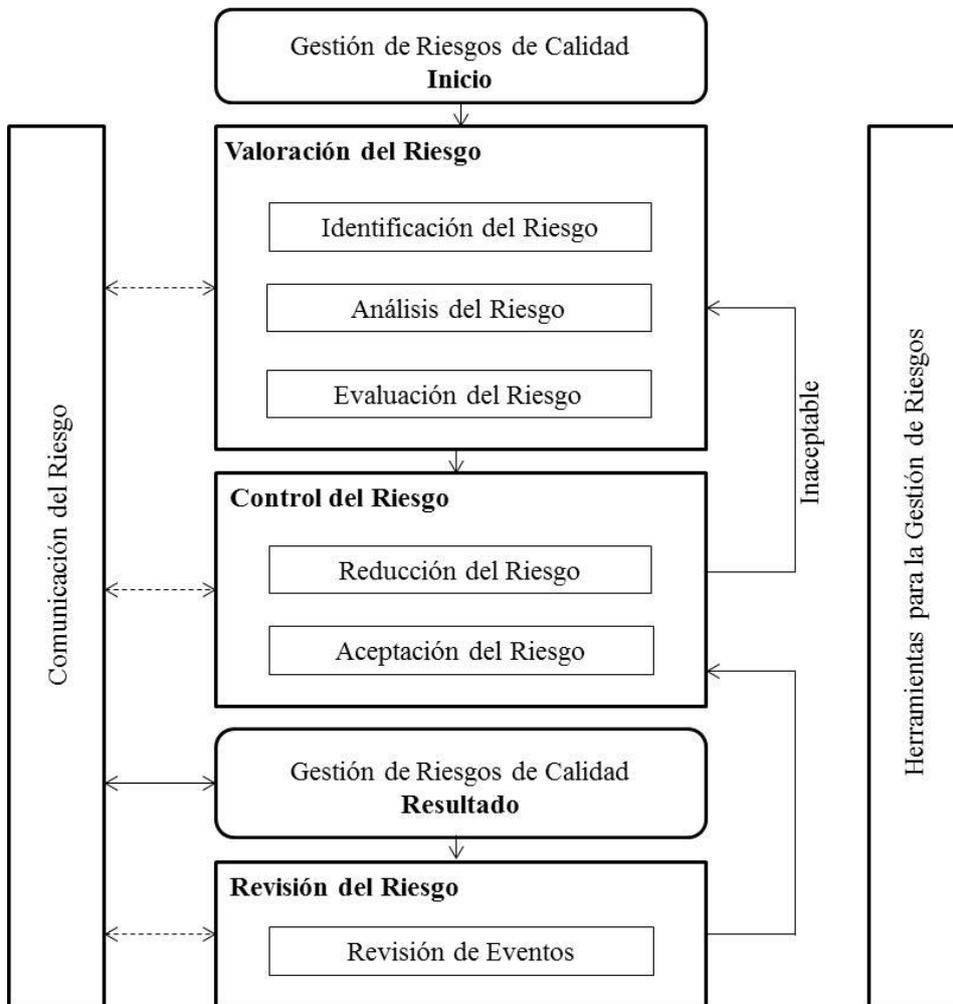


Figura 2 – Etapas de la gestión de prevención de riesgos de calidad (2)

### 3.1.3 ICH Q10: SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO

Esta guía (3) describe un modelo para un sistema de calidad farmacéutico (*Pharmaceutical Quality System*) efectivo para la industria farmacéutica, que puede ser implantado a lo largo del ciclo de vida de un producto (desarrollo farmacéutico, transferencia tecnológica, fabricación comercial y retirada del producto) y que es complementario a los requerimientos de las GMP's. La implantación de este modelo

debería facilitar la innovación y la mejora continua y fortalecer la conexión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.

Las GMP's no hacen referencia explícitamente a todas las etapas del ciclo de vida de un producto, como por ejemplo a la fase de desarrollo. Los elementos del sistema de calidad descritos en la guía ICH Q10 (3) tienen la intención de promover el uso de la aproximación de la gestión de riesgos durante todo el ciclo de vida del producto para facilitar la mejora continua durante este ciclo.

La implantación del modelo de calidad de la ICH Q10 debería alcanzar 3 objetivos principales que complementan o mejoran los requerimientos de las GMP's:

- Alcanzar la comprensión del producto: establecer, implementar y mantener un sistema que permita entregar el producto con los atributos de calidad apropiados.
- Establecer y mantener un estado de control: desarrollar y utilizar sistemas de monitorización y control para asegurar la viabilidad y capacidad de los procesos y la calidad del producto.
- Facilitar la mejora continua: identificar e implantar mejoras de calidad apropiadas en el proceso para obtener, de forma consistente, productos con los requerimientos de calidad definidos.

Es necesario utilizar la gestión del conocimiento del producto y del proceso desde el desarrollo hasta la fase comercial del producto e incluso hasta su retirada de la comercialización.

En este modelo de sistema de calidad farmacéutico se tienen en cuenta una serie de consideraciones, como, por ejemplo, la estructuración del sistema documental para hacerlo fácilmente comprensible, la identificación de las responsabilidades de gestión, las acciones preventivas y correctivas o el uso de indicadores para monitorizar la efectividad del proceso (10).

El sistema de calidad farmacéutico debe estar descrito en un Manual de Calidad, incluyendo la política de calidad, el objetivo del sistema de calidad, identificación del proceso del sistema de calidad y la gestión de responsabilidades.

En este documento también se hace referencia a la Responsabilidad de la Dirección (*Management Responsibility*) en la que el liderazgo es esencial para establecer y mantener el compromiso de la compañía con la calidad. Para lograrlo es necesario (3):

- Compromiso de la dirección, para asegurar que un sistema de calidad eficiente está en funcionamiento para alcanzar los objetivos de calidad, y que las responsabilidades están definidas, comunicadas e informadas en toda la compañía. La dirección debe participar en el diseño, implantación y mantenimiento del sistema de calidad.
- Política de calidad. La dirección debe establecer una política de calidad que describa el compromiso de la compañía en los temas de calidad. Esta política debe ser revisada periódicamente y dada a conocer a todo el personal.
- Planificación de la calidad. La dirección debe asegurar que los objetivos de calidad necesarios para implantar la política de calidad están definidos y comunicados. Se deben establecer, mantener y comunicar regularmente indicadores que midan el progreso de los objetivos de calidad.
- Gestión de los recursos. La dirección debe proporcionar recursos adecuados (humanos, económicos, materiales, instalaciones y equipos) para implantar y mantener el sistema de calidad y mejorar su eficacia de forma continua (11).
- Comunicación interna. La dirección debe asegurar un sistema de comunicación adecuado en la organización.
- Revisión de gestión: La dirección debe responsabilizarse de la revisión del sistema de calidad para asegurar que continúa siendo adecuado y eficaz.
- Gestión de las actividades subcontratadas y de la compra de materiales. Estos procesos deberían incorporar una gestión de riesgos de calidad e incluir evaluaciones previas a la subcontratación, selección de proveedores, definición de responsabilidades y/o procesos de comunicación.
- Gestión del cambio de titularidad. En caso de cambio de propietario del producto a otra compañía, han de definirse las responsabilidades de cada parte y transferir la información necesaria.

Otra sección de este documento es la mejora continua de proceso y de la calidad del producto, en la que se detallan los siguientes aspectos:

- I. Los objetivos de las diferentes etapas a lo largo del ciclo de vida del producto:
  - a. Desarrollo farmacéutico
  - b. Transferencia tecnológica
  - c. Producción comercial
  - d. Retirada del producto.
  
- II. Los elementos del sistema de calidad farmacéutico que pretenden ser potenciados por la ICH Q10 para alcanzar la calidad del producto en el ciclo de vida del producto en base a los objetivos anteriores. Los cuatro elementos son:
  - a. Sistema de monitorización del proceso de producción y de la calidad del producto (*Process Performance and Product Quality Monitoring System*) para asegurar que se mantiene el estado de control. Para ello es necesario establecer la estrategia de control basándose en un análisis de riesgos de calidad; proporcionar herramientas de medida y análisis de los parámetros y atributos identificados en la estrategia de control; analizar los parámetros y atributos identificados en la estrategia; identificar fuentes de variabilidad que tienen impacto en el proceso y en la calidad del producto; tener en cuenta la información sobre la calidad del producto proveniente de fuentes internas y externas; proporcionar conocimientos para el entendimiento del proceso, enriquecer el espacio de diseño y establecer un enfoque innovador en el proceso de validación (12).
  
  - b. Sistema de Acciones Correctivas y Preventivas (*Corrective Action and Preventive Action System -CAPA-*). Las compañías farmacéuticas deberían tener un sistema para implantar las acciones preventivas y correctivas que resulten de la investigación de desviaciones, reclamaciones y auditorías entre otras. Utilizar un enfoque estructurado y sistemático del proceso de investigación para determinar las causas raíz y así implementar un sistema eficaz. El nivel de esfuerzo y de documentación debe ser adecuado con respecto al nivel de riesgo. La

aplicación de la metodología CAPA debe proporcionar mejoras del producto y del proceso.

- c. Sistema de control de cambios (*Change Management System*). El sistema de gestión de cambios debe ser efectivo para evaluar, aprobar e implantar cambios de forma apropiada, asegurando una práctica de mejora continua. Para ello, los cambios propuestos deben ser evaluados mediante un análisis de riesgos para confirmar que se han alcanzado los objetivos de los mismos y que no ha producido un impacto perjudicial sobre la calidad del producto.
  
- d. Revisión de la gestión del proceso de producción y de la calidad del producto (*Management Review of Process Performance and Product Quality*). Según el tamaño y la complejidad de la compañía, la revisión puede realizarse a varios niveles y debe incluir un proceso efectivo de comunicación para escalar adecuadamente los problemas de calidad a los altos niveles de dirección para su revisión. Esta revisión debería incluir entre otros: resultados de inspecciones, auditorías, reclamaciones y retiradas, conclusiones de los sistemas de monitorización de proceso y atributos de calidad o efectividad de los cambios introducidos.

La ICH Q10 también incluye en su documento una sección sobre la promoción de la mejora continua del sistema de calidad, que describe las actividades que se deberían llevar a cabo para mejorar de forma continua el sistema de calidad farmacéutico. Las actividades a tener en cuenta son las siguientes:

- Revisión del sistema de calidad. Esta revisión se debería llevar a cabo de forma periódica y debería incluir:
  - Una medición de los alcances de los objetivos del sistema de calidad.
  - Una evaluación de los indicadores que se pueden utilizar para monitorizar la efectividad del sistema de calidad farmacéutico.

- Monitorización de los factores internos y externos que tienen impacto sobre el sistema de calidad farmacéutico.
- Resultados de la revisión del sistema de calidad farmacéutico y la monitorización de factores internos o externos que impactan sobre la calidad del producto.

### **3.2 RECUBRIMIENTO PELICULAR**

En la industria farmacéutica el recubrimiento de comprimidos mediante cobertura pelicular es el proceso a través del cual una delgada, pero uniforme, membrana de polímero es aplicada a la superficie de una forma farmacéutica. El espesor de la membrana suele ser inferior a 100 micras (13-15).

La técnica consiste en recubrir un material de soporte (denominado núcleo) con agentes filmógenos. Durante el secado de los agentes filmógenos, se va formando una fina película alrededor del núcleo. El líquido de pulverización se pulveriza sobre los núcleos en movimiento.

Siendo los comprimidos la forma farmacéutica más habitual entre las formas sólidas, actualmente en la mayoría de ocasiones los comprimidos se recubren teniendo en cuenta principalmente alguna de las finalidades siguientes (16-19):

- Con fines estéticos.
- Para enmascarar propiedades organolépticas desagradables.
- Para facilitar la deglución del comprimido al presentar una superficie más suave y deslizante.
- Reducir al mínimo las interacciones que podrían existir con el ambiente mediante una protección física y química de los componentes de la formulación y mejorar con ello la estabilidad.
- Optimizar el color y el brillo del recubrimiento para facilitar su atractivo de venta o reforzar la identificación de una marca comercial.
- Mejorar la identificación del producto en todas las etapas de manufactura hasta el paciente.

- Mejorar la integridad mecánica del producto.
- Prevenir incompatibilidades de principios activos, incorporando por separado principios activos no compatibles entre sí.
- Facilitar la manipulación en líneas de envasado, ya que el revestimiento reduce al mínimo la contaminación cruzada.
- Controlar la liberación del principio activo de la forma farmacéutica mediante las *formas de liberación modificada*. Dentro de este apartado se incluyen las *formas farmacéuticas de liberación prolongada* (que presentan una velocidad de cesión del fármaco menor que las convencionales para lograr concentraciones plasmáticas sostenidas), las de liberación retardada (diseñadas para retrasar la cesión del fármaco hasta que se encuentre en un ambiente adecuado, como por ejemplo los comprimidos con cubierta gastroresistente), y las de liberación pulsátil (diseñadas para proporcionar una liberación secuencial del fármaco por procedimientos como el recubrimiento en diferentes capas que incluyen el principio activo).

Sin embargo, el recubrimiento pelicular presenta muchas más ventajas respecto al grageado convencional, principalmente las siguientes:

- Proteger el núcleo contra la humedad, el oxígeno y la volatilidad de algún componente.
- Modular el perfil de liberación del principio activo en el tracto digestivo, gracias a tener una gama de polímeros con distintas solubilidades en relación al pH del sistema gastrointestinal, y en función de los objetivos de la formulación.
- Resistencia mecánica excelente y ligera elasticidad.
- Rapidez de secado, sobre todo si se trata de disolventes orgánicos más volátiles que el agua, lo que conlleva a reducir el proceso de recubrimiento en pocas horas.
- Posibilidad de trabajar con disolventes orgánicos y acuosos con un tiempo de recubrimiento competitivo (20).
- Aumento de volumen y peso muy pequeño, permitiendo trabajar con comprimidos más grandes que en la técnica de grageado.
- Supresión de operaciones manuales, por la facilidad de automatización de la técnica (21).

- Disminución del coste, debido a la mayor rapidez de la técnica.

Durante muchos años el componente de los recubrimientos peliculares era un solvente volátil, como por ejemplo el alcohol. Aunque los recubrimientos con solventes orgánicos funcionaban correctamente en muchos aspectos, presentaban problemas en manipulación, seguridad de la instalación y equipo, seguridad del operario y olor a solvente de los comprimidos finales. Debido a estos problemas, los recubrimientos acuosos han reemplazado en gran mayoría a los orgánicos y el proceso de recubrimiento en general ha acontecido más desafiante debido a la aparición de problemas potenciales asociados, como por ejemplo:

- En la mayoría de casos los tiempos de proceso se ven incrementados.
- El potencial impacto negativo en la estabilidad del producto en el caso que el agua no sea eliminada por completo durante el proceso.
- Las condiciones de proceso pueden afectar la disolución de los comprimidos.

Un proceso exitoso depende del control de una serie de variables con un margen de tolerancia pequeño o nulo.

### 3.2.1 MATERIALES EMPLEADOS EN COBERTURA PELICULAR

Los materiales empleados en el recubrimiento pelicular son (22):

- Polímero.
- Disolvente, en el cuál hay que disolver o dispersar todos los componentes de recubrimiento.
- Plastificantes.
- Colorantes (si procede).
- Principio activo, que eventualmente puede depositarse junto con las capas de cobertura, por lo que estará depositado fuera del núcleo.

#### 3.2.1.1 POLÍMEROS FORMADORES DE PELÍCULAS

Los polímeros deben ser inertes física y químicamente, fáciles de aplicar y solubles en los disolventes más comunes. Deben ser preferentemente inodoros e incoloros y con

capacidad filmógena, es decir, que formen una película continua, uniforme y con alta resistencia mecánica. Además, también deben ser estables a la luz, aire, calor y que no interaccionen con el principio activo que se va a recubrir, así como tener buena estabilidad en el tiempo. También deben tener una baja viscosidad para poder atomizarse adecuadamente (22).

Para poder formar un *film* o película, el polímero de la cadena debe ser móvil. La formación de un *film* a partir de una solución se debe a la evaporación del disolvente, de manera que las cadenas del polímero se mueven y se acercan más entre sí hasta que entran en contacto y se forma el *film*. La temperatura a la cual se forma el *film* es la temperatura mínima de formación del *film* (*Minimum Film-Forming Temperature, MFFT*) y puede estar influida por la adición de plastificantes. Como regla general, la temperatura del producto debe estar al menos entre 10 °C y 20 °C por encima de la MFFT y en la práctica significa que a menudo la MFFT tiene que reducirse por adición de plastificantes para conseguir un margen de temperaturas de trabajo asumible (22).

La temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) es la temperatura a la cual el polímero aumenta su densidad, dureza y rigidez y su porcentaje de elongación disminuye de forma drástica (22). Se entiende que es un punto intermedio de temperatura entre el estado fundido y el estado rígido del polímero. Por encima de la  $T_g$  los enlaces secundarios de las moléculas son mucho más débiles que el movimiento térmico, por ello el polímero adquiere cierta elasticidad y capacidad de deformación plástica sin fractura.

Los polímeros se pueden clasificar en polímeros gastrosolubles, polímeros gastrorresistentes y polímeros insolubles. Principalmente tienen las siguientes propiedades (22):

- Forman películas fuertes y flexibles.
- Se adhieren fuertemente a la superficie de los comprimidos.
- Son de fácil manipulación durante el proceso de pulverización.

### **Polímeros gastrosolubles**

Son polímeros usados en formulaciones de liberación inmediata y generalmente son solubles en agua, permitiendo una liberación rápida de principio activo de la forma farmacéutica (Tabla 1).

Tabla 1 - Ejemplos de polímeros gastrosolubles utilizados en formulaciones de liberación inmediata (22, 23).

<b>Tipo de polímero</b>	<b>Ejemplo</b>
Celulósicos	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)
	Hidroxipropilcelulosa (HPC)
	Hidroxietilcelulosa
Vinílicos	Polivinilpirrolidona (PVP)
	Polivinil alcohol
	Copolímero de polivinilpirrolidona y polivinil acetato
	Copolímero de polivinil alcohol y polietilenglicol
Glicoles	Polietilenglicol
Acrílicos	Copolímero de amino alquil metacrilato
Otros carbohidratos	Maltodextrinas
	Polidextrosa

### **Polímeros gastrorresistentes**

Estos polímeros se utilizan en formulaciones entéricas y mantienen la estabilidad del principio activo cuando se expone a las condiciones ácidas gástricas, debido a que el recubrimiento no pierde su integridad física mientras se encuentra en medio ácido (Tabla 2).

Tabla 2 - Ejemplos de polímeros gastrorresistentes utilizados en formulaciones entéricas para liberación retardada (22).

Polímero
Acetofталato de celulosa
Fталatos de hidroxipropilmetilcelulosa
Acetosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa
Acetofталato de polivinilo
Hidrogenofталato de celulosa
Derivados del ácido algínico

### **Polímeros insolubles**

Son polímeros completamente insolubles en agua y permiten la liberación del principio activo por difusión a través de una membrana de polímero intacta (Tabla 3).

Tabla 3 - Ejemplos de polímeros insolubles utilizados en formulaciones de liberación sostenida (22).

Polímero
Etilcelulosa
Cera de carnauba
Alcohol cetílico
Alcohol cetoestearílico
Copolímeros acrílicos

#### 3.2.1.2 DISOLVENTES

Los disolventes deben tener capacidad para formar una solución o suspensión con el polímero, para que la película tenga una mayor cohesión y propiedades mecánicas. El principal disolvente utilizado es el agua, aunque todavía existen polímeros insolubles en agua que precisan disolventes orgánicos, principalmente etanol, acetona o cloruro de metileno.

### 3.2.1.3 PLASTIFICANTES

Los plastificantes se utilizan principalmente para incrementar la flexibilidad y resistencia de la película, ya que sin ellos la película tendería a romperse. El plastificante reduce la temperatura de transición cristalina o vítrea (Tg) del polímero y permite a la película permanecer flexible a temperatura ambiente (24). Si se añade un exceso de plastificante, entonces la película será demasiado viscosa y se puede producir aglomeración durante el almacenamiento. Los plastificantes pueden ser tanto solubles como insolubles en agua, pero todos deben ser miscibles e interaccionar con el polímero (Tabla 4).

Tabla 4 - Ejemplos de plastificantes (13).

Tipo de plastificante	Ejemplo
Solubles en agua	Propilenglicol (PG)
	Glicerina
	Polietilenglicoles (PEG)
	Triacetato de glicerina (Triacetina)
	Trietilcitrate (TEC)
Insolubles en agua	Tributilcitrate (TBC)
	Monoglicérido acetilado (AMG)
	Aceite de ricino
	Sebacato de dibutilo (DBS)
	Acetil trietil citrato (ATEC)
	Acetil tributil citrato (ATBC)

### 3.2.1.4 COLORANTES

Los colorantes tienen básicamente una función estética ayudando a mejorar el aspecto y la identificación del producto. Pueden ser pigmentos inorgánicos, como dióxido de titanio y óxidos de hierro, o colorantes naturales, como la riboflavina o el beta-caroteno.

Actualmente existen casas comerciales que venden el producto listo para usar (*Ready to use*), conteniendo todos los ingredientes necesarios para formar la película. Las

empresas más conocidas son Evonik, que comercializa la gama de polímeros Eudragit<sup>®</sup>, y Colorcon, que comercializa la gama de polímeros Opadry<sup>®</sup>.

### 3.2.2 FUNDAMENTOS DE LA COBERTURA PELICULAR

La aplicación de una cobertura pelicular sobre un sólido es un procedimiento complejo, ya que debe formarse una cubierta en la superficie después de muchas fases que tienen lugar en la misma zona, aunque todas las fases tienen lugar casi simultáneamente (ver Figura 3).

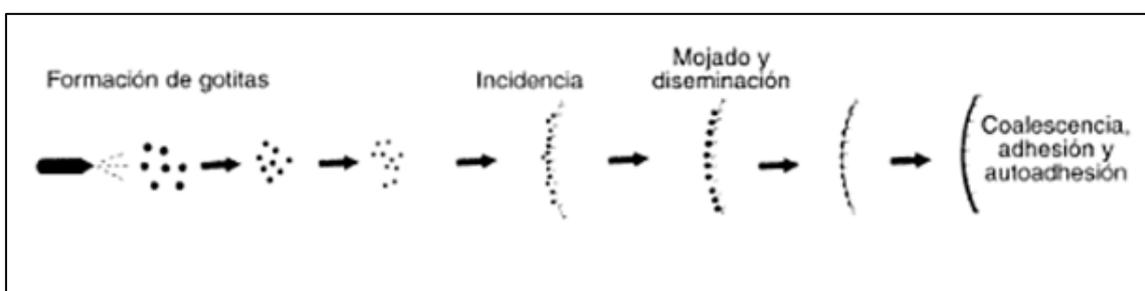


Figura 3 – Formación de la película (22).

Es muy importante la posición o colocación de los sistemas de pulverización para minimizar la distancia entre gotas durante el trayecto de la dispersión de recubrimiento desde las pistolas a la superficie del núcleo. La distancia entre las gotas en el paso por la zona de evaporación antes de chocar contra el núcleo (25) también afecta a la viscosidad de las mismas y un aumento de la viscosidad disminuye la diseminación y la coalescencia. Como norma general, durante el proceso de recubrimiento no se aconseja trabajar a una presión de aire de atomización demasiado alta o a elevadas temperaturas, ya que pueden causar la incompleta formación de la película (22).

Después del proceso de recubrimiento se produce el fenómeno de curado (proceso de secado de los comprimidos recubiertos), que es la progresiva formación de la película en dispersiones acuosas debido a la coalescencia de las micelas poliméricas. La duración del curado está influenciada por el contenido de plastificante, temperatura y humedad relativa del entorno (26). La humedad relativa del proceso, temperatura y tiempo del proceso tienen que ser evaluados y optimizados considerando el producto específico, el equipo utilizado y las condiciones ambientales. El curado es un proceso

delicado, ya que es complicado encontrar las condiciones específicas de cada formulación.

El proceso de curado se puede llevar a cabo mediante un secado convencional en bandejas o bien por un secado en el equipo de recubrimiento.

### 3.2.3 TECNOLOGÍA DE RECUBRIMIENTO PELICULAR

#### 3.2.3.1 PAILAS CONVENCIONALES

Las pailas clásicas son recipientes de forma esférica, que están abiertas en su superficie y con un eje inclinado aproximadamente 45°. Actualmente estas pailas tradicionales han sido abandonadas y se usan casi de forma exclusiva para elaborar grageas. En una paila clásica el mezclado de los núcleos se lleva a cabo debido al ángulo de inclinación del bombo junto con la rotación del mismo. Por consiguiente, la capacidad de mezclado es muy pobre con la aparición de muchas zonas muertas en las que los comprimidos no se mueven (27).

Este tipo de paila tradicional tiene una pobre capacidad de secado (28), ya que el aire de secado solo incide sobre la superficie de los núcleos y no pasa a través del lecho de comprimidos, especialmente en el caso de solventes pobremente volátiles, como el agua. En general los procesos son muy largos y puede aparecer sobre-humectación del producto si el proceso no está optimizado.

Debido al sistema de aire de secado y la extracción de aire, se pueden generar turbulencias de aire dentro del bombo disminuyendo la eficiencia del proceso de secado durante el recubrimiento (29). Este pobre balance entre el aire de entrada y el aire de extracción puede generar acumulación de polvo y solventes en el interior del bombo, con los correspondientes problemas de calidad para los comprimidos (ver Figura 4).

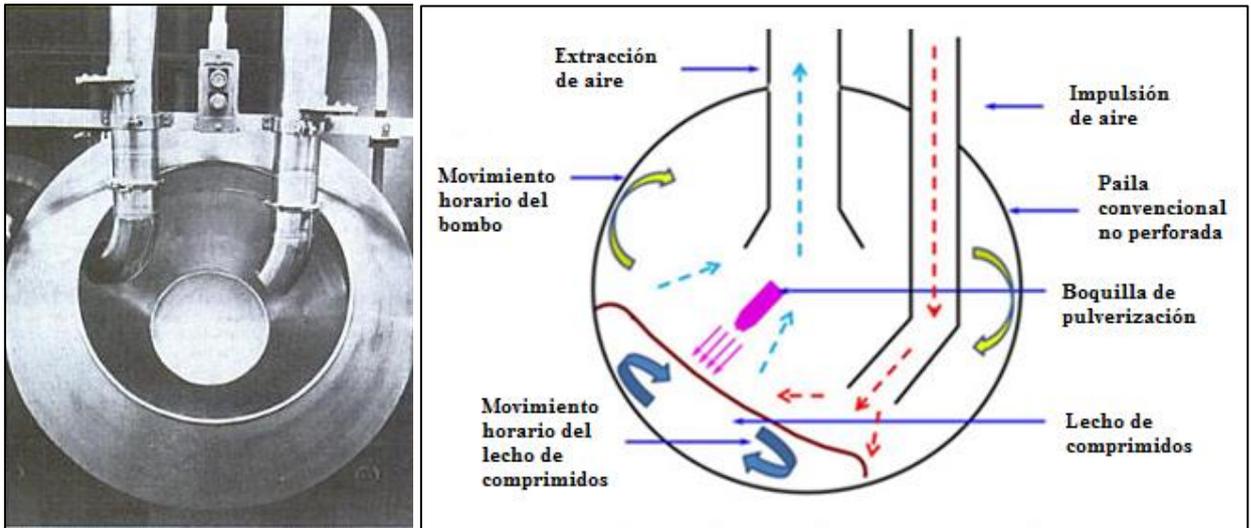


Figura 4 – Paila convencional para grageado (27).

### 3.2.3.2 PAILAS CON MAYOR EFICIENCIA DE SECADO

Se desarrollaron varios sistemas con el fin de mejorar las características de recubrimiento, aunque se diseñaron inicialmente para el grageado. Las modificaciones iniciales realizadas sobre las pailas convencionales fueron un intento de utilizarlas para el recubrimiento pelicular, y fueron un éxito en los procesos de recubrimiento con disolventes orgánicos, pero no presentaban ventajas cuando se aplicaban a películas acuosas.

Existe un tipo de paila convencional modificada de GS Pellegrini (ver Figura 5) en la que el aire de secado se introduce por un conducto en la pared posterior del bombo. Este aire desciende hacia el lecho de núcleos por acción del flujo de aire de extracción, que está situado dentro del lecho de comprimidos y cerca de la zona de pulverización, permitiendo así la eliminación del polvo y de los solventes generados durante el proceso.

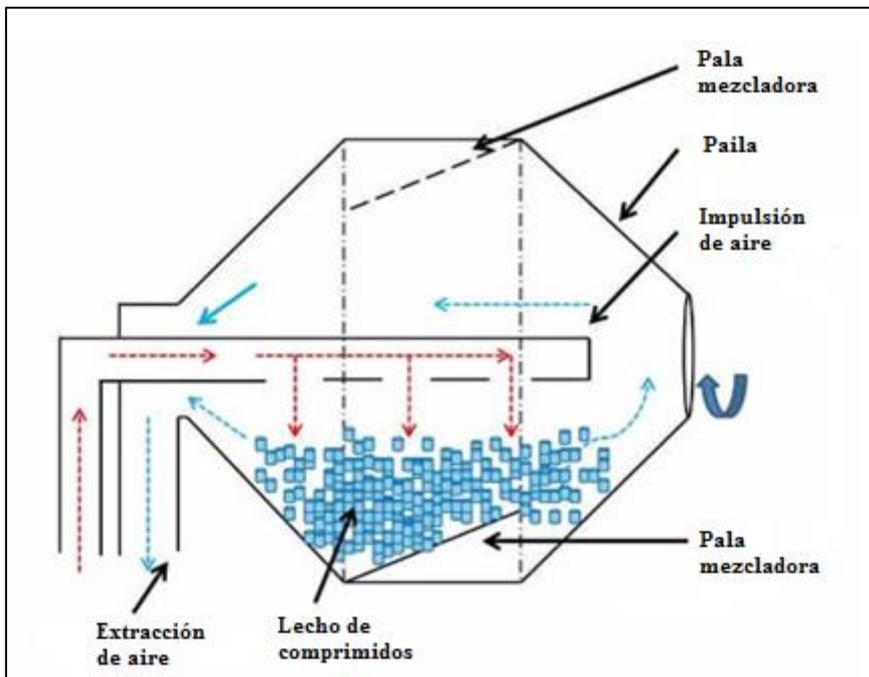


Figura 5 – Paila Pellegrini para recubrimiento (16).

### 3.2.3.3 PAILAS MODERNAS

Las pailas más modernas tienen el fondo perforado para eliminar el polvo sobrante y los disolventes mediante extracción por un sistema de vacío que aspira por debajo del lecho de comprimidos. La impulsión de aire de secado sobre los núcleos puede estar situada en la parte superior de la paila o debajo del lecho de comprimidos, dependiendo del tipo de equipo. Estas pailas pueden ser parcialmente perforadas o bien totalmente perforadas, siendo estas últimas las más utilizadas actualmente en la industria farmacéutica (ver Figura 6).

Mediante estas pailas se optimiza el mezclado de los núcleos por acción de la rotación y por el diseño de las palas mezcladoras (30). También se obtienen secados muy eficientes y cortos tiempos de proceso, ya que el aire de secado fluye en una sola dirección hacia el lecho de comprimidos y directo hacia el conducto de extracción de aire. También se optimiza la eliminación de polvo y de solventes gracias al flujo de aire unidireccional y al bombo perforado. Para alcanzar un proceso óptimo es importante que la superficie de extracción ocupe totalmente la superficie que ocupa el lecho de comprimidos (29).

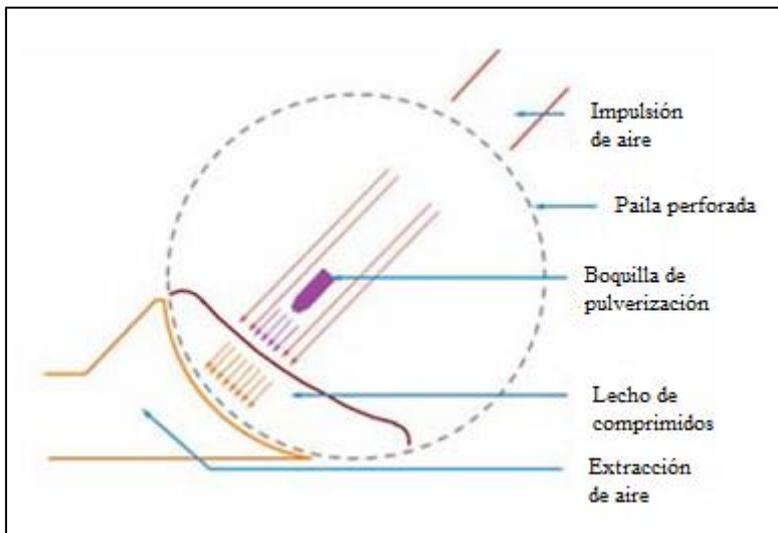


Figura 6 – Paila perforada para recubrimiento (16).

### 3.2.4 PRINCIPALES PARÁMETROS DE PROCESO EN EL RECUBRIMIENTO

Aunque es importante tener una formulación adecuada para recubrir y obtener un producto de una calidad determinada, los parámetros de proceso tienen un papel muy importante para optimizar la calidad del recubrimiento y alcanzar un proceso robusto. Estos parámetros se han clasificado teniendo en cuenta si están relacionados con la unidad de pulverización, con el movimiento de los comprimidos o bien con el proceso de recubrimiento.

#### **Relacionados con la unidad de pulverización (31)**

- Número de boquillas de pulverización.  
Dependiendo del equipo usado este número puede variar, aunque, como aproximación general, cuanto mayor es el número de boquillas de pulverización, más homogéneo es el resultado del recubrimiento (31).
- Presión de atomización.  
Esta presión es la responsable de convertir la dispersión de recubrimiento en pequeñas gotas de pulverización y determinar el tamaño de estas gotas, siendo menor el tamaño de gota al aumentar la presión de pulverización (32, 33).

- Ángulo de pulverización o *pattern spray*.

El ángulo de pulverización se ajusta mediante una corriente de aire comprimido que permite estrechar o ensanchar el ángulo de pulverización cambiando la presión del aire, siendo menor el ángulo al aumentar la presión del aire y viceversa. Es importante ajustar bien este parámetro, comprobándolo antes de empezar el proceso, para evitar zonas que no estén expuestas a la pulverización.

Como se puede observar en la Figura 7 (34), con una posición correcta de las boquillas de pulverización se alcanza un recubrimiento de todos los comprimidos de una forma homogénea. Cuando las boquillas están demasiado lejos los abanicos de pulverización de las diferentes pistolas se solapan y provocan un recubrimiento heterogéneo entre comprimidos (35), habiendo comprimidos con más película de recubrimiento que otros, con el consiguiente riesgo de comprimidos pegados entre sí por sobremojado. Cuando las boquillas están demasiado cerca también hay heterogeneidad del recubrimiento, ya que hay comprimidos que no reciben dispersión de pulverización y otros la reciben en exceso, por lo que también existe riesgo de comprimidos pegados entre sí por sobremojado.

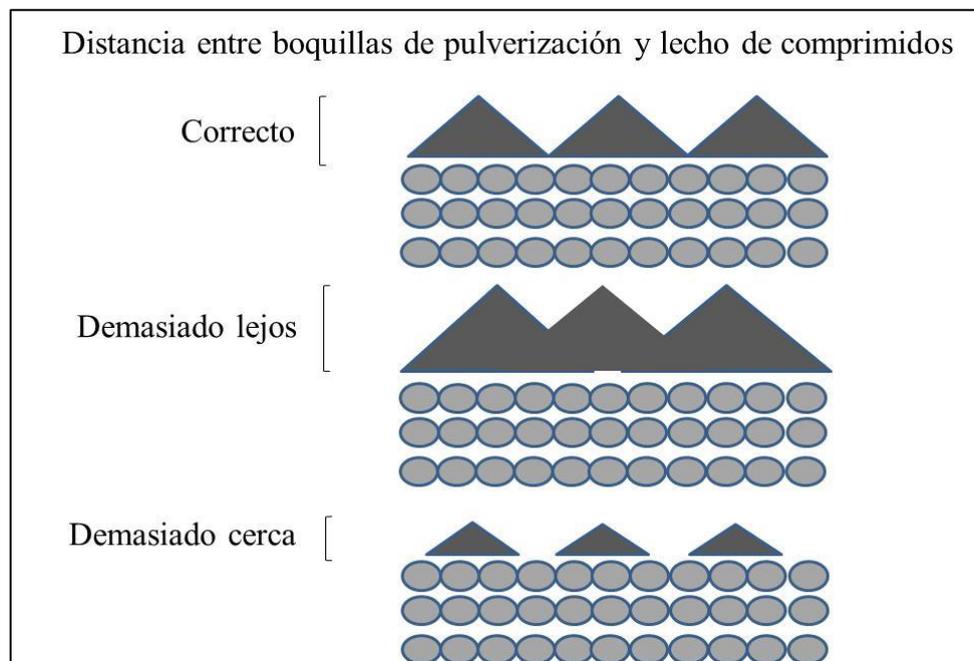


Figura 7 – Esquema sobre la correcta posición de las boquillas en función del ángulo de pulverización (22).

- Caudal de pulverización

El caudal se ajusta mediante una bomba peristáltica que impulsa la dispersión y se mide mediante un caudalímetro instalado después de la bomba (31).

### **Relacionados con el movimiento de los comprimidos (31)**

- Velocidad de bombo.

Para optimizar la calidad del recubrimiento, los núcleos deben mezclarse de manera que cada uno tenga la misma probabilidad de estar en la zona de pulverización el mismo tiempo. Es esencial que el producto se mezcle de manera uniforme (36).

- Tamaño y forma de los comprimidos.

Aunque no son propiamente un parámetro, el tamaño y la forma de los comprimidos tienen gran influencia en el proceso de recubrimiento y en la calidad final de los comprimidos. Muchos comprimidos debido a su tamaño, forma e inscripción en las caras son muy difíciles de recubrir y el proceso de recubrimiento acontece un reto para lograr una calidad final adecuada (37).

- Tipo de palas mezcladoras en el bombo.

En algunos equipos existen varios tipos de palas mezcladoras que se pueden intercambiar dependiendo de las necesidades y particularidades del producto en cuestión. En algunos casos interesa usar unas palas que mejoren el movimiento de los núcleos dentro del bombo y poder así mejorar alguno de los defectos de recubrimiento (30). En el caso de los equipos de recubrimiento Bohle BFC, disponen de unas palas mezcladoras en espiral que no pueden ser intercambiadas por otras de geometría diferente, ya que están diseñadas en base a la tecnología de proceso de estos equipos.

- Carga de comprimidos o tamaño de lote.

Es importante ajustar bien la carga de comprimidos en el bombo, por lo que el tamaño de lote del producto deberá ser óptimo para los equipos que se vayan a usar. Este parámetro condiciona mucho el movimiento de los comprimidos dentro del bombo y puede ser la causa de algunos defectos en caso que la carga no sea óptima. Siempre que el volumen de bombo ocupado esté dentro del

margen recomendado por el proveedor del equipo, se podrán ajustar los parámetros de proceso para que sean adecuados para dicho volumen.

- **Inclinación del ángulo de rotación del bombo (si procede por tipo de equipo).**  
En los equipos de recubrimiento Bohle BFC el eje de rotación del bombo se puede inclinar durante el proceso de recubrimiento para conseguir un movimiento óptimo de los núcleos. También es una función muy útil para la descarga de los comprimidos recubiertos al final del proceso.

### **Relacionados con el proceso de recubrimiento (31)**

- **Caudal del aire de entrada.**  
Debería usarse un caudal de aire lo más alto posible sin crear turbulencias o pérdidas de aire (31).
- **Humedad del aire de entrada.**  
En el caso de emplear un aire de proceso acondicionado, las variaciones de humedad son menores, pero con aire no acondicionado, estas variaciones son grandes y pueden causar problemas de recubrimiento. En el caso de usar aire no acondicionado, debe seleccionarse una velocidad de pulverización adecuada de manera que si se produce la mayor condición de humedad, la película se seque a una velocidad que no dé lugar a sobremojado o problemas de estabilidad.
- **Caudal de pulverización.**  
La selección de la velocidad de pulverización depende de varios factores como la viscosidad de la dispersión, el ángulo de pulverización o el movimiento del producto (38). Estos factores condicionaran la capacidad de las boquillas de producir una distribución de gota uniforme en función del caudal de pulverización seleccionado.
- **Distancia boquilla-lecho de comprimidos.**  
Esta distancia viene determinada por el ángulo de la zona de pulverización.

- Temperatura del proceso.

Las primeras fases del proceso pueden controlarse por la temperatura de entrada y de salida del producto. Durante el proceso es más común el control por la temperatura de entrada, ya que el control basado en la temperatura del aire de salida o en la del producto son menores debido al efecto de calor del lecho de núcleos. La temperatura de entrada requerida para conseguir la temperatura de salida deseada podría estar influenciada por la velocidad de pulverización, el porcentaje de sólidos en la suspensión de recubrimiento, la pérdida de calor a través de la paila y las características del aire de secado (31, 39).

### 3.2.5 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO

El recubrimiento de comprimidos es un proceso ampliamente utilizado en la industria farmacéutica, pero sigue siendo un proceso poco robusto en la mayoría de casos y difícilmente escalable, ya que, pequeños cambios en algún parámetro puede conllevar a resultados muy diferentes. Por lo tanto, establecer un espacio de diseño para la fase de recubrimiento podría ser importante para asegurar resultados siempre reproducibles y de una calidad determinada, asegurando que el aspecto y las características biofarmacéuticas de los comprimidos como la disgregación y disolución no se vean afectadas y, por consiguiente, influya en su actividad terapéutica. En un proceso de recubrimiento mediante bombo perforado, los parámetros de proceso se pueden dividir en dos grupos: parámetros relacionados con el bombo y los comprimidos y parámetros relacionados con la pulverización Pandey y al. (40).

Los parámetros más importantes relacionados con el bombo y con los comprimidos son:

- Diámetro y profundidad del bombo
- Velocidad del bombo
- Carga de comprimidos en el bombo
- Forma, tamaño y peso de los comprimidos
- Diseño de las palas mezcladoras
- Número de boquillas de pulverización
- Perforación del bombo
- Propiedades mecánicas de los comprimidos (e.g. dureza, friabilidad)

Los parámetros más importantes relacionados con la pulverización son:

- Caudal de pulverización
- Caudal de aire de entrada
- Temperatura de los aires de entrada y salida
- Humedad de los aires de entrada y salida
- Presión del aire de atomización
- Propiedades de la dispersión
- Distancia entre las boquillas de pulverización y el lecho de comprimidos
- Tiempo de recubrimiento

Una vez se han ajustado los parámetros de proceso, la temperatura de aire de salida es el parámetro que mejor se puede monitorizar durante el recubrimiento y se considera que es representativo de las condiciones del lecho de comprimidos. No obstante, según la fórmula y equipo, estos parámetros varían en cuanto a su criticidad. Los siguientes estudios dan conclusiones diferentes.

Pandey y Bindra (41) observaron que diferentes condiciones termodinámicas del lecho de comprimidos manteniendo igual la temperatura del aire de salida puede provocar una calidad diferente de producto final. Se observó que la humedad relativa del lecho de comprimidos es una medida más sensible en los cambios de condiciones de proceso que la temperatura de salida y puede proporcionar una imagen clara de las condiciones ambientales que sufren los comprimidos dentro del bombo durante el proceso.

Respecto al aspecto de los comprimidos recubiertos, la uniformidad de la película de recubrimiento es un atributo de calidad importante (42) y hay que considerar dos tipos de uniformidad de recubrimiento según Tobiska y Kleinebudde (39, 43). La uniformidad inter-comprimido describe el nivel de uniformidad entre diferentes comprimidos mientras que la uniformidad intra-comprimido describe la uniformidad entre diferentes partes del mismo comprimido. En general la uniformidad inter-comprimido depende de la dinámica de mezclado y la distribución de los comprimidos en la zona de pulverización, mientras que la uniformidad intra-comprimido depende de la orientación de los comprimidos en dicha zona, siendo peor la uniformidad de recubrimiento si los comprimidos adquieren una orientación preferida. Ketterhagen (44) confirma que en general la uniformidad intra-comprimido está fuertemente influenciada

por el tamaño y/o forma de los comprimidos, que no afecta a la mezcla de comprimidos en el bombo, por lo que no impacta en la uniformidad inter-comprimido. Sin embargo, parámetros de proceso como la velocidad de bombo, carga de comprimidos en el bombo y tamaño y geometría del bombo, así como otras características como las palas de mezclado del bombo, tienen poca influencia en la uniformidad intra-comprimido y afectan más a la uniformidad inter-comprimido.

Varios autores han estudiado la uniformidad de recubrimiento inter-comprimido seleccionando los parámetros críticos de proceso mediante diseño de experimentos (DoE) (45). Porter y al. (48) comprobaron que un aumento en la velocidad de bombo y en el número de pistolas de pulverización reducía la variación en el recubrimiento, es decir, la velocidad del bombo es el parámetro que influencia más en la uniformidad del recubrimiento. A este parámetro le siguen por orden de influencia el caudal de pulverización, la temperatura del aire de entrada y el número de pistolas de pulverización. Según Rege y al. (49), la presión de atomización es el parámetro que más influye en la uniformidad del recubrimiento, seguido de la velocidad de bombo y la duración del proceso de recubrimiento, ya que el recubrimiento era más uniforme a bajas presiones de pulverización, elevada velocidad de bombo y procesos más largos. Por lo tanto, elevadas presiones de atomización genera un *spray pattern* o abanico de pulverización elíptico y no uniforme y una variabilidad inter-comprimido elevada (50). Otros autores confirman en sus estudios que se obtiene una mejora en la uniformidad de recubrimiento inter-comprimido mediante velocidades de bombo elevadas y baja carga de comprimidos en el bombo, observando que incrementando el caudal de pulverización a bajas velocidades de bombo empeora el mezclado de comprimidos incrementando la variabilidad inter-comprimido (Rege y al., 49; Tobiska y Kleinebudde, 39, 43, 51). Según Patel y al. (52) los parámetros de proceso más críticos son el caudal de pulverización, la temperatura de aire de entrada y la velocidad de bombo. Just y al. (53) confirman, en sus estudios a escala de laboratorio y tamaño piloto, que un caudal de pulverización bajo y una velocidad de bombo elevada mejoran de forma significativa la uniformidad del recubrimiento. El número de pistolas de recubrimiento se identificó como el parámetro con más influencia sobre la uniformidad del recubrimiento.

Wilson y Crossman (54) concluyeron que la forma del comprimido influye directamente sobre la uniformidad intra-comprimido en bombos de recubrimiento horizontales,

siendo la variabilidad menor en comprimidos redondos y mayor en comprimidos ovalados. También observaron que la variabilidad disminuye con velocidades de bombo elevadas. Además sugirieron que la variabilidad intra-comprimido resulta de la orientación preferida de los comprimidos a su paso por la zona de pulverización. Comprimidos más planos tienden a orientarse con la cara plana expuesta a la pulverización, aunque este efecto tiende a minimizarse al aumentar la velocidad del bombo. También concluyeron que los comprimidos cercanos a formas esféricas tienen predisposición a presentar menos variabilidad en el espesor de la película de recubrimiento. Freireich y Wassgren (46) confirmaron experimentalmente que rotaciones preferidas, que pueden ocurrir incluso en formas esféricas, deberían evitarse mediante la incorporación de accesorios como palas mezcladoras que reorientan los comprimidos en la zona de pulverización. Por lo tanto, es la geometría de los comprimidos la que condiciona el grado de orientación preferida de los comprimidos.

El tiempo de residencia es el tiempo que permanece un comprimido en la zona de pulverización cada vez que este pasa por dicha zona (Kalbag y Wassgren, 55). Este tiempo está estrechamente relacionado con la calidad del recubrimiento, ya que la cantidad de recubrimiento aplicada sobre la superficie del comprimido cada vez que pasa por la zona de pulverización es proporcional al tiempo de residencia (Kalbag y al., 56). También concluyen que alargar los procesos de recubrimiento durante más tiempo reduce la variabilidad del recubrimiento.

### **3.3 DEFECTOS DE RECUBRIMIENTO**

Durante el proceso pueden aparecer diferentes problemas de recubrimiento que afectan a la calidad del producto. Estos problemas frecuentemente presentan más de una causa y la solución puede ser complicada. Algunos problemas se pueden solventar mediante cambios a nivel de proceso, pero en ocasiones la solución reside en un cambio en la formulación. La aproximación más simple ante la resolución de un problema es prevenir el problema seguidamente. Se hace un resumen de los diferentes defectos referenciados en la bibliografía y al final se adjunta una tabla (Tabla 5) donde se apuntan posibles acciones para su resolución.

### 3.3.1 ADHERENCIA ENTRE COMPRIMIDOS (“GEMELOS” O “TWINNING”)

Uno de los efectos más importantes es que los núcleos no se sequen adecuadamente durante el ciclo de pulverización y secado. Si los núcleos están sobremojados puede aparecer un apelmazamiento entre ellos (comprimidos pegados entre sí) y no se puede continuar, perdiéndose en la mayoría de estos casos el producto. Es un problema bastante común en comprimidos con forma de cápsula (ver Figura 8) y puede ser debido a una falta de convexidad de los núcleos.



Figura 8 – Adherencia entre comprimidos recubiertos y *twinning* (57)

### 3.3.2 “PICKING / STICKING” o “PITTING”

Este fenómeno ocurre cuando parte de la película de recubrimiento se desprende de un comprimido y es depositada en otro comprimido, dando lugar a una superficie punteada con pequeños orificios y/o pequeños bulto (ver Figura 9). Si se detecta en una fase inicial del proceso este defecto se puede corregir, pero si se detecta demasiado tarde el lote probablemente sea inaceptable (22).



Figura 9 – Ejemplo de comprimido recubierto con *picking* (57)

### 3.3.3 RUGOSIDAD EN LA SUPERFICIE DE LOS NÚCLEOS (“ROUGHNESS”) O PIEL DE NARANJA (“ORANGE PEEL”)

El fenómeno denominado *roughness* es debido a un proceso de secado muy rápido, de manera que las gotas no se adhieren correctamente sobre los núcleos, depositándose partículas de polímero seco sobre la superficie de estos, apareciendo un aspecto rugoso de los comprimidos.

La piel de naranja aparece como una superficie rugosa en el comprimido debido al fenómeno de *roughness* (ver Figura 10). Esta condición va relacionada con el grado de evaporación que ocurre cuando las gotas viajan desde la boquilla al lecho de comprimidos. Si hay una evaporación excesiva y las gotas son más viscosas, no se da la coalescencia entre las gotas depositadas sobre los núcleos y aparece en la superficie de los mismos el defecto muy característico de piel de naranja (*orange peel*).

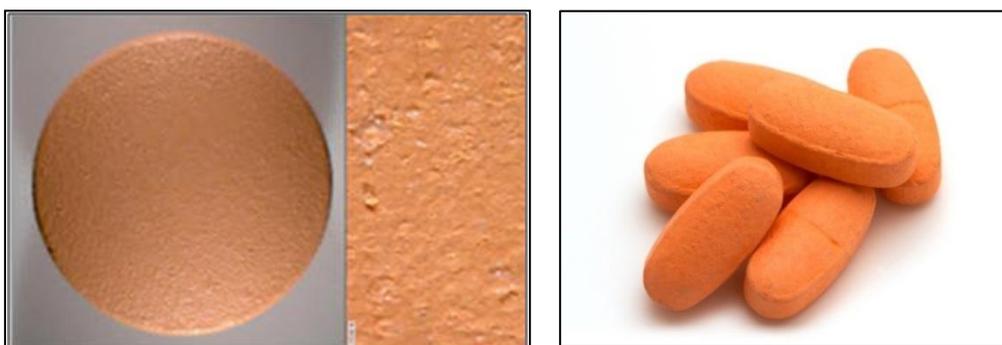


Figura 10 – Comprimidos recubiertos con rugosidad de la superficie o aspecto de piel de naranja (57)

### 3.3.4 VARIACIONES DE COLOR

Este fenómeno puede suceder cuando el líquido de recubrimiento no está en agitación continua, porque las fases insolubles del colorante (en suspensión en el líquido) pueden precipitar o sedimentar, lo que provoca variaciones de color (22).

Se pueden generar variaciones de la intensidad de color en un mismo comprimido, denominada variación de la uniformidad de recubrimiento intra-comprimido (*intra-tablet coating uniformity*), o bien entre comprimidos diferentes (ver Figura 11), denominada variación de la uniformidad de recubrimiento inter-comprimido (*inter-*

*tablet coating uniformity*) (12, 34, 45-47). Puede haber varias causas como, por ejemplo, concentraciones insuficientes de recubrimiento, movimiento deficiente del lecho de comprimidos, concentración baja de opacificante, elevado contenido en sólidos o montaje inadecuado de las pistolas de pulverización. De todas formas ambos tipos de variación en la uniformidad del recubrimiento suelen tener causas diferentes y se deben solventar mediante acciones diferentes.



Figura 11 – Variación de color entre comprimidos (inter-comprimido) (57)

### 3.3.5 “CRACKING” O GRIETA DE LA PELÍCULA

Este defecto se manifiesta con unas fisuras en la cubierta del comprimido recubierto y suele aparecer un tiempo después de haber terminado el proceso de recubrimiento y es debido a un estrés interno de la película (ver Figura 12). Las principales causas pueden ser la falta de retractsibilidad de la cubierta por insuficiente plastificante en la dispersión, por humedad residual con dilatación del núcleo o por una reacción en el núcleo con desprendimiento de gases.



Figura 12 – Ejemplo de *cracking* o grieta de la película (57)

### 3.3.6 EROSIÓN DE NÚCLEOS

Este es un tipo de desgaste debido específicamente a un sobremojado de los núcleos, que puede provocar una disgregación parcial de la superficie de los núcleos debido a la elevada humedad de los mismos (22).

### 3.3.7 EROSIÓN O DESGASTE DE COMPRIMIDOS (*CHIPPING*)

La erosión o desgaste de comprimidos ocurre normalmente por una elevada friabilidad de los núcleos (58), una resistencia baja a la rotura, una velocidad del bombo excesiva o una elevada sensibilidad de los núcleos a la humedad aplicada. Normalmente se manifiesta en las caras o en las esquinas de los comprimidos (*chipping*) como se aprecia en la Figura 13. Normalmente el defecto de erosión se minimiza en bombos de menor diámetro, pero cuando se escala el proceso a equipos de mayor tamaño este problema suele ser más severo debido al incremento del tamaño de lote.



Figura 13 – Erosión de la superficie (1) y erosión de las esquinas o *chipping* (2) (57)

### 3.3.8 “PEELING”

Este defecto se manifiesta con zonas sin recubrimiento en el comprimido (ver Figura 14) y la principal causa es una baja adhesión de la película de recubrimiento al núcleo o secado excesivo. Se podría solucionar modificando el tipo o concentración del plastificante y/o del colorante o bien disminuyendo el tiempo de secado.



Figura 14 – Comprimidos recubiertos con *peeling* (57)

### 3.3.9 ADHESIÓN TOTAL DE TODO EL LECHO DE NÚCLEOS (“BLOCKING”)

Se produce un apelmazamiento de los núcleos entre sí, generalmente por un secado insuficiente durante o al final del proceso de recubrimiento o excesiva concentración de plastificante (22).

### 3.3.10 “BRIDGING”

Este defecto aparece cuando la película de recubrimiento no penetra en las cavidades del logo y lo cubre haciéndolo ilegible (ver Figura 15). Principalmente puede ser causado por un exceso de dispersión de cobertura aplicada o bien por un exceso de pigmentos en la dispersión de recubrimiento (22).



Figura 15 – Ejemplo de *logo bridging* (57)

### 3.3.11 PÉRDIDA DE DEFINICIÓN DEL LOGO

Ocurre cuando el logo se vuelve claramente ilegible y puede ser causado por uno o varios de los defectos previamente explicados, como erosión de los núcleos, erosión o desgaste de comprimidos o *bridging*. También puede haber pérdida de definición del logo cuando éste se llena de polímero seco generado por excesiva atomización (22).

### 3.3.12 MARCAS NEGRAS O “SCUFFING”

Se manifiesta con unas marcas o rozaduras negras en las caras de los comprimidos (ver Figura 16) causadas por la abrasión del dióxido de titanio de la composición del recubrimiento con la pared de acero inoxidable del bombo de recubrimiento. Es un defecto muy difícil de eliminar debido a la variabilidad de factores que lo pueden provocar, aunque las 3 principales causas son: el equipo de recubrimiento, las condiciones de proceso de recubrimiento y la formulación de recubrimiento.

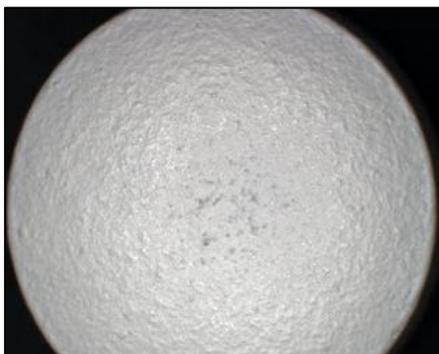


Figura 16 – Comprimido recubierto con *scuffing* (57)

Tabla 5 - Tipos de defectos de comprimidos recubiertos, causas y posibles soluciones (13)

Tipo de defecto	Posibles causas	Posibles soluciones
<i>Twinning</i>	Mal diseño de los núcleos	Cambiar diseño para eliminar superficies planas
<i>Picking</i>	Secado insuficiente	Incrementar la temperatura de entrada Incrementar el caudal de aire de entrada Reducir el caudal de pulverización
	Pulverización inadecuada	Incrementar la presión de atomización Reducir la viscosidad de la dispersión
	Pobre movimiento	Incrementar la velocidad del bombo Cambiar el diseño de las palas mezcladoras Ajustar el tamaño de lote (volumen)
	Variación humedad de aire	Mantener la humedad del aire de entrada constante mediante un deshumidificador
	Pulverización no uniforme	Comprobar uniformidad de pulverización por pistola
Piel de naranja	Excesiva evaporación	Reducir la temperatura de entrada Reducir la distancia boquilla-lecho de núcleos
	Excesiva atomización	Reducir la presión de atomización
	Variación tamaño de gota	Reducir la viscosidad de la dispersión Reducir el caudal de pulverización
Variación de color	Insuficiente recubrimiento	Aplicar más cantidad de recubrimiento
	Pobre enmascaramiento	Cambiar a colorante más oscuro o más opacificante
	Pulverización no uniforme	Incrementar la velocidad de bombo Reducir caudal de pulverización Incrementar la anchura del ángulo de pulverización Incrementar el número de boquillas de pulverización Comprobar uniformidad de pulverización por pistola
<i>Cracking</i>	Película débil	Incrementar el grado de plastificante o cambiarlo Cambiar el polímero a otro más resistente
	Pobre adherencia	Diluir la dispersión de recubrimiento Reducir la cantidad de excipientes insolubles
Erosión núcleos	Superficie sobremojada	Reducir el caudal de pulverización Incrementar la temperatura de entrada Incrementar la anchura del ángulo de pulverización Reducir tamaño de gota y más presión de atomización Reformular con excipientes menos sensibles al agua Mejorar el movimiento de los comprimidos
Erosión comprimidos	Friabilidad alta de núcleos	Reformular para disminuir la friabilidad
	Excesiva velocidad de bombo	Reducir a velocidad mínima con movimiento adecuado de los núcleos
	Insuficiente pulverización	Incrementar caudal de pulverización Reformular con excipientes menos sensibles al agua Mejorar el movimiento de los comprimidos
<i>Peeling</i>	Pobre adhesión	Reducir los excipientes insolubles en la dispersión Reformular con un polímero de mayor adhesión Reformular para aumentar la porosidad de los núcleos
	Película débil	Incrementar o cambiar el plastificante
<i>Blocking</i>	Secado insuficiente	Incrementar la temperatura de entrada Incrementar el caudal de aire de entrada
	Excesivo plastificante	Reformular la dispersión con menor concentración de plastificante

Tipo de defecto	Posibles causas	Posibles soluciones
<i>Bridging</i>	Excesiva dispersión aplicada Exceso de pigmentos	Reducir el incremento de masa de los comprimidos Reformular la dispersión y mejorar la adhesión
Pérdida de definición del logo	Erosión núcleos  Excesiva película aplicada Erosión comprimidos  <i>Bridging</i>  Excesivo secado	Reducir el caudal de pulverización Incrementar la temperatura de entrada Incrementar la anchura del ángulo de pulverización Reducir tamaño de gota y más presión de atomización Reformular con excipientes menos sensibles al agua Mejorar el movimiento de los comprimidos Reducir el incremento de masa de los comprimidos Reformular para disminuir la friabilidad Reducir a la mínima velocidad de bombo para tener un movimiento adecuado de los núcleos Incrementar el caudal de pulverización Reformular la dispersión y mejorar la adhesión Reformular los núcleos y aumentar su porosidad Reducir la temperatura de entrada Reducir la distancia boquilla-lecho de núcleos Reducir la presión de atomización de las boquillas
<i>Scuffing</i>	Abrasión del bombo	Cambiar la forma del comprimido para evitar que deslicen en el bombo (mejor más redondeadas) Reducir la cantidad de dióxido de titanio Usar palas mezcladoras que eviten deslizamiento de los núcleos en el bombo Pulverizar el bombo vacío con la dispersión de recubrimiento para que ésta actúe como barrera Aumentar el caudal de pulverización o reducir la velocidad del bombo

## **MATERIAL Y MÉTODOS**



#### 4 MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar el estudio de mejora de la calidad, desde un punto de vista tecnológico, se han escogido dos productos comercializados que presentan problemas asociados al recubrimiento. Los productos son los siguientes:

- Medicamento citostático: dosis 25 mg
- Medicamento antidepresivo: dosis de 10 mg y 20 mg

En una fase inicial, se hace un estudio preliminar de estos 3 productos comerciales, que presentan unos defectos de calidad muy similares, básicamente de aspecto del comprimido recubierto, presentando erosión y baja uniformidad del recubrimiento aplicado. En esta primera fase se pretende realizar un histórico de datos de los productos, tratando de recopilar parámetros de proceso, desviaciones de calidad asociadas y datos analíticos de liberación del producto. Con esta información se comparan los datos tratando de encontrar diferencias relevantes que permitan discernir parámetros críticos de proceso que podrían estar afectando a la calidad del recubrimiento.

En una segunda fase, se escoge uno de los 3 productos comerciales, el medicamento citostático, que es el que tiene mayor número de problemas de calidad, y se amplía el número de lotes comerciales para realizar un estudio estadístico retrospectivo. El objetivo de este estudio es detectar los parámetros críticos de proceso retrospectivamente y evaluar los que tienen un impacto significativo sobre las respuestas estudiadas. Con este estudio se pretende establecer un margen de trabajo adecuado para la mayoría de parámetros evaluados, que asegure la robustez del proceso.

Con los resultados obtenidos en la segunda fase, se lleva a cabo un diseño de experimentos con dos de los parámetros críticos detectados, la velocidad de bombo y la temperatura de producto, para establecer un margen de trabajo optimizado con un tamaño de lote comercial, del cual se podrán extraer las mejores condiciones de proceso tras un tratamiento estadístico de datos y se confirmarán los datos obtenidos en los lotes de validación. Estos lotes se formulan sin principio activo, por lo que se pueden tratar como placebo, ya que por un tema de coste del producto no se pueden destinar lotes

comerciales a este estudio, pero se considera más importante poder fabricar estos lotes con el mismo tamaño de lote que uno comercial y no fabricar lotes con principio activo a pequeña escala, ya que así el proceso es más representativo del comercial y se pueden usar los mismos equipos. De esta forma se confirman los resultados obtenidos previamente.

Por último, en la cuarta fase de proyecto se confirmarán las condiciones de proceso detectadas con el diseño factorial mediante la fabricación de 3 lotes comerciales de validación del medicamento citostático. Esta fase sirve para confirmar que el hecho de fabricar lotes placebo en el diseño factorial no tiene un impacto en la calidad del recubrimiento y las condiciones de trabajo concluidas son adecuadas para los lotes comerciales de este producto.

## **4.1 MATERIAL**

En este capítulo se detallan las formulaciones de dichos productos, de los cuales se recopilan los datos de proceso de una serie de lotes comerciales que se dividen en dos grupos:

- Lotes comerciales liberados sin problemas de calidad asociados
- Lotes comerciales con problemas de calidad asociados

### **4.1.1 ESTUDIO PRELIMINAR DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES**

#### **4.1.1.1 FORMULACIONES**

La composición de las tres formulaciones estudiadas se detalla en la Tabla 6, Tabla 7 y Tabla 8.

Tabla 6 – Composición del medicamento citostático de 25 mg

<i>Citostático 25 mg</i>			
Material	Formulación		Función
	%	mg	
Principio Activo	25.000	25.000	API
Manitol	26.000	26.000	Diluyente
Hipromelosa	1.020	1.020	Aglutinante
Crospovidona XL-10	2.125	2.125	Disgregante
Polisorbato 80	0.125	0.125	Tensioactivo
Agua purificada	q.s.	q.s.	Líquido granulación
Celulosa microcristalina PH102	39.605	39.605	Diluyente
Almidón glicolato sódico	2.375	2.375	Disgregante
Estearato Magnésico	0.625	0.625	Lubricante
Sílice coloidal anhidra	0.125	0.125	Deslizante
Opaglos <sup>®</sup> 2 yellow (97A38084)	3.000	3.000	Polímero de recubrimiento
Agua purificada	q.s.	q.s.	Líquido de suspensión

Tabla 7 – Composición del medicamento antidepresivo de 10 mg

<i>Antidepresivo 10 mg</i>			
Material	Formulación		Función
	%	mg	
Principio Activo	10.220	12.775	API
Celulosa microcristalina PH101	10.220	12.775	Diluyente
Agua purificada	q.s.	q.s.	Líquido granulación
Celulosa microcristalina PH102	67.760	84.700	Diluyente
Croscarmelosa sódica	3.600	4.500	Disgregante
Talco	5.600	7.000	Lubricante
Estearato Magnésico	1.000	1.250	Lubricante
Sílice coloidal anhidra	1.600	2.000	Deslizante
Opadry <sup>®</sup> white (OY-S-28849)	3.000	3.750	Polímero de recubrimiento
Agua purificada	q.s.	q.s.	Líquido de suspensión

Tabla 8 – Composición del medicamento antidepresivo de 20 mg

<i>Antidepresivo 20 mg</i>			
Material	Formulación		Función
	%	mg	
Principio Activo	10.220	25.550	API
Celulosa microcristalina PH101	10.220	25.550	Diluyente
Agua purificada	q.s.	q.s.	Líquido granulación
Celulosa microcristalina PH102	67.760	169.400	Diluyente
Croscarmelosa sódica	3.600	9.000	Disgregante
Talco	5.600	14.000	Lubricante
Estearato Magnésico	1.000	2.500	Lubricante
Sílice coloidal anhidra	1.600	4.000	Deslizante
Opadry <sup>®</sup> white (OY-S-28849)	3.000	7.500	Polímero de recubrimiento
Agua purificada	q.s.	q.s.	Líquido de suspensión

#### 4.1.1.2 DESCRIPCIÓN DE LOS EXCIPIENTES EMPLEADOS

En esta sección se detallan los excipientes empleados en las formulaciones con sus correspondientes características y funciones (59, 60).

##### 4.1.1.2.1 Manitol

El manitol (59) se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro, con cierto sabor dulce y se caracteriza por sus propiedades refrescantes en boca.

Estructuralmente es un alcohol hexahídrico relacionado con la manosa. La forma estructural del Manitol se muestra en la Figura 17.

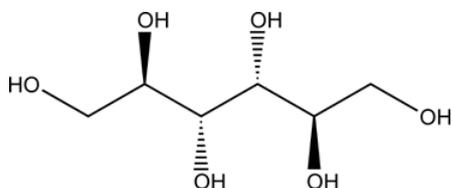


Figura 17 – Estructura química del manitol (60)

El manitol es un excipiente ampliamente utilizado en formulaciones farmacéuticas y principalmente se usa como diluyente en formulaciones de comprimidos, a una concentración de 10-90% p/p, pudiéndose usar con principios activos sensibles a la humedad, ya que no es un excipiente higroscópico.

El manitol se puede emplear tanto en procesos de compresión directa como en granulaciones húmedas, siendo una ventaja en el segundo caso porque permite que el granulado se seque de una forma más rápida. También se usa frecuentemente en formulaciones de comprimidos masticables por sus propiedades edulcorantes y buenas características organolépticas (60).

#### 4.1.1.2.2 Hipromelosa

La hipromelosa (61) es un polvo blanco, inodoro, insípido y con un aspecto fibroso o granular.

Estructuralmente se trata de celulosa metilada o hidroxipropilada, disponible en diferentes niveles de viscosidad y grados de sustitución. La estructura química se muestra en la Figura 18.

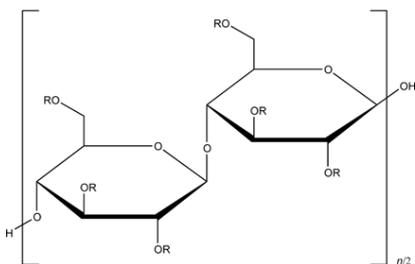


Figura 18 – Estructura química de la hipromelosa (60)

La hipromelosa (hidroxipropil metilcelulosa) se utiliza ampliamente en formulaciones orales, oftálmicas, nasales y tópicas. En formulaciones orales principalmente se usa como aglutinante en comprimidos, en recubrimientos peliculares y como matriz en formulaciones de comprimidos de liberación modificada.

Concentraciones entre 2-5% p/p se usan como aglutinante tanto en procesos de granulación húmeda como seca, mientras que concentraciones de 10-80% p/p se pueden usar en formulaciones para retardar la liberación del principio activo de sistemas matriciales. Dependiendo del grado de viscosidad, concentraciones entre 2% y 25% p/p se emplean en soluciones formadoras de películas para recubrimiento de comprimidos. Hipromelosas con bajo grado de viscosidad se usan en soluciones de recubrimiento

acuosas, mientras que las que tienen un alto grado de viscosidad se usan con solventes orgánicos.

#### 4.1.1.2.3 Crospovidona

La crospovidona (62) se presenta como un polvo fino blanco, con buena fluidez, prácticamente insípido, inodoro e higroscópico.

Estructuralmente se trata de un homopolímero entrecruzado de la N-vinyl-2-pirrolidona (povidona), cuya estructura se puede observar en la Figura 19.

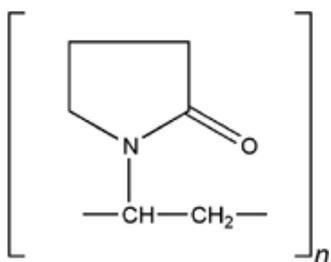


Figura 19 – Estructura química de la povidona (60)

Su principal función en formulaciones de comprimidos y/o cápsulas es como disgregante, ya que la crospovidona es un disgregante insoluble en agua que se usa en concentraciones entre 2-5% en comprimidos fabricados por compresión directa, granulación húmeda o granulación seca. El tamaño de partícula de la crospovidona puede tener una gran influencia en ciertos comprimidos con principios activos analgésicos, siendo la disgregación más rápida con mayores tamaños de partícula y viceversa. En técnicas de pelletización, la crospovidona puede ser un excipiente alternativo a la celulosa microcristalina, por su capacidad de hidratación sin llegar a formar geles.

La crospovidona también puede usarse como promotor de la solubilidad de principios activos poco solubles, adsorbiéndose el principio activo en la crospovidona con la presencia de un solvente y evaporándose el solvente a continuación, aumentando así el grado de disolución del fármaco.

#### 4.1.1.2.4 Polisorbato

En general los polisorbatos (63) son aceites viscosos o ceras sólidas que presentan un olor característico y un cierto sabor picante. El aspecto y la intensidad de color puede variar entre lotes y entre fabricantes. La estructura del polisorbato 80 (ácido oleico) se representa en la Figura 20.

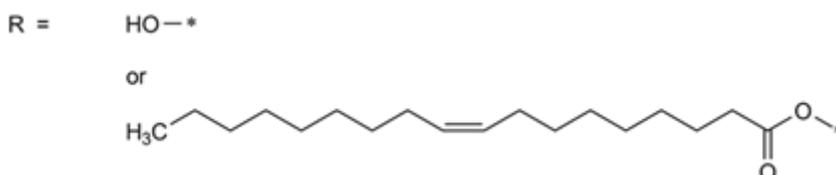


Figura 20 – Estructura química del polisorbato 80 (ácido oleico) (60)

Los polisorbatos se usan ampliamente como tensioactivos en preparaciones farmacéuticas incluyendo formas orales, óticas, oftálmicas, nasales, tópicas, vaginales y parenterales.

En general el polisorbato se puede usar como agente solubilizante en formulaciones orales. También tiene un papel importante como agente plastificante, para reducir la temperatura de fusión de algunas moléculas o reducir la temperatura de transición vítrea de dispersiones sólidas.

#### 4.1.1.2.5 Celulosa microcristalina

La celulosa microcristalina (64) es una celulosa purificada, parcialmente despolimerizada, que presenta un aspecto de polvo blanco, inodoro, insípido y compuesta por partículas porosas. La estructura química de la celulosa microcristalina se muestra en la Figura 21.

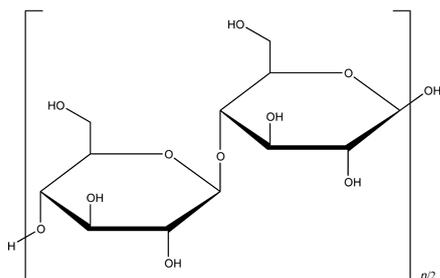


Figura 21 – Estructura química de la celulosa microcristalina (60)

Sus principales categorías funcionales son como adsorbente, excipiente de compresión directa, agente de suspensión y diluyente para cápsulas y comprimidos.

La celulosa microcristalina se usa mayoritariamente como aglutinante/diluyente en formulaciones de cápsulas y/o comprimidos, cuando se obtienen por procesos de granulación seca, granulación húmeda o por compresión directa. También puede reducir la fricción de los comprimidos con la matriz durante la eyección en procesos de compresión y facilitar también la disgregación de comprimidos.

#### 4.1.1.2.6 Almidón glicolato sódico

El almidón glicolato sódico (65) es un polvo de aspecto blanco o blanco roto, de aspecto granuloso, con partículas de formas irregulares y que presenta una elevada higroscopicidad.

Estructuralmente es la sal sódica del carboximetileter de almidón, que se suele caracterizar por su grado de sustitución. La fórmula estructural se muestra en la Figura 22.

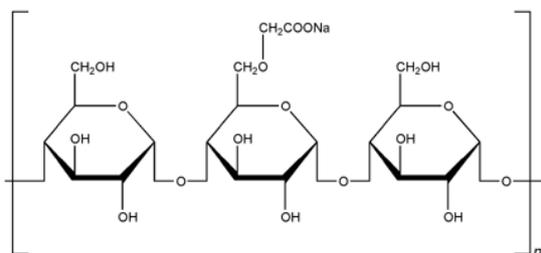


Figura 22 – Estructura química del almidón glicolato sódico (60)

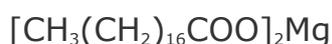
Principalmente se usa como agente disgregante en formulaciones de cápsulas y comprimidos y la disgregación se lleva a cabo mediante una captación muy rápida de agua seguida de un enorme hinchamiento. En el caso de comprimidos, se usa tanto en procesos de compresión directa como en granulación húmeda. La concentración más habitual está comprendida entre 2-8%, siendo la concentración óptima alrededor de 4%, aunque en ocasiones un 2% puede ser ya suficiente.

Aunque la efectividad de muchos agentes disgregantes se ve influenciada por la presencia de otros componentes hidrófobos como los lubricantes, la eficiencia del almidón glicolato sódico no se ve afectada por estos excipientes. También se ha observado que, durante el proceso de compresión, al aumentar la fuerza de compresión no presenta ningún efecto en la disgregación.

#### **4.1.1.2.7 Estearato magnésico**

El estearato magnésico (66) es un polvo muy fino, de aspecto ligeramente blanco, con un cierto olor a ácido esteárico y un sabor característico. Presenta una baja densidad aparente y es un polvo de aspecto grasiento al tacto, que se adhiere rápidamente a la piel (60).

Estructuralmente es una mezcla de sales de magnesio de diferentes ácidos grasos, principalmente ácido esteárico y ácido palmítico, con algunas proporciones menores de otros ácidos grasos. La fórmula estructural es la siguiente:



La función principal del estearato magnésico es como lubricante en formulaciones de cápsulas y comprimidos, a unas concentraciones entre 0.25-5.0% p/p, si bien es recomendable no superar el 2 % con respecto al peso total de la unidad, ya que en proporciones superiores al 2 % retrasa la liberación del fármaco, tanto más cuanto más cantidad exista de estearato magnésico (67).

#### **4.1.1.2.8 Sílice coloidal anhidra**

La sílice coloidal anhidra (68) se presenta como un polvo amorfo fino blanco, o prácticamente blanco, no humectable con agua. Su fórmula estructural es:  $\text{SiO}_2$

La sílice coloidal anhidra está compuesta por nano-partículas, por lo que presenta una superficie específica muy elevada, que permite obtener características de flujo muy buenas en polvos secos usados en compresión y llenado de cápsulas. Los grados hidrófobos absorben menos humedad y permiten ofrecer una ventaja en formulaciones

sensibles a la humedad. Su principal función en formulaciones de comprimidos es como deslizante.

#### 4.1.1.2.9 Croscarmelosa sódica

La croscarmelosa sódica (69) es un polvo blanco grisáceo e inodoro. Estructuralmente se trata de un polímero de carboximetilcelulosa sódica y su fórmula estructural se muestra en la Figura 23.

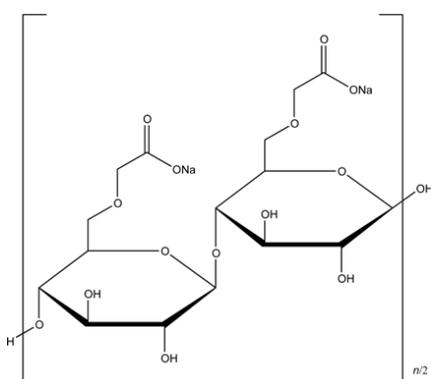


Figura 23 – Estructura química de la croscarmelosa sódica (60)

La croscarmelosa sódica se usa principalmente en formulaciones farmacéuticas orales como disgregante de cápsulas, comprimidos y gránulos.

En formulaciones de comprimidos, la croscarmelosa sódica se puede usar tanto en compresión directa como en procesos de granulación húmeda. Cuando se usa en granulación húmeda, la croscarmelosa sódica se debe añadir en la fase intragranular (fase húmeda) y en la fase extragranular (fase seca) del proceso, para optimizar sus capacidades disgregantes. Se suele utilizar a unas concentraciones de hasta un 5% p/p como disgregante, aunque normalmente se formula a una concentración de 2% p/p en comprimidos fabricados por compresión directa y una concentración de 3% en comprimidos fabricados por granulación húmeda.

#### 4.1.1.2.10 Talco

El talco (70) es un polvo cristalino fino, de color blanco grisáceo, inodoro y se adhiere fácilmente a la piel, siendo agradable al tacto. Estructuralmente es un silicato magnésico

purificado e hidratado, que puede contener pequeñas cantidades de silicato de aluminio y hierro. Su fórmula estructural es la siguiente:



El talco se usa principalmente en formulaciones sólidas orales como lubricante, deslizante y diluyente, aunque actualmente se usa para retardar la disolución en el desarrollo de productos de liberación modificada. También se usa como lubricante en formulaciones de comprimidos, como polvo de recubrimiento en pellets y como adsorbente (60).

También se usa ampliamente en recubrimientos, siendo importante la proporción entre talco y polímero para la liberación del principio activo de las partículas recubiertas. También es un excipiente útil en formulaciones de comprimidos ODT (“*Oral Disintegrating Tablets*”), ya que es insensible a la dureza del comprimido a diferencia de otros lubricantes.

#### **4.1.1.2.11 Opaglos<sup>®</sup> amarillo 97A38084**

El material de recubrimiento Opaglos<sup>®</sup> amarillo 97A38084 (71) está compuesto por los excipientes descritos en la Tabla 9.

Tabla 9 – Composición del Opaglos<sup>®</sup>

<b>Composición Opaglos<sup>®</sup></b>
Carboximetilcelulosa sódica
Maltodextrinas
Dextrosa monohidrato
Dióxido de titanio
Ácido esteárico purificado
Óxido de hierro amarillo

Tiene un aspecto de polvo amarillo y está listo para suspenderse en agua purificada. El proveedor es Colorcon<sup>®</sup> (París, Francia). El método de preparación de la suspensión se detalla en la sección 4.2.1.2.

#### 4.1.1.2.12 Opadry® blanco OY-S-28849

El material de recubrimiento Opadry® blanco OY-S-28849 (72) está compuesto por los excipientes descritos en la Tabla 9.

Tabla 10 – Composición del Opadry®

Composición Opadry®
Hipromelosa 2910
Dióxido de titanio
Macrogol/PEG

Tiene un aspecto de polvo blanco y está listo para suspenderse en agua purificada. El proveedor es Colorcon® (París, Francia). El método de preparación de la suspensión se detalla en la sección 4.2.1.2.

#### 4.1.1.3 TECNOLOGÍA DE FABRICACIÓN DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO

Para el recubrimiento de estos productos se utiliza un equipo de recubrimiento tipo Bohle BFC40 con un bombo perforado de 40 litros de capacidad. Los parámetros del proceso de recubrimiento utilizados para los lotes de recubrimiento son los indicados en la Tabla 11, Tabla 12 y Tabla 13.

Tabla 11 – Parámetros de recubrimiento del medicamento citostático de 25 mg:

<b>Fase de proceso</b>	<b>Descripción parámetros</b>	<b>Valor teórico</b>
<b>Pre-calentamiento</b>	Temperatura producto fin de proceso	44 °C
	Temperatura aire de entrada	56 °C
	Caudal aire entrada	600 m <sup>3</sup> /h
	Velocidad bombo	2 rpm
	Tiempo bombo ON	10 s
	Tiempo bombo OFF	50 s
<b>Recubrimiento 1</b>	Caudal aire entrada	600 m <sup>3</sup> /h
	Temperatura aire de entrada	60 °C
	Velocidad bombo	3 rpm
<b>Recubrimiento 2</b>	Caudal de pulverización	50 g/min
	Caudal aire entrada	600 m <sup>3</sup> /h
	Temperatura máxima aire de entrada	60 °C
	Setpoint temperatura de producto	44 °C
	Velocidad bombo	4 rpm
<b>Recubrimiento 3</b>	Caudal de pulverización	50 g/min
	Caudal aire entrada	600 m <sup>3</sup> /h
	Temperatura máxima aire de entrada	60 °C
	Setpoint temperatura de producto	44 °C
	Velocidad bombo	6 rpm
	Caudal de pulverización	50 g/min
<b>Secado</b>	Caudal aire entrada	600 m <sup>3</sup> /h
	Temperatura aire entrada	55 °C
	Velocidad bombo	3 rpm
	Duración de fase	5 min
<b>Enfriado</b>	Caudal aire entrada	600 m <sup>3</sup> /h
	Temperatura aire entrada	35 °C
	Velocidad bombo	2 rpm
	Tiempo bombo ON	10 s
	Tiempo bombo OFF	50 s
	Duración máxima de fase	15 min

Tabla 12 – Parámetros de recubrimiento del medicamento antidepresivo de 10 mg:

<b>Fase de proceso</b>	<b>Descripción parámetros</b>	<b>Valor teórico</b>
<b>Pre-calentamiento</b>	Temperatura producto fin de proceso	40 °C
	Temperatura aire de entrada	50 °C
	Caudal aire entrada	700 m <sup>3</sup> /h
	Velocidad bombo	2 rpm
	Tiempo bombo ON	20 s
	Tiempo bombo OFF	40 s
<b>Recubrimiento 1</b>	Caudal aire entrada	700 m <sup>3</sup> /h
	Temperatura aire de entrada	52 °C
	Velocidad bombo	6 rpm
<b>Recubrimiento 2</b>	Caudal de pulverización	30 g/min
	Caudal aire entrada	700 m <sup>3</sup> /h
	Temperatura máxima aire de entrada	52 °C
	Setpoint temperatura de producto	40 °C
	Velocidad bombo	10 rpm
	Caudal de pulverización	45 g/min
<b>Secado</b>	Caudal aire entrada	700 m <sup>3</sup> /h
	Temperatura aire entrada	55 °C
	Velocidad bombo	2 rpm
	Duración de fase	5 min
<b>Enfriado</b>	Caudal aire entrada	800 m <sup>3</sup> /h
	Temperatura aire entrada	35 °C
	Velocidad bombo	2 rpm
	Tiempo bombo ON	10 s
	Tiempo bombo OFF	50 s
	Duración máxima de fase	15 min

Tabla 13 – Parámetros de recubrimiento del medicamento antidepresivo de 20 mg:

<b>Fase de proceso</b>	<b>Descripción parámetros</b>	<b>Valor teórico</b>
<b>Pre-calentamiento</b>	Temperatura producto fin de proceso	42 °C
	Temperatura aire de entrada	50 °C
	Caudal aire entrada	700 m <sup>3</sup> /h
	Velocidad bombo	2 rpm
	Tiempo bombo ON	20 s
	Tiempo bombo OFF	40 s
<b>Recubrimiento 1</b>	Caudal aire entrada	700 m <sup>3</sup> /h
	Temperatura aire de entrada	52 °C
	Velocidad bombo	4 rpm
<b>Recubrimiento 2</b>	Caudal de pulverización	45 g/min
	Caudal aire entrada	700 m <sup>3</sup> /h
	Temperatura máxima aire de entrada	52 °C
	Setpoint temperatura de producto	40 °C
	Velocidad bombo	6 rpm
	Caudal de pulverización	45 g/min
<b>Secado</b>	Caudal aire entrada	700 m <sup>3</sup> /h
	Temperatura aire entrada	55 °C
	Velocidad bombo	2 rpm
	Duración de fase	5 min
	Caudal aire entrada	700 m <sup>3</sup> /h
<b>Enfriado</b>	Temperatura aire entrada	35 °C
	Velocidad bombo	2 rpm
	Tiempo bombo ON	10 s
	Tiempo bombo OFF	50 s
	Duración máxima de fase	15 min

#### 4.1.2 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOTES COMERCIALES

##### 4.1.2.1 EQUIPO DE RECUBRIMIENTO

En los lotes analizados retrospectivamente se utiliza un equipo de recubrimiento BFC 40 (Bohle, Alemania) con bombo perforado de 40 litros de capacidad, que está construido en acero inoxidable, siendo las partes en contacto con el producto de acero inoxidable AISI 316. El bombo perforado le da una alta efectividad al secado, sin necesidad de someter el producto a temperaturas que puedan producir un estrés térmico y permitiendo un proceso de secado más eficiente.

### **Equipo Bohle BFC 40**

El equipo de recubrimiento Bohle BFC 40 adopta una tecnología de recubrimiento más novedosa y diferente, ya que dispone de un bombo de recubrimiento con una longitud y un diámetro superior al resto de equipos y está especialmente diseñado para eliminar las zonas muertas por el menor grosor del lecho de comprimidos, tratando de alcanzar recubrimientos muy homogéneos. El equipo Bohle BFC 40, debido a su geometría y diseño, se puede dividir en dos zonas con dimensiones equivalentes: la zona de secado que se encuentra en la parte posterior del bombo con el suministro de aire de entrada y la zona de pulverización donde se encuentra la boquilla de pulverización y la zona del aire de salida. El bombo incorpora dos palas en forma de espiral (ver Figura 24) que trabajan en direcciones opuestas, permitiendo así el mezclado y transporte de los comprimidos. Estas palas ayudan a transportar los comprimidos, que están en la parte inferior del lecho de comprimidos, de la zona de pulverización a la zona de secado. Dichas palas ayudan también al transporte de los comprimidos, que se encuentran en la superficie del lecho de comprimidos, desde la parte posterior a la parte frontal del bombo. También es posible inclinar el eje de rotación del bombo, hecho que facilita el transporte de comprimidos desde la zona de secado a la zona de pulverización. Por consiguiente, las palas mezcladoras, la velocidad del bombo y la inclinación del eje de rotación del bombo pueden afectar el proceso de mezclado, que puede influir en las propiedades del producto final (51).

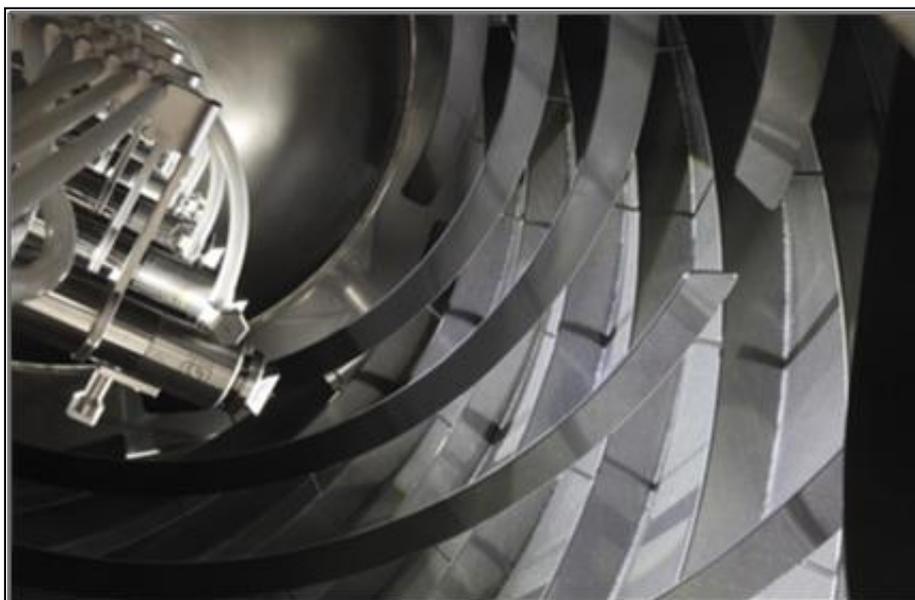


Figura 24 – Diseño de las palas mezcladoras en espiral del bombo Bohle BFC (fotografía de elaboración propia)

El sistema de calefacción del aire de entrada se realiza mediante una resistencia eléctrica. Este sistema de calefacción tiene la particularidad de no responder de forma rápida a los cambios de parámetros, por lo que al cambiar el valor de temperatura de entrada deseado el equipo tarda algún tiempo en reaccionar. Además este sistema también genera una cierta inercia de temperatura cuando la temperatura va en ascenso.

El sistema de pulverización está formado por una sola boquilla o pistola de recubrimiento de la marca Walther Pilot (ver Figura 25), que puede ser de 0.8 mm o 1.0 mm de diámetro. Está equipado con una bomba peristáltica que impulsa la dispersión de recubrimiento y el caudal de pulverización se controla mediante un caudalímetro. La atomización de la dispersión dentro del bombo se realiza mediante aire comprimido pre-filtrado.

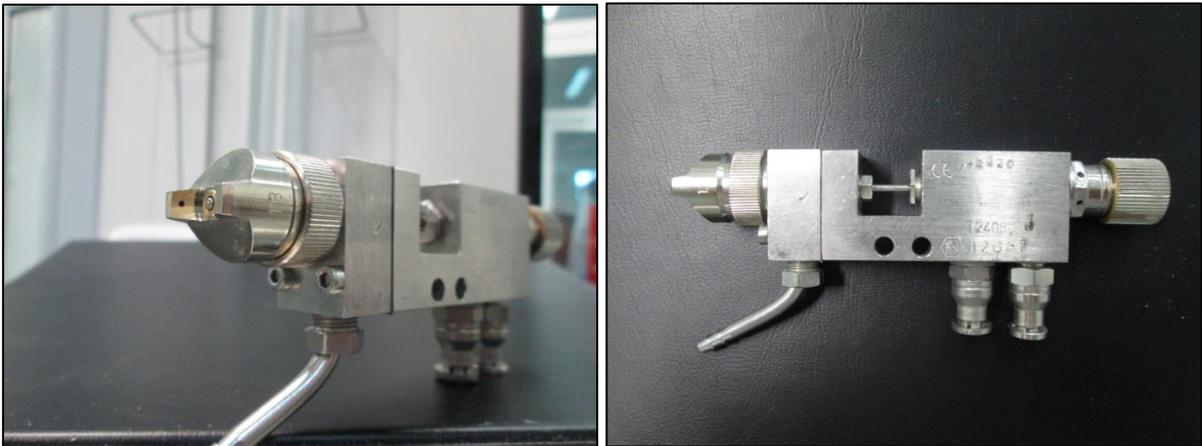


Figura 25 – Boquilla de pulverización Walther Pilot (fotografía de elaboración propia)

Los principales beneficios que aporta la tecnología Bohle son los siguientes:

- Excelentes mezclados de los núcleos gracias a los espirales patentados.
- Movimiento del producto poco agresivo debido a la poca altura del lecho de comprimidos.
- Inclinación del eje de rotación del bombo para ayudar al movimiento de los núcleos en función de la carga de producto.

### 4.1.3 DISEÑO FACTORIAL Y VALIDACIÓN DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO

#### 4.1.3.1 EQUIPO DE RECUBRIMIENTO

En los lotes fabricados en el diseño factorial y posteriormente en la validación se utiliza un equipo de recubrimiento Labcoat IIX (O'Hara, Canadá) con bombo perforado de 40 litros de capacidad, que está construido en acero inoxidable, siendo las partes en contacto con el producto de acero inoxidable AISI 316. El bombo perforado le da una alta efectividad al secado, sin necesidad de someter el producto a temperaturas que puedan producir un estrés térmico y permitiendo un proceso de secado más eficiente.

#### **Equipo O'Hara Labcoat IIX**

El equipo de recubrimiento O'Hara Labcoat IIX (ver Figura 26) corresponde a una línea de máquinas con bombos intercambiables con diferentes volúmenes de capacidad, pudiendo elegir el más adecuado en función del tamaño de lote a recubrir. Está equipado con bombos perforados con un 51% de área abierta, permitiendo así alcanzar un mayor caudal de aire y una mayor eficiencia de transferencia de calor.



Figura 26 – Imagen del equipo de recubrimiento O'Hara Labcoat IIX (fotografía de elaboración propia)

El sistema de calefacción del aire de entrada se realiza mediante vapor de agua. Este sistema permite reaccionar de forma muy rápida a los cambios de valores de

temperatura de entrada y presenta una inercia muy inferior al equipo de recubrimiento Bohle BFC 40.

El sistema de pulverización está formado por dos boquillas o pistolas de recubrimiento de la marca Schlick (ver Figura 27), que pueden ser de 0.8 mm, 1.2 mm o 1.5 mm de diámetro. Está equipado con una bomba peristáltica que impulsa la dispersión de recubrimiento y el caudal de pulverización se controla mediante un caudalímetro. La atomización de la dispersión dentro del bombo se realiza mediante aire comprimido pre-filtrado.



Figura 27 – Boquilla de pulverización Schlick (fotografía de elaboración propia)

Los principales beneficios que aporta la tecnología O'Hara son los siguientes:

- Alta flexibilidad en la producción gracias a la tecnología de bombos intercambiables.
- Mayor facilidad en el escalado de productos.

## 4.2 METODOLOGÍA

### 4.2.1 ESTUDIO PRELIMINAR DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES

#### 4.2.1.1 PROCESO DE FABRICACIÓN

##### 4.2.1.1.1 Medicamento citostático

El proceso de fabricación consiste en una doble granulación húmeda, tamización, compresión y recubrimiento de comprimidos. Las etapas del proceso se detallan a continuación:

- Granulación:

Se prepara una suspensión con el polisorbato 80 en aproximadamente un 80 % de agua. Se añade el principio activo y la crospovidona a un granulador de alta velocidad (“*Single Pot*”) Vagumator VMA70 (Bohle, Alemania), se genera un vacío de 800 mbar y se mezclan durante 5 minutos a una velocidad de *impeller* (agitador) de 100 rpm. Seguidamente se inicia la granulación mediante pulverización del líquido de granulación preparado anteriormente a través de una boquilla de 0.85 mm, con una temperatura de camisa de 40 °C y una velocidad de *impeller* de 300 rpm durante un período de 7 minutos.

Se pesa un 20 % de agua purificada. Se transfieren el manitol y la hipromelosa en el granulador de alta velocidad y se mezclan durante 4 minutos con una velocidad de *impeller* de 300 rpm y una velocidad de *chopper* (tritador) de 750 rpm. A continuación se añade el agua purificada mediante bomba peristáltica y boquilla de 0.85 mm al granulador, con una temperatura de camisa de 50 °C, velocidad de *impeller* de 300 rpm y velocidad del *chopper* de 1500 rpm durante 2 minutos.

A continuación, y una vez finalizada la adición del líquido de granulación, se realiza un ciclo de post-granulación de 5 minutos manteniendo los parámetros anteriores de la segunda granulación con agua purificada.

- Secado:

Al final del proceso de granulación se seca el granulado en el mismo equipo “*Single Pot*” mediante dos etapas de secado. Primero se inicia un secado de 25 minutos con camisa calefactora a 60 °C y a 50 rpm de velocidad de *impeller* con funcionamiento intermitente (15 segundos en marcha y 45 segundos en pausa). Seguidamente se procede con un ciclo de secado de 30 minutos con microondas a 500 W, con una velocidad de *impeller* de 50 rpm con funcionamiento intermitente (10 segundos en marcha y 50 segundos en pausa) y con una temperatura de camisa de 70 °C para favorecer el secado.

Se cogen muestras al final del proceso de secado para determinar el contenido en humedad de forma secuencial hasta alcanzar un valor de humedad por pérdida por desecación (*Loss On Drying; LOD* a 105 °C) inferior o igual al 1 %.

- Enfriado:

Al finalizar el secado se enfría el producto durante 30 minutos con una temperatura de camisa de 10 °C, un vacío de 600 mbar y con una velocidad de *impeller* de 15 rpm con funcionamiento intermitente (30 segundos en marcha y 30 segundos en pausa).

- Tamización:

Se descarga el granulado a un contenedor apropiado y se tamiza por una tamizadora cónica de alta velocidad BTS200 (Bohle, Alemania) equipada con una malla de 0.5 mm.

- Mezcla lubricada:

Se realiza una pre-mezcla con una parte de celulosa microcristalina junto con la sílice coloidal anhidra y se tamiza por la misma malla de 0.5 mm con la que se ha tamizado el granulado anteriormente, recogiendo la mezcla en el mismo contenedor que contiene el granulado. Se añaden sin tamizar la celulosa microcristalina remanente y el almidón glicolato sódico al contenedor anterior y se mezclan 40 minutos a 6 rpm con un equipo mezclador PM600 (Bohle, Alemania). Se tamiza el estearato magnésico por un tamiz manual de luz de malla 0.5 mm, se añade a la mezcla anterior y se mezcla 5 minutos a 6 rpm.

- Compresión:

La mezcla lubricada se comprime mediante una máquina de comprimir rotatoria XL200 (Korsch, Alemania) equipada con unos punzones bicóncavos redondos de 6 mm de diámetro, sin línea de rotura y la inscripción “25” en la cara inferior.

Se comprime la mezcla lubricada con unos parámetros de máquina óptimos y se cogen muestras de 20 comprimidos para controles en proceso (*IPC; In Process Controls*) por lo menos cada 30 minutos de compresión para comprobar que se obtienen comprimidos con las siguientes características:

Peso medio (n=20) *	97.0 ± 8.7 mg
Peso individual (n=20):	97.0 ± 14.6 mg
Dureza media (n=20) *	40 ± 20 N
Diámetro medio (n=20) *	6.0 ± 0.2 mm
Espesor medio (n=20) *	4.0 ± 0.3 mm
Friabilidad ** :	≤ 1.0 %
Disgregación en agua purificada ** :	≤ 15 min

\* *Valores medios de 20 comprimidos.*

\*\* *Friabilidad y disgregación sólo se analizan a inicio, mitad y final de la compresión.*

- Recubrimiento:

Los comprimidos se recubren en una máquina de recubrimiento BFC40 (Bohle, Alemania) con un bombo perforado de 40 litros de capacidad equipado con una boquilla de pulverización de 0.8 mm. Los parámetros de recubrimiento se detallan en la Tabla 11 (apartado 4.1.1.3).

Se prepara una suspensión de recubrimiento al 7.5 % p/p de Opaglos® II amarillo y agua purificada con un 30 % de exceso. Se deja agitar durante unos 45 minutos aproximadamente evitando la formación de espuma. Se recubren los comprimidos según las condiciones de trabajo establecidas (ver Tabla 11). En la Figura 28 se detalla el flujo del proceso de fabricación.

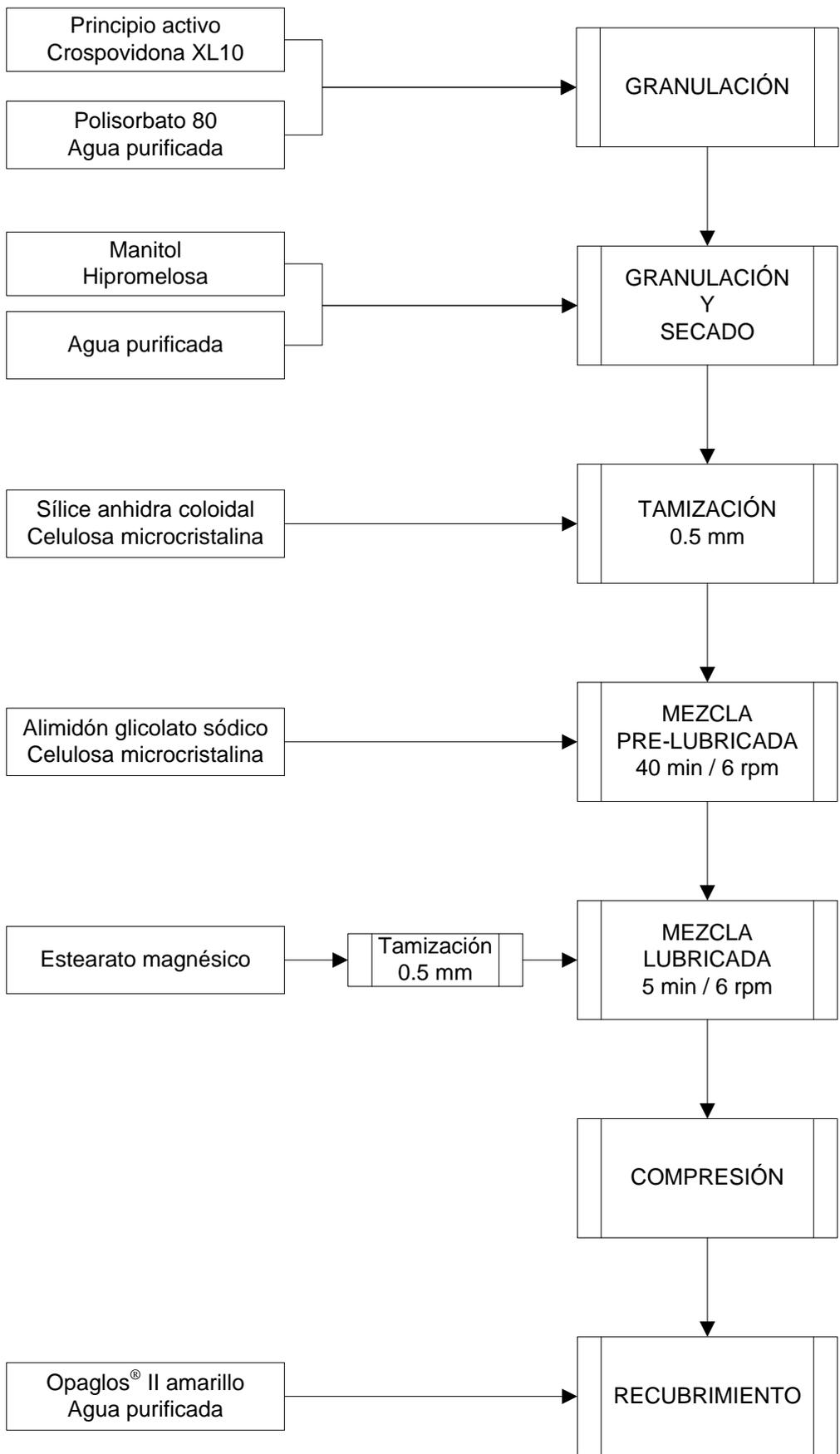


Figura 28 – Flujo de proceso de fabricación del medicamento citostático de 25 mg

#### 4.2.1.1.2 Medicamento antidepresivo

En este caso se prepara un granulado y mezcla lubricada común y luego se pesa la cantidad necesaria de mezcla para comprimir cada dosis. Se puede dividir la mezcla en dos dosis o bien utilizarla toda para la misma dosis. Al dividirla en partes iguales, ésta proporciona tamaños de lote diferentes en función de la dosis, ya que el peso de comprimido es diferente y, por consiguiente, el número de comprimidos obtenidos con la misma cantidad de mezcla.

El proceso de fabricación consiste en una granulación húmeda, molienda con molino de martillos, compresión y recubrimiento de comprimidos. Las etapas del proceso se detallan a continuación:

- Granulación:

Se añade el principio activo y la celulosa microcristalina a un granulador de alta velocidad (“*Single Pot*”) Vagumator VMA70 (Bohle, Alemania), se genera un vacío de 800 mbar y se mezclan a una velocidad *impeller* de 200 rpm y con una temperatura de camisa de 45 °C. El proceso de mezclado finaliza cuando la temperatura de producto alcanza los 35 °C. Seguidamente se inicia la granulación mediante pulverización de agua purificada como líquido de granulación a través de una boquilla de 0.85 mm, mediante un vacío de 800 mbar, con una temperatura de camisa de 50 °C, una velocidad de *impeller* de 200 rpm y una velocidad de *chopper* de 750 rpm durante un período de 6 minutos.

A continuación, y una vez finalizada la adición del líquido de granulación, se realiza un ciclo de post-granulación de 3 minutos manteniendo los parámetros anteriores, aunque incrementando la velocidad de *chopper* a 1500 rpm.

- Secado:

Al final del proceso el granulado se seca en el mismo equipo “*Single Pot*” mediante tres ciclos de secado con microondas y camisa calefactora.

- Ciclo 1: vacío de 80 mbar, temperatura de camisa 50 °C, potencia de microondas 2500 W, velocidad de *impeller* de 100 rpm y de *chopper* a

750 rpm, ambos con funcionamiento intermitente (40 segundos en marcha y 20 segundos en pausa). Duración del ciclo 15 minutos.

- Ciclo 2: vacío de 80 mbar, temperatura de camisa 50 °C, potencia de microondas 2500 W, velocidad de *impeller* de 100 rpm y de *chopper* a 750 rpm, ambos con funcionamiento intermitente (50 segundos en marcha y 10 segundos en pausa). Duración del ciclo 90 minutos.
- Ciclo 3: vacío de 50 mbar, temperatura de camisa 60 °C, potencia de microondas 2500 W, velocidad de *impeller* de 150 rpm y de *chopper* a 750 rpm. Duración del ciclo 60 minutos.

Se cogen muestras al final del proceso de secado hasta alcanzar un valor de humedad por pérdida por desecación (*Loss On Drying; LOD* a 105 °C) inferior o igual al 5 %.

- Enfriado:

Al finalizar el secado se enfría el producto durante 30 minutos con una temperatura de camisa de 20 °C, un vacío de 500 mbar y con una velocidad de *impeller* de 200 rpm con funcionamiento intermitente (40 segundos en marcha y 20 segundos en pausa).

- Molienda:

Se descarga el granulado a un contenedor apropiado y se pasa por molino de alta velocidad BTM150 (Bohle, Alemania) equipado con martillos y con una malla de 1.1 mm. Luego se pasa el granulado obtenido por el mismo molino equipado con martillos y con una luz de malla de 0.5 mm.

- Mezcla lubricada:

Se transfieren la croscarmelosa sódica, la sílice coloidal anhidra y el talco a un contenedor adecuado y se mezclan durante 5 minutos a 6 rpm con un equipo mezclador PM600 (Bohle, Alemania). La mezcla obtenida se tamiza por una tamizadora cónica de alta velocidad BTS200 (Bohle, Alemania) equipada con una malla de 0.8 mm.

Se transfieren el granulado y la celulosa microcristalina al contenedor con la mezcla anterior y se mezclan durante 30 minutos a 6 rpm. Se tamiza el estearato magnésico por la tamizadora cónica de alta velocidad equipada con el tamiz de 0.5 mm y se mezcla 5 minutos a 6 rpm.

- Compresión:

La mezcla lubricada se comprime mediante una máquina de comprimir rotatoria XL200 (Korsch, Alemania) equipada con los siguientes punzones:

- Dosis de 10 mg: punzones bicóncavos ovalados de 9.00 mm x 5.30 mm con línea de rotura en la cara superior y la inscripción “10” en la cara inferior.
- Dosis de 20 mg: punzones bicóncavos ovalados de 11.96 mm x 6.60 mm con línea de rotura en la cara superior y la inscripción “20” en la cara inferior.

Se comprime la mezcla lubricada con unos parámetros de máquina óptimos y se cogen muestras para controles en proceso (*IPC; In Process Controls*) por lo menos cada 30 minutos de compresión para obtener comprimidos con las siguientes características:

Dosis 10 mg:

Peso medio (n=20)*:	125.0 ± 11.3 mg
Peso individual (n=20):	125.0 ± 18.8 mg
Dureza media (n=20)*:	85 ± 25 N
Longitud media (n=20)*:	9.0 ± 0.2 mm
Anchura media (n=20)*:	5.3 ± 0.2 mm
Espesor medio (n=20)*:	3.1 ± 0.3 mm
Friabilidad**:	≤ 1.0 %
Disgregación en agua purificada**:	≤ 15 min

Dosis 20 mg:

Peso medio (n=20) *	250.0 ± 15.0 mg
Peso individual (n=20):	250.0 ± 25.0 mg
Dureza media (n=20) *:	85 ± 25 N
Longitud media (n=20) *:	11.9 ± 0.2 mm
Anchura media (n=20) *:	6.6 ± 0.2 mm
Espesor medio (n=20) *:	4.1 ± 0.3 mm
Friabilidad **:	≤ 1.0 %
Disgregación en agua purificada **:	≤ 15 min

\*Valores medios de 20 comprimidos.

\*\*Friabilidad y disgregación sólo se analizan a inicio, mitad y final de la compresión, el resto de parámetros se comprueban por lo menos cada 30 minutos de compresión.

- Recubrimiento:

Los comprimidos se recubren en una máquina de recubrimiento BFC40 (Bohle, Alemania) con un bombo perforado de 40 litros de capacidad equipado con una boquilla de pulverización de 0.8 mm. Los parámetros de recubrimiento se detallan en la Tabla 12 y Tabla 13 (apartado 4.1.1.3).

Como controles durante el proceso de recubrimiento se determina el incremento de peso de los comprimidos y para ello se toman 50 comprimidos y se calcula el peso medio. Este control se realiza cada 500 gramos de suspensión de recubrimiento consumida.

El flujo del proceso de fabricación se detalla de forma esquemática en la Figura 29 y la Figura 30.

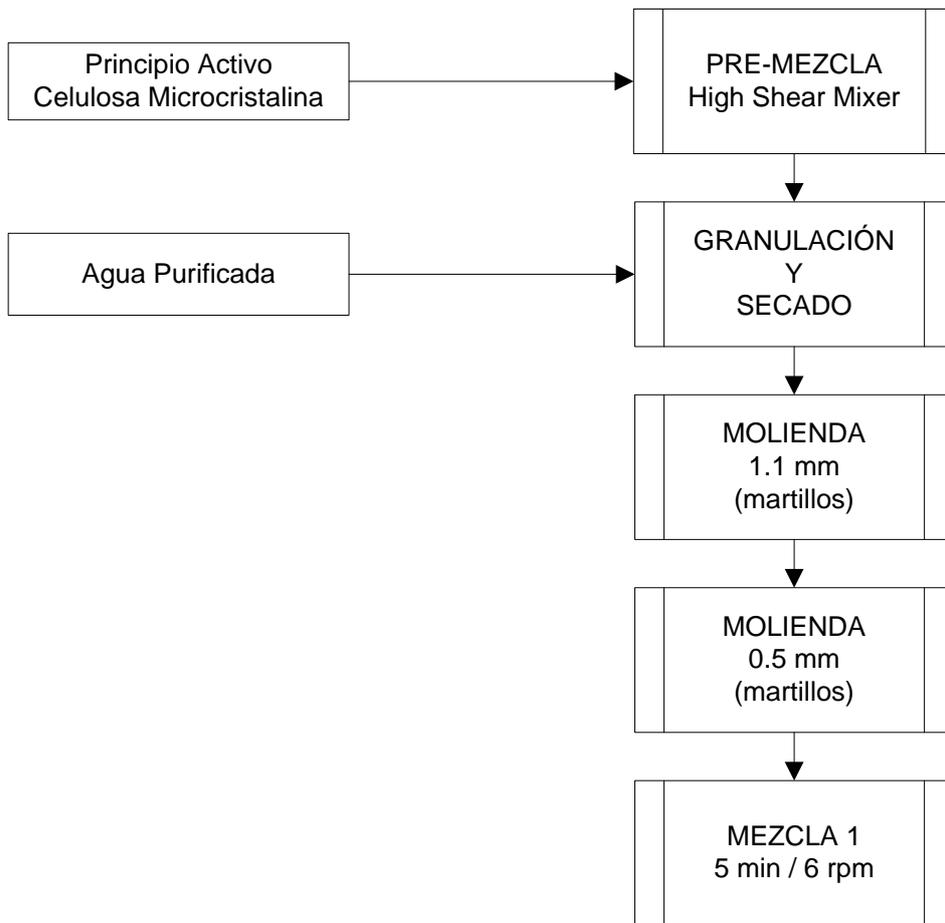


Figura 29– Flujo de proceso de la granulación del medicamento antidepresivo

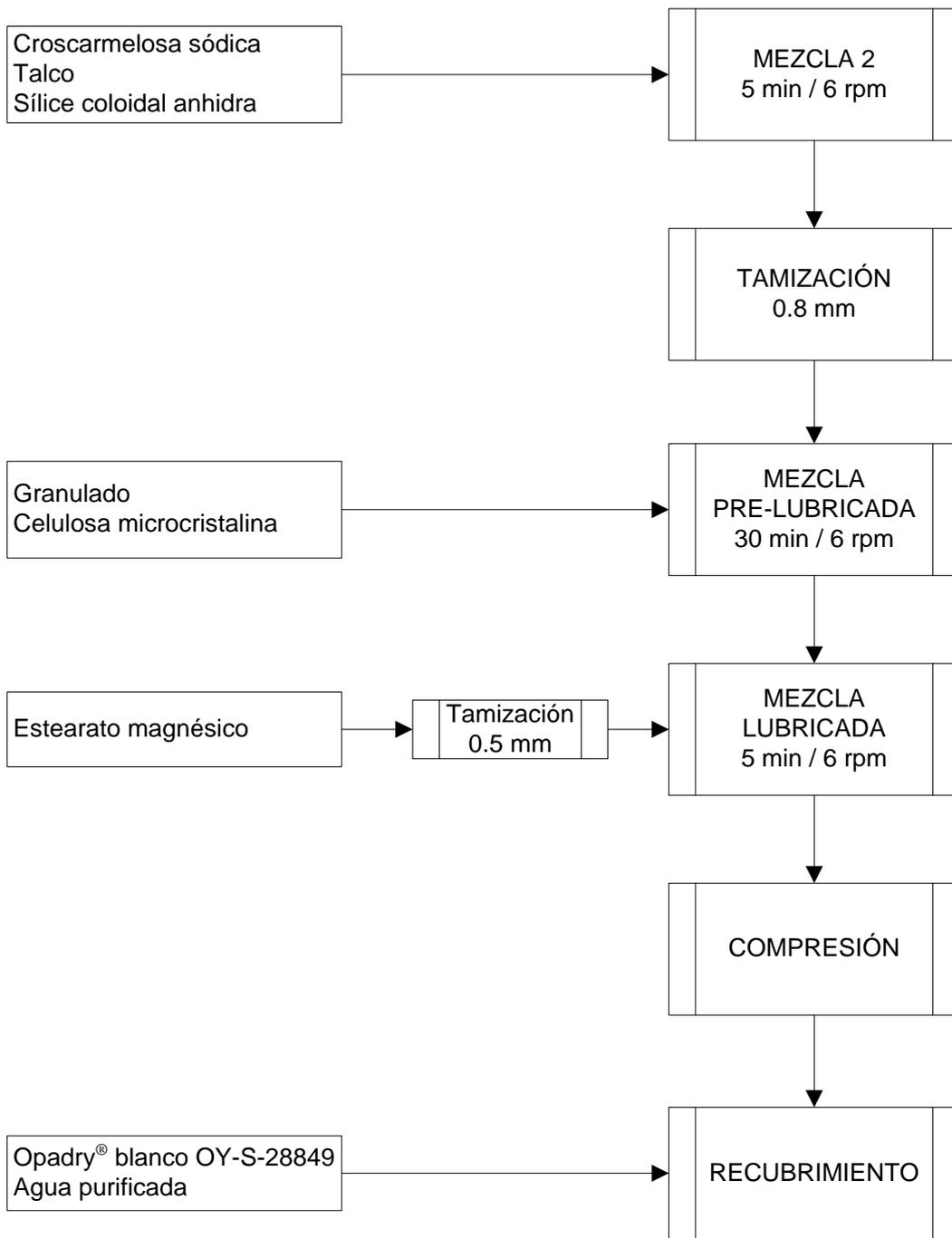


Figura 30– Flujo de proceso de mezcla y compresión del medicamento antidepresivo

#### 4.2.1.2 PREPARACIÓN DE LA DISPERSIÓN DE RECUBRIMIENTO

Las suspensiones de recubrimiento mediante Opaglos<sup>®</sup> y Opadry<sup>®</sup> son fáciles y rápidas de preparar. En general solo hay que añadir el polvo de recubrimiento en agua purificada y agitar unos 45 minutos con una pala agitadora adecuada.

Los equipos necesarios para la preparación de la suspensión son los siguientes:

- Un agitador de velocidad variable capaz de producir y mantener un vórtice durante la agitación.
- Una pala agitadora de hélice a propulsión. Para obtener un mezclado óptimo, el diámetro de la hélice debería ser equivalente a  $1/4 - 1/3$  del diámetro del recipiente de mezclado (ver Figura 31).
- El recipiente de mezclado debe ser lo suficientemente grande para contener un volumen hasta un 15%-25% mayor que la cantidad total de suspensión que se prepare. La altura del líquido y el diámetro del recipiente deberían ser iguales.

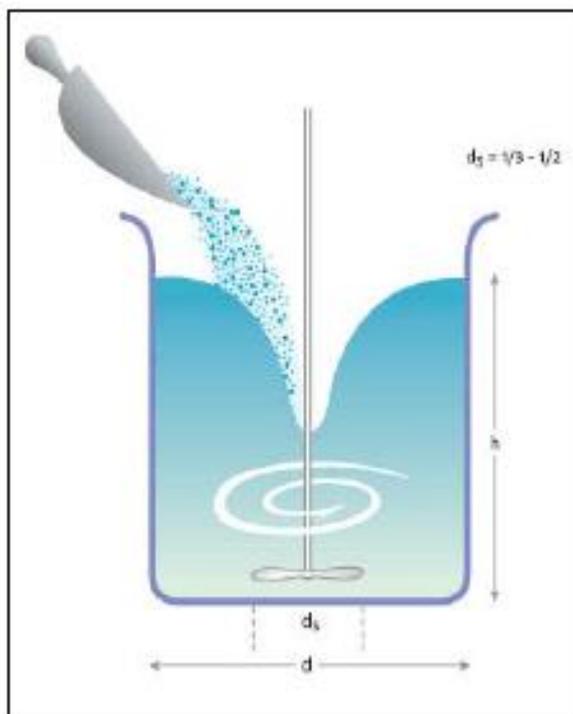


Figura 31– Método de reconstitución de las suspensiones de Opaglos<sup>®</sup> y Opadry<sup>®</sup> (73)

El proceso de mezclado se detalla a continuación: (73)

1. Pesar suficiente cantidad de Opaglos<sup>®</sup> u Opadry<sup>®</sup>.
2. Pesar suficiente cantidad de agua purificada en el recipiente de mezclado.
3. Con la pala agitadora en el centro del recipiente y lo más cerca posible de la base del recipiente de mezclado, agitar el agua hasta formar un vórtice evitando que entre aire en el líquido.
4. Añadir el polvo de Opaglos<sup>®</sup> u Opadry<sup>®</sup> en el vórtice evitando que quede polvo flotando en la superficie del líquido. En caso necesario, aumentar la velocidad del agitador para mantener el vórtice.
5. Una vez todo el polvo se ha añadido, reducir la velocidad de agitación hasta casi eliminar el vórtice. Agitar a esta velocidad durante 45 minutos.
6. Transcurridos los 45 minutos, la suspensión ya está lista para su uso en el proceso de recubrimiento. Se aconseja mantener la agitación durante todo el proceso de recubrimiento para evitar sedimentación de las partículas durante este tiempo.

#### 4.2.2 ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOTES COMERCIALES

El estudio retrospectivo propuesto se basa en los datos de proceso recopilados de 36 lotes comerciales fabricados en los últimos 6 años y con el mismo tamaño de lote (250000 comprimidos). Los lotes fueron seleccionados teniendo en cuenta los resultados de calidad generados durante la liberación al mercado de los lotes, ya que algunos lotes presentan desviaciones de calidad en relación al aspecto de los comprimidos recubiertos.

El producto seleccionado está actualmente comercializado y pertenece al portfolio de una empresa multinacional farmacéutica. Desde un punto de vista tecnológico, el producto se puede caracterizar como una forma farmacéutica sólida, obtenida por un

proceso de granulación “*single-pot*” seguida de la tamización de granulado, compresión y recubrimiento acuoso.

El equipo de granulación utilizado es un granulador de alta velocidad Vagumator VMA70 (Bohle, Alemania), equipado con un amasador (“*impeller*”) direccionado por la parte inferior y un triturador (“*chopper*”) en la parte superior del equipo. El granulado obtenido se tamiza por una tamizadora cónica de alta velocidad BTS200 (Bohle, Alemania) equipada con una malla de 0.5 mm. Para la etapa de mezclado se usan contenedores de acero inoxidable tipo MCL (Bohle, Alemania) con una capacidad de 300 litros y un equipo mezclador PM600 (Bohle, Alemania). La mezcla lubricada se comprime con una máquina de comprimir XL200 (Korsch, Alemania) de 25 estaciones con punzones redondos bicóncavos de 6 mm de diámetro, sin línea de rotura y con grabado en la cara inferior.

El método usado es un análisis multivariable de todos los parámetros de proceso recopilados, con el fin de detectar cualquier posible interdependencia y determinar de forma preliminar los parámetros críticos de proceso. Una vez detectados, se lleva a cabo un diseño experimental con los datos retrospectivos. El programa estadístico utilizado para el tratamiento y análisis de los datos es el Statgraphics 5.1.

El análisis multivariable es un método estadístico usado habitualmente para determinar la contribución de varios factores sobre un simple evento o resultado y explorar simultáneamente el comportamiento de tres o más variables. Se usa principalmente para identificar las variables menos representativas y poder así eliminarlas, de forma que se simplifican los modelos estadísticos en los que el número de variables puede ser un problema. También puede ayudar a comprender la relación entre varios grupos de variables.

Para medir y cuantificar las respuestas se coge una muestra de 500 comprimidos recubiertos por lote. Estos comprimidos son analizados visualmente y los defectos de calidad son detectados y cuantificados en base a esta muestra. El número de defectos es considerado representativo de todo el lote, estableciendo un ratio entre tamaños de muestra y del lote.

El método utilizado para medir la uniformidad de recubrimiento intra-comprimido se basa en la escala de colores Pantone® para fórmulas sólidas recubiertas, en la cual se puede identificar el color del material de recubrimiento usado Opaglos® (número de color 1215C). De acuerdo a este método, se cogen 20 comprimidos recubiertos al azar y se analizan individualmente. Cada comprimido se divide visualmente en cuatro partes iguales, siguiendo el diámetro del comprimido, y cada parte se observa mediante una lente de aumento para comparar el color con la escala de colores Pantone®. Si por lo menos una parte tiene diferente color que el resto de partes, entonces se considera que este comprimido presenta variación de color intra-comprimido.

#### 4.2.3 DISEÑO FACTORIAL

Una vez detectados los parámetros críticos de proceso en el estudio estadístico retrospectivo, la mayor parte de estos se pueden fijar a un valor óptimo sin necesidad de estudiar más variables. Sin embargo, hay dos parámetros (velocidad de bombo y temperatura de producto) que permiten un intervalo de trabajo que debe ser optimizado, por lo que se decide llevar a cabo un diseño factorial  $2^2$  con estos dos parámetros.

En este diseño de experimentos se fabrican 4 lotes de escala comercial (250000 comprimidos de tamaño de lote) mediante todas las combinaciones posibles con ambos parámetros y también se fabrica un lote con condiciones centrales, es decir, fijando los dos parámetros en un valor intermedio respecto al resto de lotes. Las pruebas del diseño factorial se detallan en la Tabla 14, incluyendo las combinaciones de parámetros por lote.

Tabla 14 – Diseño factorial con el medicamento citostático

Diseño factorial $2^2$	Variables del estudio			
	Temp. Producto	Velocidad bombo	Temp. Producto	Velocidad bombo
Prueba 1	-	-	44	7/10/10
Prueba 2	-	+	44	9/12/14
Prueba 3	+	-	48	7/10/10
Prueba 4	+	+	48	9/12/14
Punto central			46	8/11/12

#### 4.2.4 VALIDACIÓN DEL PROCESO RECUBRIMIENTO

A partir de las condiciones óptimas establecidas tras el tratamiento estadístico de los resultados del diseño factorial se planifica la validación del proceso de recubrimiento en el equipo de recubrimiento O'Hara Labcoat IIX. Para llevar a cabo la validación se fabrican 3 lotes comerciales consecutivos en los que se establecen los parámetros de proceso definidos en el estudio retrospectivo y posteriormente en el diseño factorial. Este análisis permitirá confirmar que los parámetros de proceso establecidos son los óptimos para mejorar los problemas de aspecto de los comprimidos recubiertos.

Durante el proceso de recubrimiento se realizarán controles en proceso de incremento de peso (50 comprimidos por ensayo) periódicamente (cada 500 g de dispersión añadida).

Al finalizar el proceso de recubrimiento se realizará una inspección visual según la normativa ANSI/ASQ Z1.4-2003 (74).

*Tipo de inspección:* Normal

*Tamaño de muestra:* Nivel II, muestra simple

*Niveles de aceptación (AQL):*

- Defectos inaceptables 0.015
- Defectos críticos 0.1
- Defectos mayores 1.5
- Defectos menores 2.5

Se debe coger una muestra de 800 comprimidos recubiertos de cada lote de validación y se realizará una inspección visual según el Nivel II de la normativa ANSI/ASQ Z1.4-2003 considerando un tamaño de lote de 250000 comprimidos (ver Tabla 15).

Tabla 15 – Tamaños de muestra según el nivel de inspección II (74)

<b>Tamaño de lote</b>	<b>Nivel de inspección II Letra de muestra</b>	<b>Plan de muestreo Inspección normal</b>
2 a 8	A	2 comprimidos
9 a 15	B	3 comprimidos
16 a 25	C	5 comprimidos
26 a 50	D	8 comprimidos
51 a 90	E	13 comprimidos
91 a 150	F	20 comprimidos
151 a 280	G	32 comprimidos
281 a 500	H	50 comprimidos
501 a 1200	J	80 comprimidos
1201 a 3200	K	125 comprimidos
3201 a 10000	L	200 comprimidos
10001 a 35000	M	315 comprimidos
35001 a 150000	N	500 comprimidos
150001 a 500000	P	800 comprimidos
500001 a superiores	Q	1250 comprimidos

Los criterios de aceptación y rechazo (*AQL*) dependiendo del tamaño de muestra se pueden consultar en la Tabla 16 (74). Para un tamaño de lote comprendido entre 150001 – 500000 comprimidos, se debe escoger la letra de muestreo P, que corresponde a un tamaño de muestra de 800 comprimidos. Los criterios de aceptación (*AQL*) para inspecciones normales son los siguientes:

AQL 0.015, Aceptados = 0 Rechazados = 1

AQL 0.1, Aceptados = 2 Rechazados = 3

AQL 1.5, Aceptados = 21 Rechazados = 22

AQL 2.5, Aceptados = 21 Rechazados = 22

Según el plan de muestreo para inspecciones normales de la normativa ANSI/ASQ Z1.4-2003 (ver Tabla 16), para defectos inaceptables (*AQL* 0.015) el tamaño de muestra es de 800 comprimidos y para defectos menores (*AQL* 2.5) debería ser 500 comprimidos. Sin embargo, teniendo en cuenta que el objetivo del estudio es la validación de un recubrimiento no funcional, se considera adecuado un tamaño de muestra de 800 comprimidos para todos los defectos.

Tabla 16 – Plan de muestreo para una inspección visual normal según la normativa ANSI/ASQ Z1.4-2003 (74)

Sample size code letter	Sample size	Acceptance Quality Limits, <i>AQLs</i> , in Percent Nonconforming Items and Nonconformities per 100 Items (Normal Inspection)																											
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
Q	1250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
R	2000	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		

↓ = Use the first sampling plan below the arrow. If sample size equals, or exceeds, lot size, carry out 100 percent inspection.

↑ = Use the first sampling plan above the arrow.

Ac = Acceptance number.

Re = Rejection number.

Teniendo en cuenta que se deben fabricar bajo condiciones *GMP* (*Good Manufacturing Practices*), hay una serie de documentos que hay que preparar relacionada con estos lotes de validación (75).

En primer lugar hay que preparar un protocolo de validación en el que debe constar la estrategia de la validación, así como todos los muestreos necesarios durante el proceso de fabricación para poder llevar a cabo los ensayos analíticos correspondientes. Estas muestras deben ser analizadas con unos métodos analíticos previamente validados y con los resultados analíticos se debe preparar un certificado de análisis para poder liberar los lotes al mercado, en caso que cumplan todas las especificaciones establecidas.

Todos los parámetros de proceso y cualquier observación en cualquier etapa del mismo se deben reportar en un informe de validación, que también debe incluir todos los resultados analíticos obtenidos (76).

En la Figura 32 se detalla de forma gráfica el flujo a seguir en la fabricación de los lotes de validación para cumplir con la normativa *GMP* y poder liberar los lotes al mercado (77).

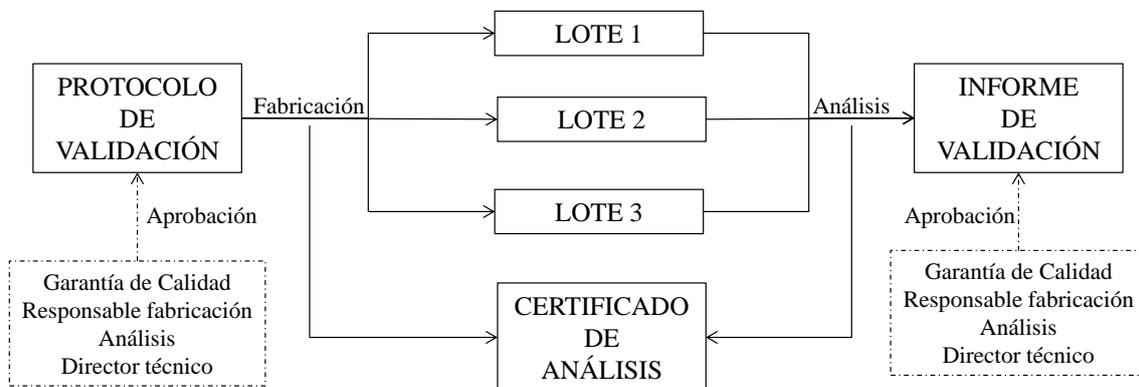


Figura 32– Flujo de la validación de proceso



## **RESULTADOS**



## **5 RESULTADOS**

### **5.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO PRELIMINAR DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES**

#### **5.1.1 LOTES COMERCIALES SIN DESVIACIONES DE CALIDAD ASOCIADAS**

De la Tabla 17 a la Tabla 28 se recopilan los datos de proceso de recubrimiento de una serie de lotes comerciales del medicamento citostático y de las dos dosis del medicamento antidepresivo, que se han fabricado según los parámetros teóricos de recubrimiento correspondientes y que no han presentado desviaciones de calidad asociadas al proceso. Por lo tanto, se trata de lotes que han sido liberados al mercado sin problemas de calidad relacionados.

Como se puede apreciar en las tablas, la duración del proceso de recubrimiento es diferente en todos los casos aunque son similares. Esto es debido a que el proceso finaliza cuando los comprimidos alcanzan un incremento de peso determinado, pero este valor está dentro de un margen permitido, por lo que cuando se coge la muestra de control en proceso y se realiza el control de peso de comprimidos, en caso que ya se encuentre dentro del margen establecido se puede considerar el proceso como finalizado. Sin embargo, si al coger la muestra el peso está en el límite inferior de la especificación, entonces se espera a coger la siguiente muestra de control en proceso para asegurar que el peso esté más centrado en la especificación. Por consiguiente, los tiempos de proceso suelen ser diferentes en cada lote.

De la misma forma que sucede con el tiempo de proceso, la cantidad total de dispersión aplicada también difiere entre lotes ya que el proceso de recubrimiento no finaliza por cantidad de dispersión aplicada, sino por incremento de peso de los núcleos.

### 5.1.1.1 MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:

En este apartado se muestran los datos de proceso de 5 lotes comerciales del medicamento citostático de 25mg.

Lote AGS01:

Tabla 17- Parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg lote AGS01

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	43	60	44	4.0	3	600	50		
10	44	62	42	4.0	3	600	50		
20	46	59	42	4.0	3	600	50		
30	46	60	42	4.0	3	600	50		
40	47	61	42	4.0	3	600	50	2000	
50	47	60	42	4.0	4	600	50		
60	47	61	42	4.0	4	600	50		
70	47	61	42	4.0	4	600	50		
80	47	60	41	4.0	4	600	50	4000	
90	47	60	41	4.0	6	600	50		
100	46	60	41	4.0	6	600	50		
110	46	60	41	4.0	6	600	50		
120	47	61	42	4.0	6	600	50		
130	47	61	42	4.0	6	600	50		
140	47	61	42	4.0	6	600	50		
150	46	60	41	4.0	6	600	50		
160	46	60	41	4.0	6	600	50	8000	P <sub>m</sub> =98.78 mg

Como se puede observar en la Tabla 17, en la columna de cantidad de dispersión aplicada, solo se especifican las cantidades de 2000 g y 4000 g, ya que estas cantidades sirven como indicación para cambiar la velocidad de bombo en cada fase de recubrimiento. Estas fases quedan claramente identificadas en la tabla, donde se aprecia el cambio de velocidad de bombo a los 40 minutos y a los 80 minutos de proceso.

Al final de la tabla aparece también el peso medio de 50 comprimidos ( $P_m$ ) que se realiza al final el proceso para verificar que éste ha finalizado y el incremento de peso es el adecuado.

Lote AGS02:

Tabla 18- Parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg lote AGS02

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	44	61	43	4.0	3	600	50		
10	49	60	44	4.0	3	600	50		
20	50	60	43	4.0	3	600	50		
30	49	61	43	4.0	3	600	50		
40	49	60	43	4.0	3	600	50	2000	
50	49	60	43	4.0	4	600	50		
60	49	60	43	4.0	4	600	50		
70	49	60	43	4.0	4	600	50		
80	49	60	43	4.0	4	600	50	4000	
90	50	61	43	4.0	6	600	50		
100	49	60	43	4.0	6	600	50		
110	49	59	43	4.0	6	600	50		
120	50	60	42	4.0	6	600	50		
130	50	60	43	4.0	6	600	50		
140	49	59	43	4.0	6	600	50		
150	49	60	43	4.0	6	600	50		
160	49	60	43	4.0	6	600	50		
170	50	60	43	4.0	6	600	50	8500	$P_m=100.56$ mg

En este lote la temperatura de producto es ligeramente mayor al resto de lotes, aunque la diferencia no es significativa. De hecho el proceso no se controla por temperatura de producto, aunque el equipo dispone de una sonda para este fin, y el control es mediante las temperaturas de entrada y de salida. En cierto modo, este hecho puede condicionar la cantidad de dispersión aplicada, ya que es más difícil mantener unas condiciones termodinámicas constantes y reproducibles entre lotes.

Lote AGS03:

Tabla 19- Parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg lote AGS03

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	42	55	42	4.0	3	600	50		
10	45	59	42	4.0	3	600	50		
20	49	60	42	4.0	3	600	50		
30	50	60	42	4.0	3	600	50		
40	49	59	42	4.0	3	600	50	2000	
50	47	56	42	4.0	4	600	50		
60	45	59	42	4.0	4	600	50		
70	45	56	40	4.0	4	600	50		
80	46	59	42	4.0	4	600	50	4000	
90	47	60	42	4.0	6	600	50		
100	47	60	42	4.0	6	600	50		
110	47	60	42	4.0	6	600	50		
120	46	59	41	4.0	6	600	50		
130	47	60	42	4.0	6	600	50		
140	47	60	42	4.0	6	600	50		
150	47	60	42	4.0	6	600	50	7500	P <sub>m</sub> =100.33 mg

En este lote la duración del proceso es menor y se consume menos dispersión de recubrimiento, aunque se llega a un peso medio dentro de especificaciones. El peso medio también es diferente entre lotes porque el incremento de peso final viene condicionado por el peso inicial de los comprimidos antes de recubrir. Para determinar este peso se cogen 50 núcleos después de la fase de pre-calentamiento (en la que pueden haber perdido algo de humedad y, por lo tanto, variar el peso) y el peso obtenido sirve de partida para calcular el peso final en función del incremento de peso deseado, siendo un 3% en este producto.

Lote AGS04:

Tabla 20- Parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg lote AGS04

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	30	62	43	4.0	3	600	50		
10	33	61	42	4.0	3	600	50		
20	32	58	42	4.0	3	600	50		
30	33	59	43	4.0	3	600	50		
40	32	60	42	4.0	3	600	50	2000	
50	32	59	42	4.0	4	600	50		
60	33	60	42	4.0	4	600	50		
70	32	60	42	4.0	4	600	50		
80	31	59	42	4.0	4	600	50	4000	
90	32	60	42	4.0	6	600	50		
100	32	60	42	4.0	6	600	50		
110	32	60	42	4.0	6	600	50		
120	33	61	43	4.0	6	600	50		
130	32	60	42	4.0	6	600	50		
140	32	60	42	4.0	6	600	50		
150	31	59	41	4.0	6	600	50		
160	32	60	42	4.0	6	600	50	8250	P <sub>m</sub> =100.21 mg

En este lote se puede observar que la temperatura de producto es bastante inferior al resto de lotes, aunque la temperatura de entrada es la misma. En este caso probablemente sea debido a un mal funcionamiento de la lectura de la sonda, ya que los valores obtenidos no se corresponden con las temperaturas de salida. De todas formas, en este lote en concreto no ha afectado a la calidad del producto y se ha podido liberar sin desviaciones de calidad asociadas.

Lote AGS05:

Tabla 21- Parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg lote AGS05

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	35	38	34	4.0	3	600	50		
10	40	44	39	4.0	3	600	50		
20	45	58	41	4.0	3	600	50		
30	47	58	41	4.0	3	600	50		
40	46	57	42	4.0	3	600	50	2000	
50	47	58	42	4.0	4	600	50		
60	47	58	42	4.0	4	600	50		
70	47	58	42	4.0	4	600	50		
80	47	58	42	4.0	4	600	50	4000	
90	46	57	41	4.0	6	600	50		
100	46	57	41	4.0	6	600	50		
110	46	57	41	4.0	6	600	50		
120	47	59	43	4.0	6	600	50		
130	47	59	42	4.0	6	600	50		
140	46	57	42	4.0	6	600	50		
150	48	60	43	4.0	6	600	50	7500	P <sub>m</sub> =100.63 mg

Este lote reproduce unas condiciones muy similares al lote AGS03 (ver Tabla 19), siendo la duración y la cantidad de dispersión aplicada las mismas. También el peso final es muy similar al lote AGS03, por lo que ambos lotes deben partir de un peso inicial equivalente.

En los 5 lotes del medicamento citostático recogidos en este apartado, se han mantenido constantes durante todo el proceso la presión de atomización (4.0 bar), el caudal de aire de entrada (600 m<sup>3</sup>/h) y el caudal de pulverización (50 g/min).

### 5.1.1.2 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:

En este apartado se muestran los datos de proceso de 4 lotes comerciales del medicamento antidepresivo de 10mg.

#### Lote ADP10.1:

Tabla 22- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 10 mg lote ADP10.1

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	43	48	45	3.0	6	690	30		
10	38	42	35	3.0	6	690	30		
20	37	53	40	3.0	6	690	30		
30	42	52	40	3.0	6	690	30	1000	
40	43	52	39	3.0	10	690	45		
50	43	50	39	3.0	10	690	45		
60	43	50	38	3.0	10	690	45		
70	41	51	39	3.0	10	690	45		
80	42	52	39	3.0	10	690	45		
90	42	52	39	3.0	10	690	45	3700	
100	42	52	39	3.0	10	690	45		
110	42	51	39	3.0	10	690	45		
120	41	51	38	3.0	10	690	45		
130	42	51	39	3.0	10	690	45		
140	41	51	38	3.0	10	690	45		
150	42	51	39	3.0	10	690	45	6400	P <sub>m</sub> =127.78 mg
160	42	50	39	3.0	10	690	45		
170	42	50	40	3.0	10	690	45		
180	41	50	40	3.0	10	690	45		
190	41	50	45	3.0	10	690	45	8000	P <sub>m</sub> =128.52 mg

Este producto tiene dos fases de proceso, claramente visibles en la Tabla 22 , ya que a partir de 1000 g de dispersión aplicada se incrementan la velocidad de bombo de 6 rpm

a 10rpm y el caudal de pulverización de 30 g/min a 45 g/min. Este cambio de parámetros coincide a los 30 minutos de proceso.

Lote ADP10.2:

Tabla 23- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 10 mg lote ADP10.2

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	41	55	38	3.0	6	670	30		
10	34	35	32	3.0	6	690	30		
20	42	52	40	3.0	6	690	30		
30	42	51	40	3.0	6	690	30	1000	
40	42	51	38	3.0	10	690	45		
50	41	52	40	3.0	10	690	45		
60	42	52	39	3.0	10	690	45		
70	20	25	35	3.0	0	0	0		Interrupción
80	40	50	39	3.0	10	690	45		
90	40	51	39	3.0	10	690	45		
100	41	50	39	3.0	10	690	45		
110	42	51	40	3.0	10	690	45		
120	42	52	41	3.0	10	690	45		
130	42	52	40	3.0	10	690	45		
140	41	52	40	3.0	10	690	45		
150	41	51	40	3.0	10	690	45		
160	41	51	39	3.0	10	690	45		
170	42	52	40	3.0	10	690	45		
180	42	52	40	3.0	10	690	45		
190	41	51	39	3.0	10	690	45	8000	P <sub>m</sub> =125.51 mg

En este lote se produce una interrupción de proceso en el minuto 70, debido a un fallo del equipo, por lo que hay que reiniciar el proceso de nuevo y restablecer las temperaturas y demás parámetros de proceso. Estas interrupciones de proceso pueden llegar a tener un impacto fuerte en el producto ya que se para el proceso repentinamente y los comprimidos están húmedos y se pueden pegar entre sí, ya que no circula aire y el

bombo no está en movimiento. De todas formas, si se puede reaccionar a tiempo y restablecer los parámetros rápidamente, el impacto se minimiza. En este lote en concreto la interrupción del proceso no afecta a la calidad del producto y se puede liberar al mercado.

Lote ADP10.3:

Tabla 24- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 10 mg lote ADP10.3

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	37	51	36	3.0	6	670	30		
10	38	41	35	3.0	6	690	30		
20	36	47	37	3.0	6	690	30		Interrupción
30	42	53	42	3.0	6	690	30	1000	
40	44	51	40	3.0	10	690	45		
50	42	52	39	3.0	10	690	45		
60	42	51	38	3.0	10	690	45		
70	42	51	39	3.0	10	690	45		
80	41	51	39	3.0	10	690	45		
90	42	52	40	3.0	10	690	45		
100	41	51	39	3.0	10	690	45		
110	41	51	39	3.0	10	690	45		
120	41	51	39	3.0	10	690	45		
130	42	52	40	3.0	10	690	45		
140	42	52	40	3.0	10	690	45		
150	42	52	40	3.0	10	690	45		
160	42	52	40	3.0	10	690	45		
170	41	51	39	3.0	10	690	45		
180	41	50	39	3.0	10	690	45		
190	42	51	40	3.0	10	690	45		
200	42	51	40	3.0	10	690	45	8500	P <sub>m</sub> =126.02 mg

En este lote también se produce una interrupción en el minuto 20 con el correspondiente descenso de temperaturas de proceso y demás parámetros. Si las interrupciones se

producen en fases más iniciales del proceso, se considera que el riesgo es menor de cara a defectos estéticos, ya que en esta fase los núcleos todavía tienen poca cantidad de película de recubrimiento aplicada y los mínimos defectos que puedan surgir quedan enmascarados a medida que se va aplicando más dispersión de recubrimiento. De lo contrario, cuanto más avanzado esté el proceso, mayor es el impacto sobre la calidad del producto.

Lote ADP10.4:

Tabla 25- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 10 mg lote ADP10.4

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	41	64	37	3.0	6	670	30		
10	35	43	34	3.0	6	690	30		
20	40	50	37	3.0	6	690	30		
30	43	53	41	3.0	6	690	30		
40	41	52	39	3.0	10	690	45		
50	41	52	39	3.0	0	0	0		Interrupción
60	42	52	40	3.0	10	690	45		
70	41	52	39	3.0	10	690	45		
80	41	51	39	3.0	10	690	45		
90	41	52	39	3.0	10	690	45		
100	41	51	39	3.0	10	690	45		
110	41	51	39	3.0	10	690	45		
120	42	52	40	3.0	10	690	45		
130	42	52	40	3.0	10	690	45		
140	41	52	39	3.0	10	690	45		
150	41	51	39	3.0	10	690	45		
160	41	51	39	3.0	10	690	45		
170	42	52	40	3.0	10	690	45		
180	41	51	39	3.0	10	690	45		
190	41	51	39	3.0	10	690	45		
200	42	52	39	3.0	10	690	45		
210	41	51	39	3.0	10	690	45	9000	P <sub>m</sub> =128.09 mg

La interrupción de proceso detectada en este lote en el minuto 50 parece durar más tiempo, ya que la duración del proceso de recubrimiento es algo mayor (210 minutos), si bien tampoco existe afectación sobre la calidad del producto final que puede ser liberado al mercado.

### 5.1.1.3 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:

En este apartado se muestran los datos de proceso de 3 lotes comerciales del medicamento antidepresivo de 20 mg.

#### Lote ADP20.1:

Tabla 26- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 20 mg lote ADP20.1

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	66	73	63	3.0	4	0	45		
10	48	38	40	3.0	4	700	45		
20	42	50	43	3.0	4	690	45	1000	
30	44	54	42	3.0	6	695	45		
40	42	52	40	3.0	6	695	45		
50	42	51	40	3.0	6	695	45		
60	41	50	43	3.0	0	0	45		Interrupción
70	41	50	40	3.0	6	695	45		
80	41	51	39	3.0	6	695	45		
90	41	52	39	3.0	6	695	45		
100	40	51	39	3.0	6	695	45		
110	41	52	39	3.0	6	695	45		
120	42	52	40	3.0	6	695	45		
130	42	52	40	3.0	6	695	45		
140	41	51	39	3.0	6	695	45		
150	41	50	39	3.0	6	695	45		
160	41	51	39	3.0	6	695	45	7000	P <sub>m</sub> =255.32 mg

Este producto presenta dos fases de proceso que vienen marcadas por la velocidad del bombo de recubrimiento, ya que ésta se debe incrementar de 4 rpm a 6 rpm cuando se han pulverizado 1000 g de dispersión de recubrimiento.

En este lote se observa una interrupción en el minuto 60 de proceso, aunque esta no afecta a la duración del proceso, siendo el más rápido de los 3 lotes estudiados y, por consiguiente, con menos dispersión aplicada.

Lote ADP20.2:

Tabla 27- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 20 mg lote ADP20.2

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	53	69	46	3.0	4	710	45		
10	42	38	37	3.0	0	0	45		Interrupción
20	46	51	35	3.0	4	690	45		
30	43	54	41	3.0	4	690	45		
40	42	52	39	3.0	6	690	45		
50	42	52	37	3.0	6	690	45		
60	43	51	38	3.0	6	690	45		
70	43	49	38	3.0	6	690	45		
80	43	51	38	3.0	6	690	45		
90	43	51	40	3.0	6	690	45		
100	42	51	39	3.0	6	690	45		
110	42	51	39	3.0	6	690	45		
120	43	52	39	3.0	6	690	45		
130	42	51	39	3.0	6	690	45		
140	42	50	39	3.0	6	690	45		
150	42	50	39	3.0	6	690	45		
160	43	52	39	3.0	6	690	45		
170	42	50	39	3.0	6	690	45		
180	42	50	39	3.0	6	690	45	8000	P <sub>m</sub> =252.78 mg

Este lote presenta una interrupción de proceso en una fase muy inicial, en el minuto 10, por lo que el impacto es menor que en el resto, ya que el proceso empieza de nuevo tras esta interrupción.

Como se observa en la Tabla 27 el caudal de aire de entrada es ligeramente inferior al lote ADP20.1 (ver Tabla 26), aunque esta diferencia no se considera significativa y puede ser debida a la precisión del equipo. También se pueden observar variaciones de caudal de aire de entrada que coinciden con las tomas de muestra para realizar los controles en proceso, ya que hay que abrir la puerta unos segundos y el caudal disminuye puntualmente.

Lote ADP20.3:

Tabla 28- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 20 mg lote ADP20.3

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	42	52	41	3.0	4	650	45		
10	42	52	39	3.0	4	700	45		
20	42	51	40	3.0	4	690	45		
30	42	51	40	3.0	6	690	45	1000	
40	42	51	40	3.0	6	690	45		
50	43	52	41	3.0	6	690	45		
60	42	51	40	3.0	0	690	45		Interrupción
70	42	51	40	3.0	6	690	45		
80	42	51	40	3.0	6	690	45		
90	43	52	41	3.0	6	690	45		
100	43	52	41	3.0	6	690	45		
110	42	51	40	3.0	6	690	45		
120	42	51	40	3.0	6	690	45		
130	42	51	40	3.0	6	690	45		
140	42	51	40	3.0	6	690	45		
150	41	50	39	3.0	6	690	45		
160	41	50	39	3.0	6	690	45		
170	41	50	40	3.0	6	690	45		
180	41	50	39	3.0	6	690	45		
190	41	50	40	3.0	6	690	45	8500	P <sub>m</sub> =255.42 mg

Igual que sucedió con el lote ADP20.1 (ver Tabla 26), en este lote también hay una interrupción de proceso en el minuto 60, aunque no afecta a la calidad del producto y el lote se puede liberar al mercado.

## 5.1.2 LOTES COMERCIALES CON DESVIACIONES DE CALIDAD ASOCIADAS

De la Tabla 29 a la Tabla 51 se recopilan los datos de proceso de recubrimiento de una serie de lotes comerciales del medicamento citostático y de las dos dosis del medicamento antidepresivo, que se han fabricado según los parámetros teóricos de recubrimiento correspondientes y que han presentado desviaciones de calidad asociadas al proceso. Por lo tanto, se trata de lotes con problemas de calidad relacionados.

### 5.1.2.1 MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:

En este apartado se muestran los datos de proceso de 7 lotes comerciales del medicamento citostático de 25 mg con problemas de calidad asociados.

Lote AGS06:

Tabla 29- Parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg lote AGS06

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	45	57	43	2.5	6	600	45		
10	47	60	41	2.5	6	600	45		
20	44	61	41	2.5	6	600	45	775	
30	43	57	40	2.5	8	600	45		
40	44	54	42	2.5	8	600	45		
50	43	50	42	2.5	0	0	0		Interrupción
60	50	60	44	2.5	8	600	45		
70	43	53	39	2.5	8	600	50		
80	48	57	43	2.5	8	600	50		
90	50	60	44	2.5	8	600	50		
100	49	58	43	2.5	8	600	50		
110	50	57	43	2.5	8	600	50		
120	50	58	43	2.5	0	0	0		Interrupción
130	50	58	45	2.5	8	600	50		
140	49	57	43	2.5	0	0	0		Interrupción
150	49	56	45	2.5	8	600	50	4800	P <sub>m</sub> =99.41 mg

El lote AGS06 presenta erosión en la zona de la inscripción de los comprimidos y algunos puntos blancos. Durante el proceso de recubrimiento y tras adicionar 2000 g de suspensión, se detectó la erosión de los comprimidos y también algunos comprimidos que se pegaban a las paredes del bombo de recubrimiento, presentando estos comprimidos puntos blancos en la superficie. Al detectar los problemas de aspecto se modificó el ángulo de inclinación del bombo y el caudal de pulverización.

Al final del proceso se cogen 500 comprimidos para inspección visual y los resultados no son aceptables. Con estos resultados se decide hacer una inspección visual de todo el lote (*sorting*) para eliminar todos los comprimidos con defectos. Tras el reprocesado del lote se realiza otro *AQL* (*Acceptable Quality Limits*), siendo los resultados correctos para liberar el lote. En la Tabla 30 se detallan los resultados antes y después del reprocesado:

Tabla 30- Resultados de *AQL* del lote AGS06

Tipo de defecto por lote	AGS06	AGS06 reprocesado
<b>DEFECTOS CRÍTICOS</b>		
Comprimidos con inscripción ilegible por erosión	33	0
Comprimidos con partes sin recubrir	0	6
<b>DEFECTOS MENORES</b>		
Comprimidos con coloración no uniforme	163	0
Comprimidos con ligera erosión sin afectar al logo	43	0

Este lote se empezó recubriendo a una presión de pulverización de 2.5 bar, a un caudal de 45 g/min y una velocidad de bombo de 6 rpm, que luego se incrementó a 8 rpm, y con estos parámetros los comprimidos presentan erosión y además se pegan a las paredes del bombo de recubrimiento. Por consiguiente, se puede concluir que una presión de pulverización más baja genera gotas de dispersión de mayor tamaño y puede provocar que los comprimidos se peguen a las paredes del equipo, ya que los comprimidos no pueden secarse homogéneamente y presentan exceso de humedad. Además, un caudal de pulverización bajo al inicio del proceso y una velocidad de bombo inicial elevada puede provocar erosión en la superficie de los comprimidos.

Durante el recubrimiento también se observan breves interrupciones de proceso (a los minutos 50, 120 y 140 respectivamente), que también afectan a la calidad del producto, así que cuantas más interrupciones de proceso se produzcan, existe más riesgo de comprimidos pegados entre sí o a las paredes del equipo por interrupción del secado.

Lote AGS07:

Tabla 31- Parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg lote AGS07

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	44	60	42	2.5	5	600	45		
10	45	55	40	2.5	5	600	45		
20	44	53	40	2.5	5	600	45		
30	44	53	41	2.5	5	600	45		
40	44	54	41	2.5	5	600	45	2000	
50	43	54	39	2.5	6	600	45		
60	43	53	40	2.5	6	600	45		
70	43	53	39	2.5	6	600	45		
80	43	53	41	2.5	6	600	45		
90	44	53	42	2.5	6	600	45		
100	42	54	40	2.5	6	600	45		
110	42	53	40	2.5	6	600	45		
120	43	53	40	2.5	6	600	45		
130	43	54	40	2.5	6	600	45		
140	43	54	41	2.5	6	600	45	6100	P <sub>m</sub> =99.53 mg

Lote AGS08:

Tabla 32- Parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg lote AGS08

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	45	60	42	2.5	5	600	45		
10	44	56	40	2.5	5	600	45		
20	43	54	39	2.5	5	600	45		
30	44	55	41	2.5	5	600	45		
40	44	56	41	2.5	5	600	45	2000	
50	43	54	40	2.5	6	600	45		
60	42	55	39	2.5	6	600	45		
70	43	55	40	2.5	6	600	45		
80	44	56	40	2.5	6	600	45		
90	43	56	41	2.5	6	600	45		
100	44	56	42	2.5	6	600	45		
110	43	55	41	2.5	6	600	45		
120	43	55	40	2.5	6	600	45		
130	43	56	40	2.5	6	600	45		
140	43	55	40	2.5	6	600	45		
150	43	55	40	2.5	6	600	45	6500	P <sub>m</sub> =99.94 mg

Lote AGS09:

Tabla 33- Parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg lote AGS09

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	43	56	42	2.5	5	600	45		
10	44	55	41	2.5	5	600	45		
20	43	54	40	2.5	5	600	45		
30	43	55	41	2.5	5	600	45		
40	42	55	39	2.5	5	600	45	2000	
50	43	55	41	2.5	6	600	45		
60	43	55	39	2.5	6	600	45		
70	43	55	41	2.5	6	600	45		
80	42	55	39	2.5	6	600	45		
90	44	55	42	2.5	6	600	45		
100	42	55	40	2.5	6	600	45		
110	43	56	41	2.5	6	600	45		
120	42	55	40	2.5	6	600	45		
130	42	54	40	2.5	6	600	45	5800	P <sub>m</sub> =99.54 mg

Durante el recubrimiento de los lotes AGS07, AGS08 y AGS09 también se detecta erosión y puntos blancos en la superficie de los comprimidos. Se realiza una inspección visual (AQL) de los tres lotes y se obtienen los resultados indicados en la Tabla 34.

Tabla 34- Resultados de AQL de los lotes AGS07, AGS08 y AGS09

Tipo de defecto por lote	AGS07	AGS08	AGS09
<b>DEFECTOS CRÍTICOS</b>			
Comprimidos con inscripción ilegible por erosión	6	10	6
Comprimidos adheridos ( <i>twinning</i> )	0	1	0
<b>DEFECTOS MAYORES</b>			
Color no uniforme entre comprimidos	0	0	172
Comprimidos con partes sin recubrir	51	60	20
Comprimidos con inscripción erosionada legible	0	17	2
<b>DEFECTOS MENORES</b>			
Comprimidos con coloración no uniforme	70	371	0
Comprimidos con superficie con ligera rugosidad	0	10	0

Con estos resultados se decide hacer una inspección visual de todo el lote (*sorting*) para eliminar todos los comprimidos con defectos. Tras el reprocesado del lote se realiza otro AQL y se obtienen los resultados indicados en la Tabla 35.

Tabla 35- Resultados de AQL de los lotes AGS07, AGS08 y AGS09 reprocesados

Tipo de defecto por lote	AGS07	AGS08	AGS09
<b>DEFECTOS CRÍTICOS</b>			
Comprimidos con inscripción ilegible por erosión	1	4	1
<b>DEFECTOS MAYORES</b>			
Color no uniforme entre comprimidos	0	0	0
Comprimidos con partes sin recubrir	12	6	1
Comprimidos con bordes astillados	0	0	1
Comprimidos erosionados sin afectar al logo	0	1	0
Comprimidos con manchas visibles o partículas adheridas	1	0	0
<b>DEFECTOS MENORES</b>			
Comprimidos con coloración no uniforme	69	0	0
Comprimidos con superficie con ligera rugosidad	15	2	0

Con estos resultados obtenidos se considera que estos lotes no cumplen especificaciones para ser liberados. Estos tres lotes se empezaron recubriendo a una presión de pulverización de 2.5 bar, a un caudal de 45 g/min y una velocidad de bombo de 5 rpm, que luego se incrementó a 6 rpm, y con estos parámetros los comprimidos presentan

erosión y además se pegan entre sí y también a las paredes del bombo de recubrimiento. Por consiguiente, se puede concluir que una presión de pulverización y un caudal bajos al inicio del proceso puede provocar que los comprimidos se peguen entre sí y a las paredes del equipo, ya que los comprimidos no pueden secarse homogéneamente y presentan exceso de humedad. Además, una velocidad de bombo inicial elevada puede provocar erosión en la superficie de los comprimidos. En efecto, a pesar de haber disminuido la velocidad de giro del bombo con respecto al lote AGS06 (se pasa de 6 y 8 rpm a 5 y 6 rpm), la velocidad sigue siendo demasiada elevada, ya que provoca que siga produciéndose el mismo defecto en los comprimidos.

Lote AGS10:

Tabla 36- Parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg lote AGS10

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	44	57	41	4.0	3	600	50		
10	45	58	42	4.0	3	600	50		
20	50	65	44	4.0	3	600	50		
30	51	64	44	4.0	3	600	50		
40	51	64	44	4.0	3	600	50	2000	
50	47	63	45	4.0	4	600	50		
60	52	61	46	4.0	4	600	50		
70	52	62	47	4.0	0	0	0		Interrupción
80	49	59	43	4.0	4	600	50	4000	
90	50	60	41	4.0	6	600	50		
100	50	61	40	4.0	6	600	50		
110	50	62	42	4.0	6	600	50		
120	49	59	40	4.0	6	600	50		
130	49	59	40	4.0	6	600	50		
140	49	60	41	4.0	6	600	50		
150	50	60	41	4.0	6	600	50		
160	49	60	41	4.0	6	600	50		
170	49	59	40	4.0	6	600	50	8250	P <sub>m</sub> =101.33 mg

Se observan comprimidos recubiertos aglomerados durante el proceso de envasado del lote. Durante el recubrimiento de este lote el proceso se interrumpió totalmente durante 12 minutos al inicio de la fase 2 del recubrimiento, es decir, se detuvieron el circuito de pulverización, sistema de calefacción de aire y bombo de recubrimiento. Probablemente esta interrupción es la causante de aglomerados, ya que la pistola puede gotear algo de suspensión al pararse el proceso y además no se produce un secado continuo y homogéneo de los comprimidos al estar estos sin movimiento y sin aire de entrada en funcionamiento para secarlos, por lo que los comprimidos pueden pegarse entre sí debido a un exceso de humedad. Además, se observan más interrupciones de corta duración durante el proceso de recubrimiento, que puede favorecer la formación de precipitados en la boquilla de la pistola pulverizadora haciendo que no pulverice correctamente.

En la Tabla 37 se detallan los resultados de los *AQL* de los comprimidos envasados y de los comprimidos pendientes de envasar.

Tabla 37- Resultados de *AQL* del lote AGS10

<b>Tipo de defecto por lote</b>	<b>AGS10 sin envasar</b>	<b>AGS10 fracción 1 envasado</b>	<b>AGS10 fracción 2 envasado</b>
<b>DEFECTOS MAYORES</b>			
<b>Comprimidos con partes sin recubrir</b>	6	9	0
<b>Comprimidos con bordes astillados</b>	0	0	9
<b>DEFECTOS MENORES</b>			
<b>Comprimidos con ligera erosión sin afectar al logo</b>	0	1	0
<b>Comprimidos con superficie con ligera rugosidad</b>	0	10	0

Se decide aceptar la parte que ya se ha envasado y rechazar los comprimidos pendientes de recubrir.

En este lote ya se optimizaron los parámetros de recubrimiento mediante un aumento de la presión de pulverización a 4.0 bar, un aumento del caudal de pulverización a 50 g/min y una disminución de la velocidad inicial del bombo de recubrimiento (3 rpm), aumentando esta progresivamente durante el proceso, primero a 4 rpm y finalmente a 6 rpm. Sin embargo aun habiendo variado estos parámetros, la interrupción del proceso

durante 12 minutos ha provocado que los comprimidos se peguen entre sí por goteo de la pistola de recubrimiento y por no producirse un secado homogéneo de los comprimidos al estar estos estáticos y sin aire de entrada.

Lote AGS11:

Tabla 38- Parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg lote AGS11

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	44	60	42	4.0	3	600	50		
10	46	61	43	4.0	3	600	50		
20	49	61	45	4.0	3	600	50		
30	48	60	44	4.0	3	600	50		
40	44	60	42	4.0	3	600	50	2000	
50	48	60	43	4.0	4	600	50		
60	47	60	43	4.0	4	600	50		
70	47	61	44	4.0	4	600	50		
80	46	60	43	4.0	4	600	50	4000	
90	47	60	44	4.0	6	600	50		
100	47	60	44	4.0	6	600	50		
110	48	61	44	4.0	6	600	50		
120	48	60	45	4.0	6	600	50		
130	48	60	45	4.0	6	600	50		
140	48	60	44	4.0	6	600	50		
150	48	59	45	4.0	6	600	50		
160	49	60	46	4.0	6	600	50		
170	48	60	45	4.0	6	600	50	8500	P <sub>m</sub> =98.56 mg

Durante la inspección visual (*AQL*) realizada durante la liberación del lote se detecta que el lote no cumple las especificaciones de aspecto. Durante el proceso de recubrimiento no se observan problemas mayores.

Se decide reprocesar el lote y descartar por inspección visual todos los comprimidos con defectos en la superficie. En la Tabla 39 se detallan los resultados de los *AQL* antes y después del reprocesado.

Tabla 39- Resultados de *AQL* del lote AGS11

<b>Tipo de defecto por lote</b>	<b>AGS11</b>	<b>AGS11 reprocesado</b>
<b>DEFECTOS MAYORES</b>		
Comprimidos con partes sin recubrir	37	4
Comprimidos con inscripción erosionada legible	1	0
Comprimidos con manchas visibles o partículas adheridas	6	0
<b>DEFECTOS MENORES</b>		
Comprimidos con parte de recubrimiento de otros comprimidos	2	0

Tras el reprocesado el lote cumple especificaciones y se realiza un análisis microbiológico que también cumple especificaciones, así que el lote se considera apto para ser liberado.

Este lote es un claro ejemplo de la poca robustez del proceso de recubrimiento, ya que habiendo variado los parámetros de proceso todavía se observan algunos comprimidos con erosión y partes sin recubrir. Al ser el grado de afectación menor y eliminarse tras la inspección visual la mayor parte de comprimidos afectados, el lote puede considerarse aceptable para su liberación y posterior comercialización.

Lote AGS12:

Tabla 40- Parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg lote AGS12

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	45	59	42	4.0	3	600	50		
10	47	65	43	4.0	3	600	50		
20	46	65	43	4.0	3	600	50		
30	45	65	41	4.0	3	600	50		
40	47	65	42	4.0	3	600	50	2000	
50	47	60	42	4.0	4	600	50		
60	48	60	43	4.0	4	600	50		
70	49	63	44	4.0	4	600	50		
80	48	62	43	4.0	4	600	50	4000	
90	46	62	43	4.0	6	600	50		
100	46	60	42	4.0	6	600	50		
110	46	60	42	4.0	6	600	50		
120	46	61	42	4.0	6	600	50		
130	46	60	42	4.0	6	600	50		
140	46	60	42	4.0	6	600	50		
150	46	60	42	4.0	6	600	50	7500	P <sub>m</sub> =99.68 mg

Para evitar un exceso de humectación de los comprimidos, en los parámetros de proceso se establece un margen de temperaturas en el cuál se va a producir la pulverización de la dispersión, por lo que siempre que la temperatura de producto esté fuera de este margen de seguridad, la pulverización se detiene hasta que la temperatura de producto se recupera y vuelve a encontrarse dentro del intervalo establecido. En este lote se decide modificar la temperatura del aire de entrada durante la fase 1 del recubrimiento de 60 °C a 65 °C, para intentar evitar que la pulverización se pare debido a la bajada de la temperatura de producto durante la pulverización, ya que ésta decrece por debajo del intervalo establecido. La interrupción del proceso de pulverización puede generar erosión de los comprimidos, ya que el bombo sigue en movimiento pero no se está aplicando película de recubrimiento.

En la Tabla 41 se resumen las interrupciones durante el proceso de recubrimiento.

Tabla 41- Interrupciones de proceso del lote AGS12

<b>Parámetro</b>	<b>Lote AGS12</b>
Temperatura teórica aire de entrada	60 °C
Temperatura aire de entrada modificada	65 °C
Interrupciones antes de la modificación	18
• Interrupciones en el recubrimiento 1	12
• Interrupciones en el recubrimiento 2	6
Interrupciones después de la modificación	0

Con estos datos se observa que la modificación de la temperatura del aire de entrada ha favorecido el recubrimiento, ya que ha eliminado las interrupciones en este lote. A modo general, se puede concluir que cuantas más interrupciones del proceso de pulverización existe mayor riesgo de erosión de comprimidos, ya que estos están en movimiento sin que se les esté aplicando película de recubrimiento.

### 5.1.2.2 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:

En este apartado se muestran los datos de proceso de 5 lotes comerciales del medicamento antidepresivo de 10 mg con problemas de calidad asociados.

#### Lote ADP10.5:

Tabla 42- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 10 mg lote ADP10.5

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	40	49	35	3.0	6	690	30		
10	43	52	36	3.0	6	690	30		
20	42	52	37	3.0	6	690	30		
30	42	52	37	3.0	6	690	30	1000	
40	42	51	37	3.0	10	690	45		
50	42	52	37	3.0	10	690	45		
60	41	51	36	3.0	10	690	45		
70	42	51	36	3.0	10	690	45		
80	42	51	37	3.0	10	690	45		
90	42	51	37	3.0	10	690	45		
100	42	51	37	3.0	10	690	45		
110	42	51	37	3.0	10	690	45		
120	50	62	47	3.0	0	0	0		Interrupción
130	42	50	40	3.0	10	690	45		
140	37	43	35	3.0	0	0	0		Interrupción
150	41	47	36	3.0	10	690	45		
160	37	48	35	3.0	0	0	0		Interrupción
170	37	45	34	3.0	10	690	45		
180	25	35	33	3.0	0	0	0		Interrupción
190	37	48	37	3.0	10	690	45		
200	37	48	37	3.0	10	690	45		
210	41	50	38	3.0	10	690	45		
220	42	51	37	3.0	10	690	45	9000	P <sub>m</sub> =127.19 mg

Lote ADP10.6:

Tabla 43- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 10 mg lote ADP10.6

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	35	50	30	3.0	6	690	30		
10	40	40	33	3.0	6	690	30		
20	41	52	36	3.0	6	690	30		
30	42	51	36	3.0	6	690	30	1000	
40	41	51	35	3.0	10	690	45		
50	41	51	35	3.0	10	690	45		
60	41	51	35	3.0	10	690	45		
70	41	51	35	3.0	10	690	45		
80	41	51	35	3.0	10	690	45		
90	42	52	36	3.0	10	690	45		
100	41	51	35	3.0	10	690	45		
110	41	51	35	3.0	10	690	45		
120	41	51	35	3.0	10	690	45		
130	38	40	37	3.0	0	0	0		Interrupción
140	36	50	32	3.0	10	690	45		
150	31	38	35	3.0	0	0	0		Interrupción
160	28	27	30	3.0	0	0	0		Interrupción
170	37	48	35	3.0	10	690	45		
180	40	45	36	3.0	0	0	0		Interrupción
190	41	47	35	3.0	10	690	45		
200	41	48	35	3.0	10	690	45		
210	41	52	36	3.0	10	690	45	8500	P <sub>m</sub> =127.62 mg

Durante el proceso de recubrimiento de los lotes ADP10.5 y ADP10.6 se pegan algunos comprimidos a las paredes del bombo y la principal hipótesis planteada para explicar tal defecto es el mal funcionamiento de la boquilla, ya que se observó que no pulverizaba correctamente y podría haber goteado algo de suspensión sobre el lecho de comprimidos. Cuando se detecta el problema se realiza una inspección visual de 500 comprimidos y el resultado es correcto, pero al final del proceso se realiza otra

inspección visual y se detectan 2 comprimidos pegados. Aunque se considera un defecto crítico, si solo se detecta un comprimido, es aceptable según procedimiento interno, por lo que se decide aceptar el lote.

En estos dos lotes se observan 4 interrupciones del proceso de pulverización en cada lote y dichas interrupciones de proceso puede generar goteo de la pistola de recubrimiento que puede conllevar la formación de comprimidos pegados al equipo o entre sí. Cuantas más interrupciones, existe mayor riesgo de obtener comprimidos pegados.

Lote ADP10.7:

Tabla 44- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 10 mg lote ADP10.7

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	40	50	37	3.0	6	690	30		
10	41	52	40	3.0	0	0	0		Interrupción
20	30	45	35	3.0	0	0	0		Interrupción
30	24	35	30	3.0	6	690	30		
40	40	54	38	3.0	6	690	30		
50	44	52	41	3.0	6	690	30	1000	
60	42	51	38	3.0	10	690	45		
70	43	51	38	3.0	10	690	45		
80	43	51	38	3.0	10	690	45		
90	43	51	38	3.0	10	690	45		
100	43	51	38	3.0	10	690	45		
110	44	52	39	3.0	10	690	45		
120	43	51	38	3.0	10	690	45		
130	43	51	38	3.0	10	690	45		
140	43	51	38	3.0	10	690	45		
150	44	52	39	3.0	10	690	45		
160	43	51	38	3.0	10	690	45		
170	42	50	37	3.0	10	690	45		
180	43	51	38	3.0	10	690	45	7250	P <sub>m</sub> =127.73 mg

En el proceso de envasado de este lote se observan aglomerados de comprimidos recubiertos y comprimidos con defectos estéticos en la inscripción, que parece que se hubieran aglomerado y posteriormente separado del resto de comprimidos. En el proceso de recubrimiento de este lote se detecta que este se para totalmente durante aproximadamente 10 minutos, presuntamente por un bloqueo de la boquilla de pulverización, y la temperatura de los comprimidos desciende hasta temperatura ambiente, por lo que puede ser el causante de la aglomeración de comprimidos, al quedar húmedos por deficiente desecación. La interrupción total del proceso provoca que el agua del recubrimiento no se evapore y, al estar los comprimidos estáticos y sin aire de entrada, no se secan de forma homogénea y se pegan entre sí.

Se realizó una inspección visual (*AQL*) de 500 comprimidos de la fracción justo cuando se paró el equipo y solo se detectaron 2 comprimidos pegados, así que el lote se considera correcto para envasar.

Lote ADP10.8:

Tabla 45- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 10 mg lote ADP10.8

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	35	45	34	3.0	6	690	30		
10	43	54	38	3.0	6	690	30		
20	44	53	40	3.0	6	690	30		
30	43	53	38	3.0	6	690	30	1000	
40	43	54	38	3.0	10	690	45		
50	42	53	37	3.0	10	690	45		
60	43	53	40	3.0	10	690	45		
70	43	53	38	3.0	10	690	45		
80	43	53	38	3.0	10	690	45		
90	41	55	41	3.0	0	0	0		Interrupción
100	42	53	40	3.0	10	690	45		
110	43	53	40	3.0	10	690	45		
120	43	52	41	3.0	10	690	45		
130	43	53	41	3.0	10	690	45		
140	43	53	41	3.0	10	690	45		
150	43	53	41	3.0	10	690	45		
160	43	53	40	3.0	10	690	45		
170	43	53	40	3.0	10	690	45		
180	42	52	40	3.0	10	690	45		
190	42	52	40	3.0	10	690	45	8100	P <sub>m</sub> =127.70 mg

Lote ADP10.9:

Tabla 46- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 10 mg lote ADP10.9

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	40	50	36	3.0	6	690	30		
10	42	51	38	3.0	6	690	30		
20	29	40	35	3.0	0	0	0		Interrupción
30	43	50	38	3.0	6	690	30		
40	41	52	40	3.0	10	690	30		
50	42	50	37	3.0	6	690	45	1000	
60	41	50	37	3.0	10	690	45		
70	41	50	36	3.0	10	690	45		
80	29	51	37	3.0	10	690	45		
90	41	33	32	3.0	0	0	0		Interrupción
100	48	62	42	3.0	10	690	45		
110	43	51	38	3.0	10	690	45		
120	43	50	35	3.0	10	690	45		
130	43	51	37	3.0	10	690	45		
140	44	41	37	3.0	0	0	0		Interrupción
150	38	47	34	3.0	10	690	35		
160	40	47	32	3.0	10	690	35		
170	33	40	35	3.0	0	0	0		Interrupción
180	40	52	36	3.0	10	690	35		
190	41	49	34	3.0	10	690	35		
200	40	52	36	3.0	10	690	35		
210	40	51	36	3.0	10	690	35		
220	42	45	37	3.0	10	690	35	9000	P <sub>m</sub> =128.72 mg

Al inicio del proceso de recubrimiento de los lotes ADP10.8 y ADP10.9 se observa que los comprimidos empiezan a pegarse a las paredes del bombo de recubrimiento. Tras verificar los parámetros usados se propone modificar algunos de ellos a mitad del proceso para evitar que los comprimidos se peguen al bombo. Los parámetros modificados son los indicados en la Tabla 47.

Tabla 47- Parámetros de recubrimiento modificados de los lotes ADP10.9 y ADP10.8

Lote	Dosis	Parámetro	Valor usado	Valor propuesto
ADP10.9	10 mg	Temperatura de producto	40 °C	42 °C
		Caudal de pulverización	45 g/min	35 g/min
ADP10.8	10 mg	Temperatura aire de entrada	52 °C	54 °C
		Temp. Máxima aire de entrada	52 °C	54 °C

En uno de ellos se decide disminuir el caudal de pulverización e incrementar ligeramente la temperatura de producto durante el proceso, ya que de esta forma el balance de pulverización/secado de comprimidos es más homogéneo y éstos no están tan humectados, con lo que se disminuye el riesgo de pegarse entre sí o al equipo. Una vez aplicados estos cambios se observa que ya no se pegan los comprimidos a las paredes del bombo, por lo tanto el caudal demasiado alto favoreció que los comprimidos estuvieran más húmedos de lo necesario.

Para evitar un exceso de humectación de los comprimidos, en los parámetros de proceso se establece un margen de temperaturas en el cuál se va a producir la pulverización de la dispersión, por lo que siempre que la temperatura de producto esté fuera de este margen de seguridad, la pulverización se detiene hasta que la temperatura de producto se recupera y vuelve a encontrarse dentro del intervalo establecido. En el lote ADP10.8 se decide modificar la temperatura del aire de entrada de 52 °C a 54 °C, para intentar evitar que la pulverización se pare debido a la bajada de la temperatura de producto durante la pulverización. La interrupción del proceso de pulverización puede generar erosión de los comprimidos, ya que el bombo sigue en movimiento pero no se está aplicando película de recubrimiento, y también puede provocar goteo de la pistola de recubrimiento que puede conllevar a comprimidos pegados al equipo o entre sí.

### 5.1.2.3 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:

En este apartado se muestran los datos de proceso de 3 lotes comerciales del medicamento antidepresivo de 20 mg con problemas de calidad asociados.

Lote ADP20.4:

Tabla 48- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 20 mg lote ADP20.4

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	40	40	37	3.0	6	700	30		
10	36	54	34	3.0	6	700	30		
20	42	52	39	3.0	6	690	30		
30	42	52	38	3.0	6	695	30		
40	41	52	38	3.0	0	0	0		Interrupción
50	41	52	38	3.0	10	695	45		
60	41	52	38	3.0	10	695	45		
70	42	51	37	3.0	10	695	45		
80	42	51	37	3.0	10	695	45		
90	42	52	38	3.0	10	695	45		
100	42	52	38	3.0	10	695	45		
110	42	52	38	3.0	10	695	45		
120	42	51	38	3.0	10	695	45		
130	42	53	41	3.0	10	0	45		Interrupción
140	42	52	39	3.0	10	695	45		
150	41	52	39	3.0	10	695	45		
160	41	52	39	3.0	10	695	45		
170	41	52	39	3.0	10	695	45	7000	P <sub>m</sub> =254.34 mg

Se observa una ligera erosión en ambas caras de los comprimidos. Aunque primero se especula que probablemente el caudal de pulverización es demasiado bajo al inicio del proceso, no permitiendo así la formación de una película en la superficie que sirva de protección para la erosión, en los siguientes lotes fabricados se descarta cambiar este parámetro porque el aspecto de los comprimidos es correcto usando el mismo equipo y parámetros. Esto evidencia la poca robustez del proceso de recubrimiento, ya que con los mismos parámetros en ocasiones sale correctamente y en otras los comprimidos presentan erosión.

La principal hipótesis es que al iniciar el proceso las paredes del bombo estaban algo pintadas del recubrimiento del lote anterior, hecho que podría haber provocado que algún comprimido se pegara con más facilidad, afectando así a la calidad de la inscripción. De todas formas es un procedimiento habitual no limpiar el equipo entre campañas de producción del mismo producto y la misma dosis, ya que no hay riesgo de contaminación cruzada. Sin embargo, en este caso habría que considerar realizar la limpieza entre lotes ya que estos comprimidos parecen más susceptibles de pegarse al bombo cuando éste presenta restos de recubrimiento de lote anterior.

Lote ADP20.5:

Tabla 49- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 20 mg lote ADP20.5

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	40	48	38	3.0	4	700	45		
10	41	52	40	3.0	4	700	45		
20	42	54	41	3.0	4	700	45		
30	42	51	40	3.0	4	700	45		
40	41	50	39	3.0	4	700	45		
50	41	50	38	3.0	6	700	45		
60	41	50	38	3.0	6	700	45		
70	42	51	40	3.0	6	700	45		
80	42	52	40	3.0	6	700	45		
90	41	51	39	3.0	6	700	45		
100	41	50	39	3.0	6	700	45		
110	41	50	39	3.0	6	700	45		
120	42	51	40	3.0	6	700	45		
130	41	50	39	3.0	6	700	45		
140	41	50	39	3.0	6	700	45		
150	40	50	39	3.0	6	700	45		
160	40	50	39	3.0	6	700	45	6900	P <sub>m</sub> =254.21 mg

Se observa una ligera rugosidad en la superficie de los comprimidos alrededor de la línea de rotura, que, según la forma y superficie del comprimido, es la zona que puede

presentar más fricción con el resto de comprimidos durante el recubrimiento. Además esta fricción se puede ver acentuada por la tecnología utilizada con el equipo de recubrimiento Bohle BFC40, ya que presenta un bombo horizontal en el cual los comprimidos tienen que realizar largos recorridos durante los cuales están en constante fricción con las paredes del equipo.

Se realiza una inspección visual (*AQL*) del lote y se obtienen los resultados que se exponen en la Tabla 50.

Tabla 50- Resultados de *AQL* del lote ADP20.5

Tipo de defecto por lote	ADP20.5
<b>DEFECTOS MENORES</b>	
Comprimidos con superficie con ligera rugosidad	108

Durante el proceso de recubrimiento no se observa ningún problema y transcurre según lo esperado. Por lo tanto esto evidencia la poca robustez del proceso de recubrimiento, ya que con los mismos parámetros en ocasiones sale correctamente y en otras ocasiones los comprimidos presentan erosión y/o rugosidad en la superficie.

Lote ADP20.6:

Tabla 51- Parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 20 mg lote ADP20.6

Tiempo (min)	Temp prod (°C)	Temp entrada (°C)	Temp salida (°C)	Presión atom (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	37	48	35	3.0	4	700	45		
10	32	43	30	3.0	4	700	45		
20	28	37	25	3.0	4	700	45		
30	33	41	30	3.0	4	700	45		
40	37	48	34	3.0	4	700	45		
50	37	49	35	3.0	6	700	45		
60	41	52	38	3.0	6	700	45		
70	45	53	43	3.0	6	700	45		
80	47	56	45	3.0	6	700	45		
90	23	42	20	3.0	6	700	45		Interrupción
100	37	47	35	3.0	6	700	45		
110	48	57	45	3.0	6	700	45		
120	33	43	30	3.0	6	700	45		Interrupción
130	45	52	42	3.0	6	700	45		
140	42	53	43	3.0	6	700	45		
150	41	51	42	3.0	6	700	45		
160	41	50	41	3.0	6	700	45		
170	41	50	41	3.0	6	700	45	7500	P <sub>m</sub> =251.07 mg

Durante la fase de precalentamiento de este lote se observó un problema con la sonda de temperatura del equipo y la fase se alargó hasta 59 minutos, cuando debería ser tan solo de unos minutos y luego el proceso se inicia según las condiciones establecidas para este producto. Al final del proceso se coge muestra de 500 comprimidos recubiertos para inspección visual (AQL) obteniendo los resultados indicados en la Tabla 52.

Tabla 52- Resultados de AQL del lote ADP20.6

Tipo de defecto por lote	ADP20.6
<b>DEFECTOS MAYORES</b>	
Comprimidos erosionados sin afectar al logo	12
<b>DEFECTOS MENORES</b>	
Comprimidos con ligera erosión sin afectar al logo	34

Con estos resultados se considera que el lote no cumple especificaciones para ser liberado y se decide rechazarlo por presentar comprimidos recubiertos erosionados.

Durante esta fase de precalentamiento el bombo está en movimiento intermitente, es decir, está en movimiento durante 20 segundos a una velocidad de 2 rpm y luego está parado durante 40 segundos. Aunque no se encuentre en movimiento continuo es un proceso agresivo para los comprimidos y pueden erosionarse, ya que durante esta fase no se está aplicando dispersión de recubrimiento. En este caso en que esta fase se ha prolongado hasta 59 minutos, parece ser el excesivo tiempo la causa de los distintos grados de erosión encontrados en la superficie de los comprimidos.

### 5.1.3 RESUMEN COMPARATIVO DE LOS DATOS DE PROCESO

A continuación se resumen de forma comparativa los parámetros de proceso detallados en la sección 5.1. De la Tabla 53 a la Tabla 55 se expresan los valores mínimos y máximos de cada parámetro y la moda (valor con una mayor frecuencia en una distribución de datos), excepto en el parámetro de velocidad de bombo, para el cual se expresan los valores de cada fase del proceso.

#### 5.1.3.1 MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:

En la Tabla 53 se resumen de forma comparativa todos los parámetros de proceso de los lotes recopilados, con y sin desviaciones de calidad asociadas, del medicamento citostático.

Tabla 53- Comparación de parámetros de proceso del medicamento citostático de 25 mg

	Lote	T producto (°C)	T entrada (°C)	T salida (°C)	P atom. (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)
Sin desviaciones	AGS01	47 (43-47)	60 (59-62)	42 (41-44)	4.0	3/4/6	600	50
	AGS02	49 (44-50)	60 (59-61)	43 (42-44)	4.0	3/4/6	600	50
	AGS03	47 (42-50)	60 (55-61)	42 (41-42)	4.0	3/4/6	600	50
	AGS04	32 (30-32)	60 (58-62)	42 (41-43)	4.0	3/4/6	600	50
	AGS05	47 (35-48)	58 (38-60)	42 (34-43)	4.0	3/4/6	600	50
Con desviaciones	AGS06	50 (43-50)	57 (55-60)	43 (39-45)	2.5	6/8	600	45/50
	AGS07	43 (42-45)	53(53-60)	40 (39-42)	2.5	5/6	600	45
	AGS08	43 (42-45)	55 (54-60)	40 (39-42)	2.5	5/6	600	45
	AGS09	43 (42-44)	55 (54-56)	41 (39-42)	2.5	5/6	600	45
	AGS10	49 (44-52)	60 (57-65)	41 (40-47)	4.0	3/4/6	600	50
	AGS11	48 (44-49)	60 (59-61)	44 (42-46)	4.0	3/4/6	600	50
	AGS12	46 (45-48)	60 (55-63)	42 (41-44)	4.0	3/4/6	600	50

En general los datos son comparables entre lotes, aunque en algunos casos hay ligeras diferencias. Principalmente estas diferencias se aprecian en la temperatura de producto, que la mide una sonda del equipo de recubrimiento a modo informativo, ya que no se puede controlar el proceso por la misma. Estas diferencias en la temperatura de producto son una indicación de la poca robustez del proceso ya que ésta no es capaz de mantenerse en unos valores constantes incluso fijando el resto parámetros iguales para todos los lotes. Sin embargo es muy importante mantener la temperatura de producto dentro de unos márgenes más reducidos y adecuados para asegurar la calidad del producto. Especialmente en el lote AGS04, como ya se había observado en la sección 5.1.1.1 y en Tabla 20, la temperatura de producto es considerablemente inferior al resto de lotes, aunque podría estar relacionada con un problema de lectura de la sonda del equipo, ya que, tras revisar los *logbooks* de los equipos y las guías de fabricación, no se identificaron causas evidentes.

Como se puede ver en la Tabla 53, los 5 lotes estudiados que no presentan desviaciones de calidad asociadas se han recubierto con los mismos parámetros de proceso. Sin embargo, en los lotes que presentan desviaciones de calidad se han modificado algunos parámetros durante el proceso de recubrimiento para intentar mejorar los problemas de

aspecto detectados. En los lotes AGS06, AGS07, AGS08 y AGS09 se establecen solo dos fases de velocidad de bombo, fijando una velocidad inicial más alta y, a su vez, se fija un caudal de pulverización y una presión de atomización más bajos que en el resto de lotes. Esta combinación no es adecuada, ya que a mayor velocidad y menor dispersión aplicada los núcleos son más susceptibles a padecer erosión.

### 5.1.3.2 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:

En la Tabla 54 se resumen de forma comparativa todos los parámetros de proceso de los lotes recopilados, con y sin desviaciones de calidad asociadas, del medicamento antidepresivo de 10 mg.

Tabla 54- Comparación de parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 10 mg

	Lote	T producto (°C)	T entrada (°C)	T salida (°C)	P atom. (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)
<b>Sin desviaciones</b>	ADP10.1	42 (37-43)	51 (42-52)	39 (35-45)	3.0	6/10	690	30/45
	ADP10.2	42 (20-42)	52 (25-55)	40 (32-41)	3.0	6/10	690	30/45
	ADP10.3	42 (37-44)	51 (41-53)	40 (35-42)	3.0	6/10	690	30/45
	ADP10.4	41 (35-42)	41 (43-64)	39 (34-41)	3.0	6/10	690	30/45
<b>Con desviaciones</b>	ADP10.5	42 (25-50)	51 (35-62)	37 (33-47)	3.0	6/10	690	30/45
	ADP10.6	41 (28-42)	51 (27-52)	35 (30-37)	3.0	6/10	690	30/45
	ADP10.7	43 (24-44)	51 (35-52)	38 (30-40)	3.0	6/10	690	30/45
	ADP10.8	43 (35-44)	53 (45-55)	40 (34-41)	3.0	6/10	690	30/45
	ADP10.9	41 (29-48)	50 (33-62)	37 (32-42)	3.0	6/10	690	30/45/35

Los lotes detallados en la Tabla 54 se han recubierto con los mismos parámetros de proceso, aunque se han modificado algunos parámetros durante el proceso de recubrimiento de algún lote para intentar mejorar los problemas de aspecto detectados.

### 5.1.3.3 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:

En la Tabla 55 se resumen de forma comparativa todos los parámetros de proceso de los lotes recopilados, con y sin desviaciones de calidad asociadas, del medicamento antidepresivo de 20 mg.

Tabla 55- Comparación de parámetros de proceso del medicamento antidepresivo de 20 mg

	Lote	T producto (°C)	T entrada (°C)	T salida (°C)	P atom. (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal (g/min)
Sin desviacione	ADP20.1	41 (40-66)	51 (50-73)	39 (39-63)	3.0	4/6	690-700	45
	ADP20.2	42 (42-53)	51 (38-69)	39 (35-46)	3.0	4/6	690-710	45
	ADP20.3	42 (41-43)	51 (50-52)	40 (39-41)	3.0	4/6	650-700	45
Con desviacione	ADP20.4	42 (36-42)	52 (40-54)	38 (34-41)	3.0	6/10	690-700	30/45
	ADP20.5	41 (40-42)	50 (48-54)	39 (38-41)	3.0	4/6	690-700	45
	ADP20.6	41 (23-48)	50 (37-57)	41 (20-45)	3.0	4/6	690-700	45

En general los datos son comparables entre lotes, aunque en el lote ADP20.4 los valores predeterminados de velocidad de bombo y caudal de pulverización son diferentes al resto de lotes. Se fija una mayor velocidad de bombo y un menor caudal de pulverización inicial, que es perjudicial para el producto, ya que a mayor velocidad y menor dispersión aplicada los núcleos son más susceptibles a padecer erosión.

#### 5.1.4 RESUMEN COMPARATIVO DE LOS TIEMPOS DE PROCESO

En este apartado se comparan los tiempos de proceso de cada fase de recubrimiento para los lotes con desviaciones y sin desviaciones asociadas. También se detallan la cantidad de dispersión consumida y el número de interrupciones durante el proceso de recubrimiento.

##### 5.1.4.1 MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:

En la Tabla 56 se resumen de forma comparativa principalmente todos los tiempos de proceso de los lotes recopilados, con y sin desviaciones de calidad asociadas, del medicamento citostático.

Tabla 56- Comparación de tiempos de proceso del medicamento citostático de 25 mg

	Lote	Pre calentamiento (min)	Recubrimiento (min)	Secado (min)	Enfriado. (min)	Dispersión aplicada (g)	Interrupciones (n°)
<b>Sin desviaciones</b>	AGS01	15	160	5	15	8000	0
	AGS02	15	170	5	15	8500	0
	AGS03	12	150	5	13	7500	0
	AGS04	14	170	5	15	8250	0
	AGS05	14	150	5	15	7500	0
<b>Con desviaciones</b>	AGS06	17	150	5	10	4800	3
	AGS07	15	140	5	11	6100	0
	AGS08	16	150	5	11	6500	0
	AGS09	17	130	5	11	5800	0
	AGS10	19	170	5	11	8250	1
	AGS11	15	170	5	13	8500	0
	AGS12	14	150	5	11	7500	0

Como ya se ha ido comentando anteriormente, principalmente se observan diferencias entre lotes en los tiempos de recubrimiento, y por consiguiente en la cantidad de dispersión añadida, porque el proceso de recubrimiento se finaliza por incremento de peso de los comprimidos. Sin embargo, estas diferencias también pueden ser indicativas de un proceso poco robusto. De modo general, en la Tabla 56 también se puede apreciar que los lotes con problemas de calidad asociados son los que presentan mayor número de interrupciones de proceso.

#### 5.1.4.2 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:

En la Tabla 57 se resumen de forma comparativa principalmente todos los tiempos de proceso de los lotes recopilados, con y sin desviaciones de calidad asociadas, del medicamento antidepresivo de 10 mg.

Tabla 57- Comparación de tiempos de proceso del medicamento antidepresivo de 10 mg

	Lote	Pre calentamiento (min)	Recubrimiento (min)	Secado (min)	Enfriado. (min)	Dispersión aplicada (g)	Interrupciones (n°)
<b>Sin desviaciones</b>	ADP10.1	0	190	5	7	8000	0
	ADP10.2	0	190	5	7	8000	1
	ADP10.3	2	200	5	7	8500	1
	ADP10.4	0	210	5	7	9000	1
<b>Con desviaciones</b>	ADP10.5	19	220	5	5	9000	4
	ADP10.6	25	210	5	5	8500	4
	ADP10.7	16	180	5	7	7250	2
	ADP10.8	17	190	5	5	8100	1
	ADP10.9	19	220	5	6	9000	4

En la Tabla 57 se puede observar que los lotes sin desviaciones de calidad asociadas presentan unos tiempos de pre calentamiento muy inferiores a los lotes con problemas de calidad. El motivo de los tiempos tan bajos probablemente sea que el bombo se había pre-calentado previamente en vacío para optimizar el proceso y reducir la probabilidad de erosión de los núcleos. Por consiguiente, en estos lotes se confirma que cuando mayor es el tiempo de pre calentamiento más problemas de calidad genera.

De la Tabla 57 también se puede destacar el número de interrupciones de proceso, que es mayor en los lotes con problemas de calidad asociados.

#### 5.1.4.3 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:

En la Tabla 58 se resumen de forma comparativa principalmente todos los tiempos de proceso de los lotes recopilados, con y sin desviaciones de calidad asociadas, del medicamento antidepresivo de 20 mg.

Tabla 58- Comparación de tiempos de proceso del medicamento antidepresivo de 20 mg

	Lote	Pre calentamiento (min)	Recubrimiento (min)	Secado (min)	Enfriado. (min)	Dispersión aplicada (g)	Interrupciones (n°)
Sin desviaciones	ADP20.1	0	160	5	7	7000	1
	ADP20.2	0	180	5	7	8000	1
	ADP20.3	25	190	5	8	8500	1
Con desviaciones	ADP20.4	0	170	5	9	7000	2
	ADP20.5	11	160	5	13	6900	0
	ADP20.6	59	170	5	7	7500	2

Cabe destacar de la Tabla 58 que el lote ADP20.6 presenta un tiempo de pre calentamiento muy elevado (59 minutos) mientras que el resto de lotes presentan tiempos menores. El tiempo de pre calentamiento debe ser lo más reducido posible para evitar problemas de erosión de los núcleos, ya que en esa fase todavía no se aplica dispersión, y en este lote puede ser el causante de los defectos estéticos asociados.

Los lotes con desviaciones de calidad asociadas también presentan mayor número de interrupciones de proceso, como se ha visto en los productos anteriores, por lo que confirma que cuantas más interrupciones de proceso más defectos de calidad se observan en los comprimidos recubiertos.

#### 5.1.5 DATOS DE LIBERACIÓN DE LOS LOTES COMERCIALES SIN DESVIACIONES DE CALIDAD ASOCIADAS

En esta sección se detallan los datos obtenidos de los ensayos analíticos realizados de liberación de cada producto.

Respecto al parámetro de dureza, los resultados representados corresponden a comprimidos recubiertos y, teniendo en cuenta que se trata de producto acabado, los resultados obtenidos son mayores que los valores obtenidos durante la compresión debido al efecto del recubrimiento pelicular. Por consiguiente el límite de especificación es también diferente a los límites de los controles en proceso de compresión. De la Tabla 59 a la Tabla 64 se incluyen todos los resultados obtenidos.

### 5.1.5.1 MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:

En la Tabla 59 se resumen los resultados analíticos de liberación de los lotes sin desviaciones de calidad del medicamento citostático.

Tabla 59- Resultados de liberación de los lotes sin desviaciones del medicamento citostático de 25 mg

Parámetro	Número de lote					Especificación
	AGS01	AGS02	AGS03	AGS04	AGS05	
Aspecto	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Amarillo, redondo
Diámetro	6.0 mm	6.0 mm	6.0 mm	6.0 mm	6.0 mm	5.8 - 6.2 mm
Espesor	4.0 mm	4.0 mm	4.0 mm	4.0 mm	4.0 mm	3.7 – 4.3 mm
Dureza	59 N	61 N	61 N	67 N	61 N	30 – 90 N
Disgregación en agua	1 min	2 min	2 min	1 min	1 min	≤ 15 min
Contenido en agua	2.4 %	2.7 %	2.6 %	2.4 %	2.5 %	≤ 4.0 %
Disolución en 15 min	98 %	102 %	101 %	105 %	100 %	≥ 85 %
Disolución en 30 min	98 %	102 %	102 %	106 %	101 %	≥ 85 %
Riqueza ( <i>assay</i> )	24.6 mg	25.3 mg	25.4 mg	24.7 mg	25.0 mg	23.8 - 26.3 mg/cp
Uniformidad de contenido	98.8 %	101.2 %	101.6 %	98.7 %	100.0 %	---
Impurezas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	≤ 0.2 %

Como se observa en la Tabla 59, el diámetro y el espesor de los comprimidos recubiertos es muy constante en todos los lotes y está centrado en las especificaciones. Este dato, junto con la dureza, evidencia que el proceso de compresión ha sido muy estable y que estos parámetros no se han visto alterados durante el recubrimiento, por lo que el espesor de la capa de recubrimiento es uniforme entre lotes.

La dureza obtenida en los comprimidos recubiertos está alrededor de unos 20 N por encima de la dureza medida en los controles en proceso de la compresión y es debido al efecto de la película del polímero de recubrimiento y al efecto de las temperaturas aplicadas durante el proceso de recubrimiento (es conocido que la aplicación de temperatura aumenta la dureza del comprimido).

El resto de parámetros de liberación están dentro de especificaciones y no presentan tendencias entre lotes.

### 5.1.5.2 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:

En la Tabla 60 se resumen los resultados analíticos de liberación de los lotes sin desviaciones de calidad del medicamento antidepresivo de 10 mg.

Tabla 60- Resultados de liberación de los lotes sin desviaciones del medicamento antidepresivo de 10 mg

Parámetro	Número de lote				Especificación
	ADP10.1	ADP10.2	ADP10.3	ADP10.4	
Aspecto	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Blanco, ovalado
Dureza	123 N	116 N	128 N	132 N	$\geq 85$ N
Disgregación en agua	2 min	1 min	2 min	1 min	$\leq 15$ min
Contenido en agua	3.4 %	3.2 %	3.4 %	3.4 %	$\leq 8.0$ %
Disolución en 30 min	98 %	95 %	97 %	98 %	$\geq 75$ %
Riqueza ( <i>assay</i> )	9.7 mg	9.7 mg	9.7 mg	9.8 mg	9.7 – 10.5 mg/cp
Uniformidad de contenido	96.6 %	97.2 %	95.6 %	97.9 %	---
Impurezas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	$\leq 0.2$ %

En este producto no se determinan el diámetro y el espesor de los comprimidos recubiertos, ya que las especificaciones del producto no lo requieren.

Respecto a la dureza, en este caso los valores obtenidos se encuentran sobre unos 40 N por encima de la dureza obtenida en los controles en proceso de la compresión, debido al efecto de la película de recubrimiento y de las temperaturas aplicadas durante el proceso. Los resultados cumplen las especificaciones establecidas.

El resto de parámetros de liberación están dentro de especificaciones y no presentan tendencias entre lotes.

### 5.1.5.3 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:

En la Tabla 61 se resumen los resultados analíticos de liberación de los lotes sin desviaciones de calidad del medicamento antidepresivo de 20 mg.

Tabla 61- Resultados de liberación de los lotes sin desviaciones del medicamento antidepresivo de 20 mg

Parámetro	Número de lote			Especificación
	ADP20.1	ADP20.2	ADP20.3	
Aspecto	Cumple	Cumple	Cumple	Blanco, ovalado
Dureza	129 N	141 N	134 N	$\geq 85$ N
Disgregación en agua	1 min	1 min	1 min	$\leq 15$ min
Contenido en agua	3.0 %	3.1 %	3.2 %	$\leq 8.0$ %
Disolución en 30 min	101 %	99 %	100 %	$\geq 75$ %
Riqueza ( <i>assay</i> )	20.4 mg	20.0 mg	20.3 mg	19.4 – 21.0 mg/cp
Uniformidad de contenido	99.6 %	99.8 %	98.6 %	---
Impurezas	Cumple	Cumple	Cumple	$\leq 0.2$ %

Como se ha observado en los otros productos, la dureza obtenida en la liberación de los lotes es mayor a la dureza obtenida durante la compresión y está dentro de las especificaciones establecidas.

El resto de parámetros evaluados están dentro de especificaciones y no presentan tendencias. Estos parámetros no son indicativos de la robustez del proceso de recubrimiento aunque forman parte de los ensayos analíticos de liberación del producto.

#### 5.1.6 DATOS DE LIBERACIÓN DE LOS LOTES COMERCIALES CON DESVIACIONES DE CALIDAD ASOCIADAS

En los 3 productos estudiados se especifica que el aspecto de los comprimidos recubiertos durante la liberación cumple especificaciones, ya que estas definen que se tienen que obtener comprimidos de un color y una forma determinada. De todas formas, en este ensayo visual no se tienen en cuenta los problemas de calidad detectados en estos productos, como por ejemplo la erosión.

##### 5.1.6.1 MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:

En la Tabla 62 se resumen los resultados analíticos de liberación de los lotes con desviaciones de calidad del medicamento citostático.

Tabla 62- Resultados de liberación de los lotes con desviaciones del medicamento citostático de 25 mg

Parámetro	Número de lote							Especificación
	AGS06	AGS07	AGS08	AGS09	AGS10	AGS11	AGS12	
Aspecto	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Amarillo, redondo
Diámetro	6.0 mm	6.0 mm	6.0 mm	6.0 mm	6.0 mm	6.0 mm	6.0 mm	5.8 - 6.2 mm
Espesor	4.0 mm	4.0 mm	4.1 mm	4.0 mm	4.1 mm	4.0 mm	4.0 mm	3.7 – 4.3 mm
Dureza	58 N	58 N	55 N	54 N	57 N	55 N	60 N	30 – 90 N
Disg. en agua	1 min	1 min	1 min	1 min	1 min	1 min	2 min	≤ 15 min
Contenido agua	2.5 %	2.7 %	2.6 %	2.7 %	2.6 %	2.9 %	2.5 %	≤ 4.0 %
Disol. 15 min	98 %	100 %	100 %	100 %	101 %	99 %	96 %	≥ 85 %
Disol. 30 min	98 %	100 %	100 %	101 %	102 %	99 %	98 %	≥ 85 %
Riqueza ( <i>assay</i> )	24.3 mg	24.9 mg	25.4 mg	24.8 mg	24.8 mg	25.0 mg	25.2 mg	23.8-26.3 mg/cp
Unif. contenido	97.5 %	99.7 %	101.7 %	99.1 %	99.0 %	100.0%	100.8%	---
Impurezas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	≤ 0.2 %

Como se observaba en los lotes sin desviaciones (ver Tabla 59), en estos lotes el diámetro y el espesor de los comprimidos recubiertos es también muy constante en todos los lotes y está centrado en las especificaciones (ver Tabla 62), por lo tanto indica que el proceso de compresión ha sido muy estable y que estos parámetros no se han visto alterados durante el recubrimiento.

La dureza obtenida en los comprimidos recubiertos está alrededor de unos 20 N por encima de la dureza medida en los controles en proceso de la compresión y es debido al efecto de la película del polímero de recubrimiento y a las temperaturas aplicadas durante el proceso.

El resto de parámetros de liberación están dentro de especificaciones y no presentan tendencias entre lotes.

#### 5.1.6.2 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:

En la Tabla 63 se resumen los resultados analíticos de liberación de los lotes con desviaciones de calidad del medicamento antidepresivo de 10 mg.

Tabla 63- Resultados de liberación de los lotes con desviaciones del medicamento antidepresivo de 10 mg

Parámetro	Número de lote					Especificación
	ADP10.5	ADP10.6	ADP10.7	ADP10.8	ADP10.9	
Aspecto	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Blanco, ovalado
Dureza	129 N	124 N	115 N	124 N	126 N	≥ 85 N
Disg. en agua	2 min	2 min	2 min	2 min	4 min	≤ 15 min
Contenido agua	2.5 %	2.5 %	3.3 %	2.4 %	2.8 %	≤ 8.0 %
Disolución 30 min	99.9 %	99.5 %	101.0 %	98.0 %	100.0%	≥ 75 %
Riqueza ( <i>assay</i> )	9.8 mg	10.1 mg	10.0 mg	10.0 mg	10.1 mg	9.7 – 10.5 mg/cp
Unif. de contenido	97.2 %	99.2 %	100.7 %	99.5 %	102.3 %	---
Impurezas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	≤ 0.2 %

En este caso los valores obtenidos de dureza se encuentran unos 40 N por encima de la dureza obtenida en los controles en proceso de la compresión, debido al efecto de la película de recubrimiento y de las temperaturas aplicadas durante el proceso. Los resultados cumplen las especificaciones establecidas.

El resto de parámetros de liberación están dentro de especificaciones y no presentan tendencias entre lotes.

#### 5.1.6.3 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:

En la Tabla 64 se resumen los resultados analíticos de liberación de los lotes con desviaciones de calidad del medicamento antidepresivo de 20 mg.

Tabla 64- Resultados de liberación de los lotes con desviaciones del medicamento antidepresivo de 20 mg

Parámetro	Número de lote			Especificación
	ADP20.4	ADP20.5	ADP20.6	
Aspecto	Cumple	Cumple	Cumple	Blanco, ovalado
Dureza	134 N	121 N	141 N	≥ 85 N
Disgregación en agua	1 min	1 min	2 min	≤ 15 min
Contenido en agua	3.3 %	3.9 %	3.6 %	≤ 8.0 %
Disolución en 30 min	96 %	101 %	99 %	≥ 75 %
Riqueza ( <i>assay</i> )	19.4 mg	19.7 mg	19.6 mg	19.4 – 21.0 mg/cp
Uniformidad de contenido	96.0 %	99.0 %	97.0 %	---
Impurezas	Cumple	Cumple	Cumple	≤ 0.2 %

La dureza obtenida en la liberación de los lotes es mayor a la dureza obtenida durante la compresión y está dentro de las especificaciones establecidas.

El resto de parámetros evaluados están dentro de especificaciones y no presentan tendencias.

## **5.2 RESULTADOS DEL ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOTES COMERCIALES**

Para realizar este estudio se escoge el producto comercial citostático, ya que es el que presenta ciertos defectos de aspecto más acentuados y que en ocasiones no cumplen con las especificaciones del producto. Esta es una indicación clara de un proceso inadecuado y poco robusto, ya que estableciendo siempre los mismos parámetros de recubrimiento puede llevar a resultados de aspecto y desviaciones de calidad completamente diferentes entre lotes. Los defectos de calidad se pueden clasificar en los siguientes tres grupos:

- Erosión
- Puntos blancos
- Deficiente uniformidad de recubrimiento (color no homogéneo)

En la Figura 33 se muestran de forma ilustrativa los grupos de defectos mencionados anteriormente. La erosión se observa principalmente en el logo, que puede llegar a ser ilegible dependiendo del grado de erosión. Los puntos blancos son causados normalmente por “*picking/sticking*” (pegado de comprimidos y posterior separación) y “*chipping*” (golpes en el canto del comprimido). En ocasiones se trata de puntos blancos de tamaño considerable y probablemente están causados por el fenómeno de “lavado”, mediante el cual la suspensión de recubrimiento se escurre de la superficie del comprimido debido a la composición del Opaglos<sup>®</sup> en cuestión y también al radio de curvatura de ambas caras del comprimido, que es bastante pronunciado. La uniformidad de recubrimiento se define como homogeneidad de color y aspecto, teniendo en cuenta que se trata de un recubrimiento no funcional. La uniformidad de recubrimiento se puede medir en un comprimido individual (uniformidad intra-comprimido), presentando poca homogeneidad de color, o bien entre varios comprimidos (uniformidad inter-

comprimido), presentando buena distribución de color individual y deficiente homogeneidad entre comprimidos.

Para poder llevar a cabo el estudio retrospectivo se parte de los datos de proceso recopilados para este producto comercial en la primera fase del proyecto, pero es necesario ampliar el número de lotes comerciales para poder tratarlos estadísticamente. De este modo se estudian un total de 36 lotes comerciales y se pretende detectar los parámetros críticos de proceso retrospectivamente y evaluar si su impacto es significativo sobre las respuestas estudiadas, con el fin de poder establecer unos márgenes de trabajo adecuados para cada uno de los parámetros de recubrimiento.



Figura 33- Ejemplos de erosión, puntos blancos y uniformidad de recubrimiento (fotografías de elaboración propia)

El proceso de recubrimiento se puede dividir en las siguientes etapas: pre-calentamiento de núcleos, recubrimiento 1, recubrimiento 2, recubrimiento 3, secado y enfriado.

Se establecen 3 fases de pulverización para poder incrementar la velocidad del bombo de forma gradual a lo largo del proceso, como se puede observar en la Tabla 65. En una fase preliminar se recopilan los parámetros de proceso que pueden tener un impacto en el proceso de recubrimiento, con el fin de evaluar qué parámetro puede tener un impacto mayor en el aspecto final del comprimido. Estos parámetros se detallan para los 36 lotes en la Tabla 65.

Tabla 65- Parámetros de proceso recopilados por lote del producto citostático 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 (m³/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	91.8	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	91.5	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.

### 5.2.1 ANÁLISIS DE LOS FACTORES

Todos los parámetros detallados en la Tabla 65 fueron tratados de forma preliminar en un estudio multivariable para poder determinar la posible existencia de interdependencia entre ellos, que no permita que puedan ser tratados juntos en el mismo estudio estadístico. En tal caso, éstos deberían ser tratados en estudios paralelos o incluso deberían ser eliminados del estudio. Los resultados del estudio multivariable se detallan en la Tabla 66, mostrando la probabilidad de cada factor de ser dependientes entre sí. Dos o más factores se consideran dependientes cuando el p-valor experimental calculado es 0.0000. Según esta aproximación, los factores que muestran un elevado grado de dependencia con otros parámetros son:

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

Sin embargo, algunos p-valores reportados en la Tabla 66 parecen indicar interdependencia con otros parámetros, pero no se consideran representativos porque el número de interacciones observadas es menor comparado con los tres factores mencionados anteriormente (velocidad de bombo, presión de atomización y caudal de pulverización). Además, teniendo en cuenta los resultados de interdependencia obtenidos, algunos parámetros han sido descartados para el diseño experimental retrospectivo, así como por ejemplo alguna velocidad de bombo. Como las velocidades de bombo en las diferentes etapas de recubrimiento son dependientes entre sí, estas no pueden ser tratadas conjuntamente en el mismo análisis. Solo se ha tenido en cuenta la velocidad de bombo de la primera etapa de recubrimiento (recubrimiento 1), ya que ésta fue considerada la más crítica desde un punto de vista de proceso, porque los comprimidos sin película de polímero son más susceptibles a adquirir defectos de aspecto.

Según los resultados detallados en la Tabla 66, se puede confirmar que los siguientes factores son interdependientes y no pueden ser evaluados conjuntamente en el mismo estudio: velocidad de bombo, presión de atomización y caudal de pulverización. Estos parámetros se deberían tratar separadamente en el estudio retrospectivo y

posteriormente analizar la relación entre los diferentes estudios. Por consiguiente, estos análisis deben repetirse tres veces, correspondiendo cada análisis a cada uno de los tres parámetros interdependientes por separado, junto con el resto de parámetros a evaluar.

Tabla 66- Resultados obtenidos del estudio multivariable

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	0,1530	0,3851	0,4158	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	0,9154	0,0156	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	0,0884																			
	Temp. Entrada	0,0182	0,0004	0,5185																		
	Temp. Ent. Min.	0,1194	0,0000	0,5804	0,0001																	
	Temp. Ent. Max.	0,9459	0,9133	0,0659	0,8306	0,4699																
	Temp. Salida	0,0061	0,0432	0,0686	0,0135	0,1625	0,6198															
	Temp. Salida min.	0,2299	0,0000	0,9511	0,0000	0,0000	0,8980	0,0276														
	Temp. Salida max.	0,1157	0,3093	0,0010	0,9538	0,0730	0,0003	0,2031	0,5866													
	Presión atom.	0,0149	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	0,0156	0,3159	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	0,4115	0,8400	0,7791	0,2351	0,1655	0,6373	0,2386								
	Caudal pulv.	0,2806	0,5156	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	0,1176	0,2428	0,6835	0,7305	0,0141	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	0,1461	0,0736	0,0248	0,0039	0,0010	0,0001	0,0141	0,7632	0,6927	0,1881	0,0419				
	Tiempo enf.	0,4300	0,2357	0,2614	0,0021	0,5364	0,4151	0,0590	0,0021	0,0220	0,0240	0,0574	0,3167	0,7057	0,1758	0,9542	0,2922	0,1611	0,1164			
	Disp. Aplicada	0,8289	0,0754	0,1469	0,1086	0,2526	0,0135	0,5854	0,2415	0,0118	0,0152	0,0026	0,0060	0,0040	0,1125	0,0151	0,7211	0,9659	0,1438	0,4913		
Interrup. proceso	0,8853	0,0122	0,3856	0,0078	0,0712	0,7603	0,8730	0,0002	0,3989	0,0190	0,0059	0,0050	0,0085	0,0576	0,2313	0,2151	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.

## 5.2.2 ANÁLISIS DE LAS RESPUESTAS

Los resultados obtenidos del análisis multivariable permiten, a modo orientativo, considerar que parámetros pueden tener un impacto significativo ( $p < 0.05$ ) sobre las respuestas evaluadas. Sin embargo, estos resultados deben ser tratados como una estimación, ya que el grado de significación está basado en el resultado de un diseño experimental estadístico con datos retrospectivos. Según el resultado de dicho estudio multivariable, los siguientes parámetros pueden tener un impacto significativo sobre las respuestas:

- Temperatura del aire de secado de entrada
- Temperatura del aire de secado de salida
- Temperatura máxima del aire de salida
- Presión de atomización
- Caudal de aire
- Tiempo de enfriado

Teniendo en cuenta que tanto la temperatura de entrada como la de salida pueden tener impacto significativo, se propuso evaluar también la temperatura de producto, ya que es la temperatura más crítica y va directamente relacionada con la formación de la película de recubrimiento.

Las temperaturas mínimas y máximas se han excluido del análisis posterior, porque éstas no pueden ser fijadas como parámetro en el proceso de recubrimiento. Se incluyen a modo informativo y pueden ser útiles para evaluar si el proceso está bajo control.

El caudal de aire de entrada no se consideró que pueda afectar la calidad de los comprimidos, basado en la propia experiencia en procesos de recubrimiento de comprimidos, ya que dicho parámetro se mantiene constante en todos los lotes estudiados y las pequeñas variaciones observadas entre lotes son causadas por la propia variabilidad del equipo.

Además, algunos parámetros no parecen tener impacto significativo sobre las respuestas según el estudio multivariable:

- Velocidad de bombo
- Caudal de pulverización
- Tiempo de pre-calentamiento
- Tiempo de recubrimiento
- Dispersión aplicada

Sin embargo, se considera importante la monitorización de estos parámetros durante el proceso de recubrimiento, porque pueden influir directamente sobre el aspecto de los comprimidos. Por consiguiente, estos parámetros se incluirán en el estudio.

### 5.2.3 DISEÑO EXPERIMENTAL ESTADÍSTICO RETROSPECTIVO

Teniendo en cuenta los resultados orientativos obtenidos del análisis multivariable y basado en la propia experiencia en procesos de recubrimiento y posibles interacciones entre factores, los factores no dependientes entre sí seleccionados para el diseño experimental estadístico con datos retrospectivos son los siguientes:

- Dispersión aplicada (B)
- Tiempo de recubrimiento (G)
- Tiempo de enfriado (C)
- Temperatura de producto (E)
- Tiempo de pre-calentamiento (F)
- Temperatura de entrada (D)

Estos parámetros han sido seleccionados para llevar a cabo tres estudios estadísticos en paralelo, comparando cada variable interdependiente con el resto de parámetros mencionados, con el fin de evaluar si tienen algún impacto significativo en cada una de las tres respuestas estudiadas (erosión, puntos blancos y uniformidad de recubrimiento). En la Tabla 67 se muestra un resumen esquemático de los parámetros evaluados en cada estudio y los datos por lote están detallados en la Tabla 65 (columnas sombreadas).

Tabla 67- Diseños experimentales estadísticos llevados a cabo basados en los resultados del estudio multivariable

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

Los resultados de probabilidad por estudio se resumen en las Tabla 68, Tabla 69 y Tabla 70, donde se reportan los p-valores obtenidos por parámetro comparados con cada defecto de aspecto (respuesta).

Tabla 68- Resultados estadísticos del estudio 1 basado en la velocidad de bombo

		P - valor						
Factores	Respuestas	Dispersión aplicada	Tiempo de recubrimiento	Tiempo de enfriado	Temperatura de producto	Tiempo de pre-calentamiento	Temperatura de entrada	Velocidad de 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
Unif. recubrimiento		0,0000	0,3436	0,4686	0,0019	0,0389	0,0000	0,0000

Nota: Las celdas coloreadas en rojo indican los factores con impacto significativo sobre las respuestas

Tabla 69- Resultados estadísticos del estudio 2 basado en la presión de atomización

		P - valor						
Factores	Respuestas	Dispersión aplicada	Tiempo de recubrimiento	Tiempo de enfriado	Temperatura de producto	Tiempo de pre-calentamiento	Temperatura de entrada	Presión de atomización
Erosión		0,2129	0,0174	0,3004	0,0856	0,9349	0,0366	0,0179
Puntos blancos		0,6357	0,0073	0,0093	0,4247	0,2097	0,0094	0,0255
Unif. recubrimiento		0,0027	0,0313	0,0000	0,0338	0,0004	0,2430	0,0001

Nota: Las celdas coloreadas en rojo indican los factores con impacto significativo sobre las respuestas

Tabla 70- Resultados estadísticos del estudio 3 basado en el caudal de pulverización

Factores Respuestas	P - valor						
	Dispersión aplicada	Tiempo de recubrimiento	Tiempo de enfriado	Temperatura de producto	Tiempo de pre-calentamiento	Temperatura de entrada	Caudal de pulverización
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
Unif. recubrimiento	0,4388	0,0458	0,0000	0,1980	0,7146	0,0000	0,0003

Nota: Las celdas coloreadas en rojo indican los factores con impacto significativo sobre las respuestas

Además, los gráficos de Pareto correspondientes a cada estudio se muestran de la Figura 34 a la Figura 42, en las que los parámetros que impactan significativamente sobre los defectos de aspecto de los comprimidos pueden ser claramente identificados. Las barras de color rosa muestran los parámetros que son directamente proporcionales a las respuestas, es decir que un incremento en el valor del parámetro también implica un aumento del efecto sobre la respuesta. Por el contrario, las barras de color rojo representan los parámetros que son inversamente proporcionales a las respuestas, en los que el efecto sobre dichas respuestas se minimiza al incrementar el valor del parámetro. En cada estudio (velocidad de bombo, presión de atomización y caudal de pulverización) se han preparado tres gráficos de Pareto correspondientes a las tres respuestas estudiadas.

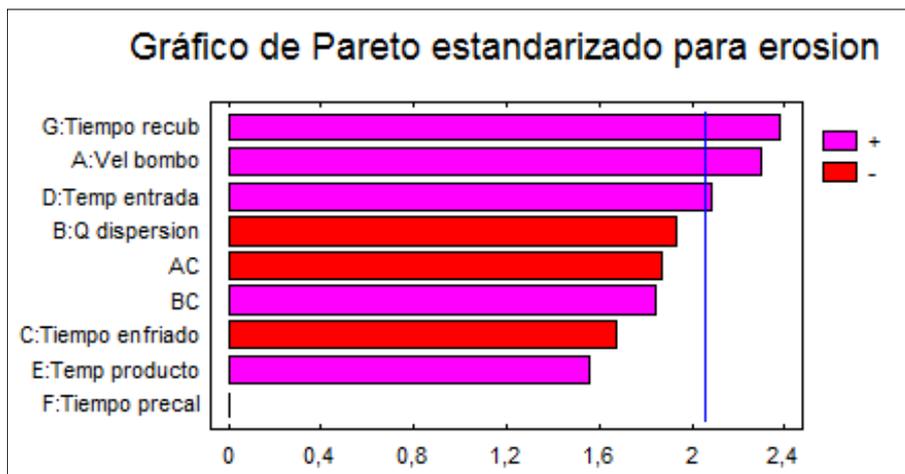


Figura 34- Gráfico de Pareto del estudio 1 - Erosión

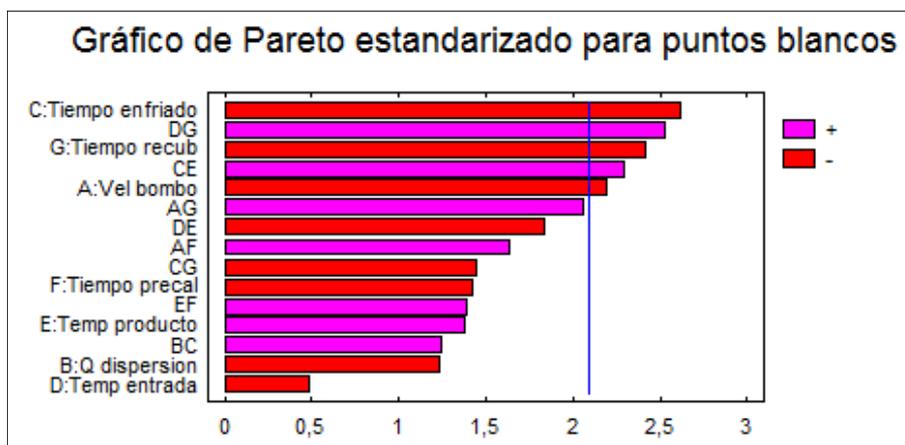


Figura 35- Gráfico de Pareto del estudio 1 – Puntos blancos

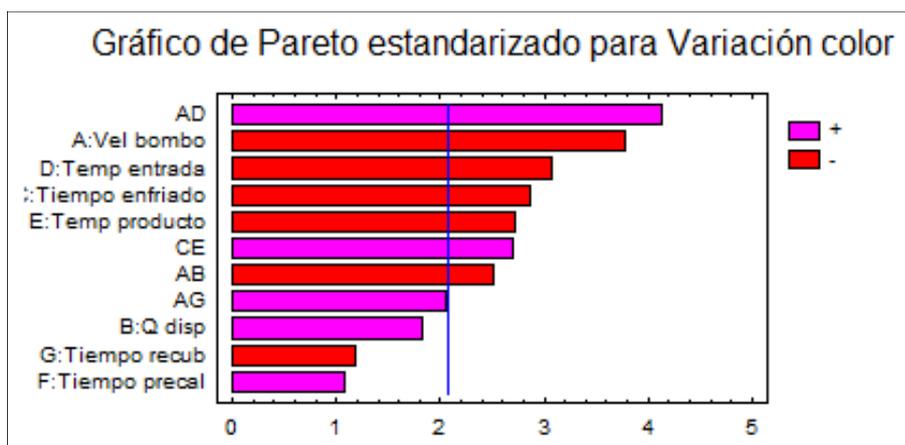


Figura 36- Gráfico de Pareto del estudio 1 – Uniformidad de recubrimiento

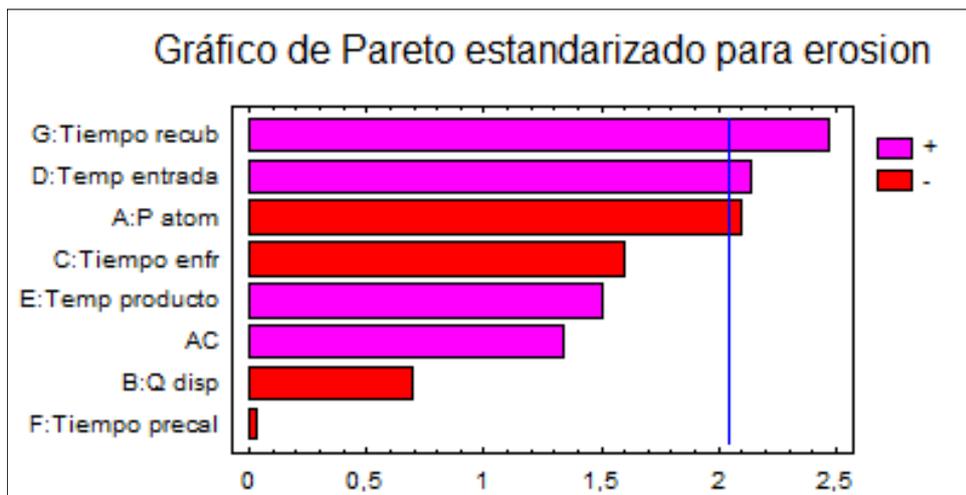


Figura 37- Gráfico de Pareto del estudio 2 – Erosión

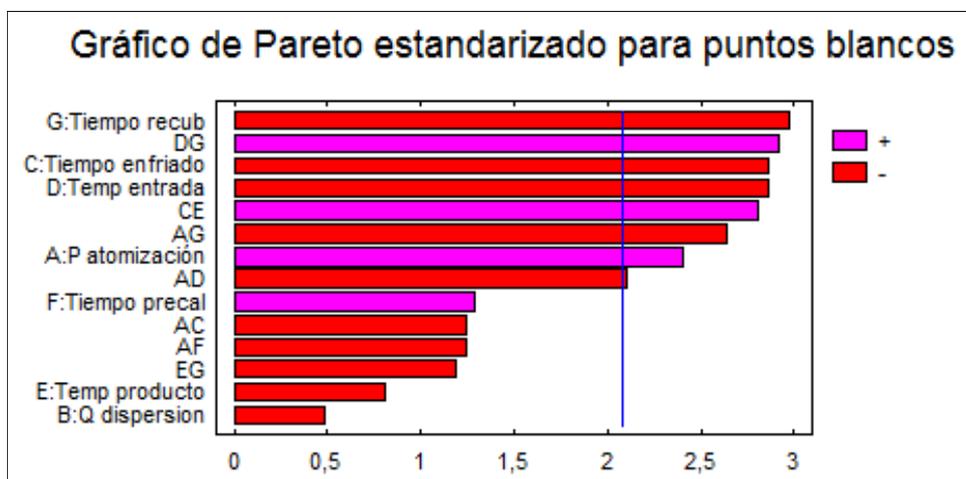


Figura 38- Gráfico de Pareto del estudio 2 – Puntos blancos

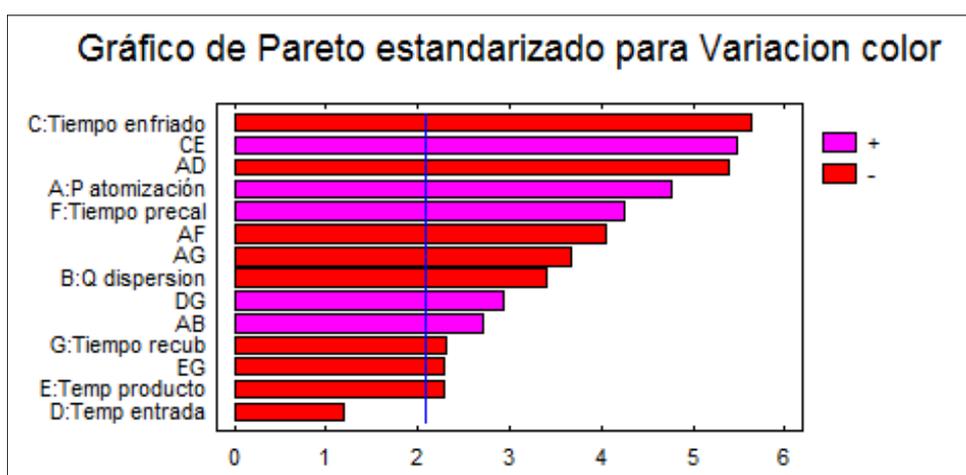


Figura 39- Gráfico de Pareto del estudio 2 – Uniformidad de recubrimiento

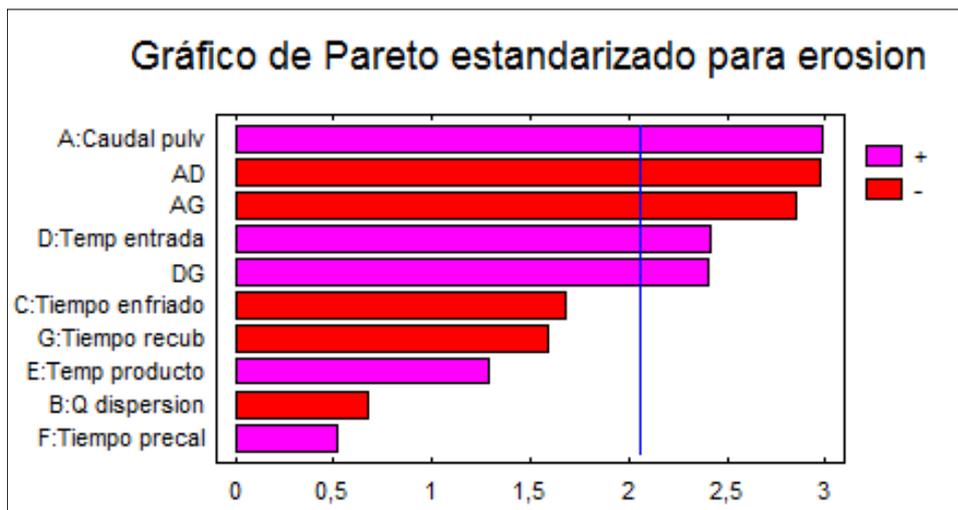


Figura 40- Gráfico de Pareto del estudio 3 – Erosión

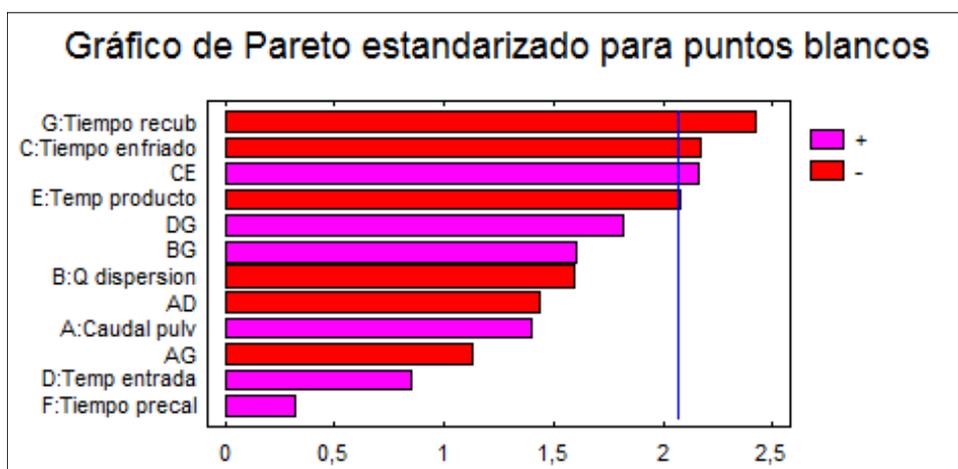


Figura 41- Gráfico de Pareto del estudio 3 – Puntos blancos

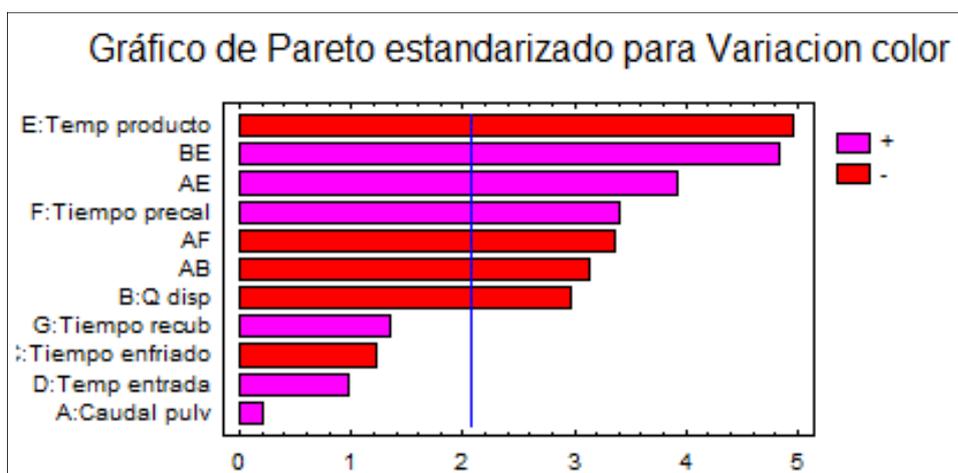


Figura 42- Gráfico de Pareto del estudio 3 – Uniformidad de recubrimiento

Los resultados obtenidos en el estudio retrospectivo permiten establecer un intervalo de trabajo para la mayoría de parámetros estudiados. A modo orientativo estos valores se detallan en la Tabla 71.

Tabla 71 – 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 estudio realizado permite establecer unas condiciones de trabajo definidas en donde el proceso de fabricación debe proporcionar unos resultados repetitivos y reproducibles. En efecto, para los 9 factores que pueden influir en la obtención de un recubrimiento correcto, se han definido unos valores mínimos de trabajo, para 8 de ellos unos valores máximos y para 5 unos valores óptimos u objetivos. La definición de los valores no definidos es posible realizarla a través de un análisis pormenorizado del estudio experimental según un diseño factorial  $2^2$ .

### 5.3 RESULTADOS DEL DISEÑO FACTORIAL

Hay dos parámetros (velocidad de bombo y temperatura de producto) que permiten un intervalo de trabajo que debe ser optimizado tras los resultados obtenidos en el diseño experimental retrospectivo. Por eso se decide llevar a cabo un diseño factorial  $2^2$  con estos dos parámetros para ajustarlos en la medida de lo posible (Tabla 72).

Tabla 72 – Diseño factorial y valores propuestos por variable

Diseño factorial $2^2$	Variables del estudio			
	Temp. Producto	Velocidad bombo	Temp. Producto	Velocidad bombo
Prueba 1	-	-	44	7/10/10
Prueba 2	-	+	44	9/12/14
Prueba 3	+	-	48	7/10/10
Prueba 4	+	+	48	9/12/14
Punto central			46	8/11/12

### 5.3.1 PARÁMETROS DE PROCESO DEL DISEÑO FACTORIAL

Los parámetros de proceso de los lotes fabricados en el diseño factorial se detallan de la Tabla 73 a la Tabla 78 y de la Figura 43 a la Figura 47.

Tabla 73- Parámetros de proceso del lote AGS.141201.01

Tiempo (min)	Temp. Prod (°C)	Temp. Ent. (°C)	Temp. Salida (°C)	Ángulo pulv. (bar)	Presión Atom. (bar)	Vel. Bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal pulv. (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	34	65	36	1.8	2.5	7	600	45	0	M <sub>0</sub> = 96.6 mg
5	45	66	49	1.8	2.5	7	600	45	300	
10	45	62	49	1.8	2.5	7	600	45	480	
20	43	57	47	1.8	2.5	7	600	45	920	
30	43	58	46	1.8	2.5	7	600	45	1350	Paro proceso por problemas con el caudalímetro
40	44	54	44	1.8	2.5	7	600	45	1670	
50	44	57	46	1.8	2.5	7	600	45	2000	Incremento velocidad de bombo
60	43	57	44	1.8	2.5	10	600	45	2350	
70	44	60	46	1.8	2.5	10	600	45	2790	
80	44	57	45	1.8	2.5	10	600	45	3270	
90	44	57	44	1.8	2.5	10	600	45	3820	
100	44	57	45	1.8	2.5	10	600	45	4210	
110	44	57	45	1.8	2.5	10	600	45	4733	
120	43	57	45	1.8	2.5	10	600	45	5654	
130	43	57	45	1.8	2.5	10	600	45	5993	
140	44	57	45	1.8	2.5	10	600	45	6356	
150	44	57	45	1.8	2.5	10	600	45	6857	
160	43	57	45	1.8	2.5	10	600	45	7334	
170	43	57	48	1.8	2.5	10	600	45	7837	
180	43	57	45	1.8	2.5	10	600	45	8277	
190	44	57	45	1.8	2.5	10	600	45	8870	
200	44	57	45	1.8	2.5	10	600	45	9176	
210	44	57	45	1.8	2.5	10	600	45	9545	
213	44	57	45	1.8	2.5	10	600	45	9645	

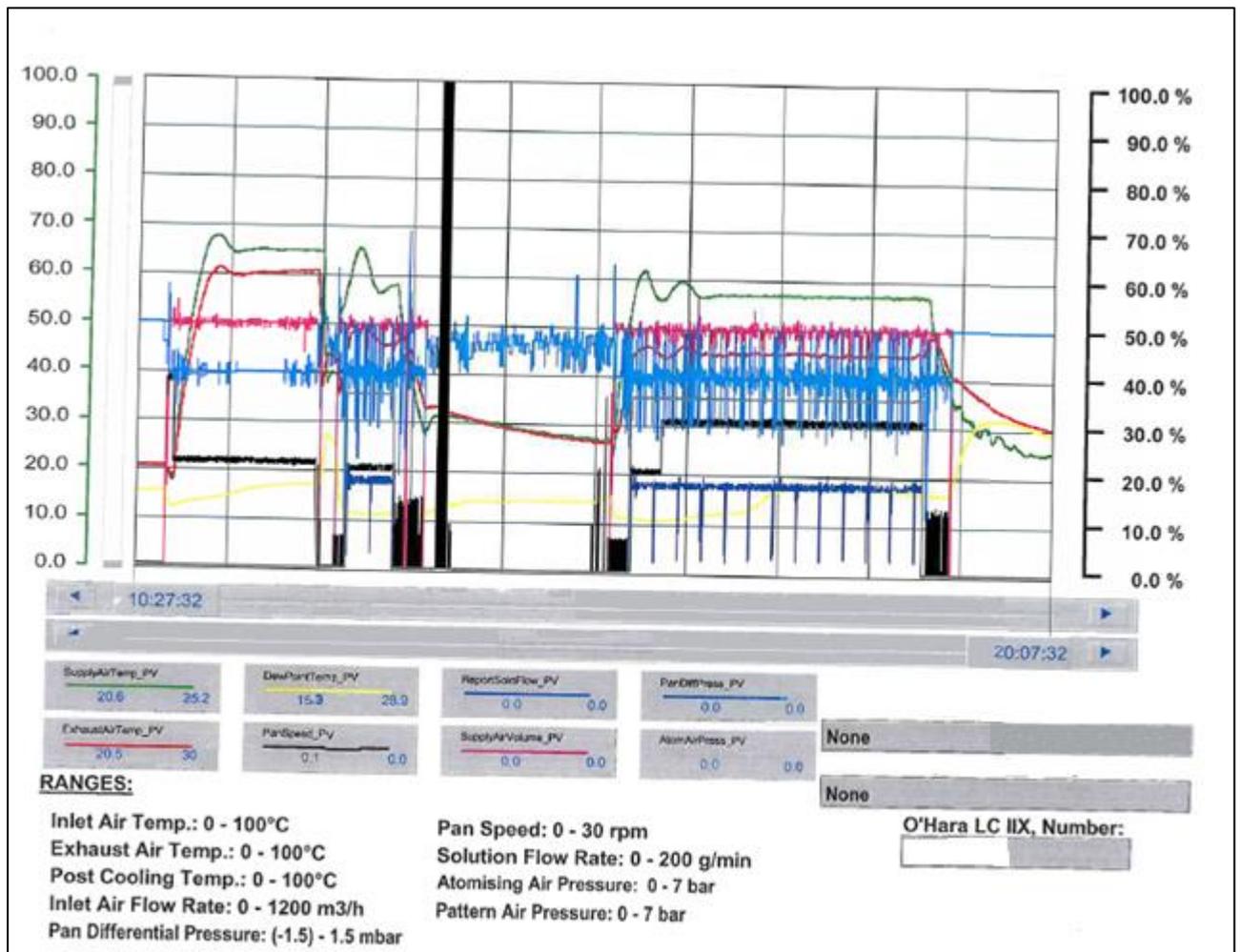


Figura 43- Gráfico de recubrimiento del lote AGS.141201.01

En la Figura 43 se puede observar claramente una interrupción del proceso que ocurre aproximadamente a los 30 minutos de proceso, debido a un problema con el caudalímetro. El proceso de pulverización se controla por caudal de dispersión añadida (g/min), por lo que si falla el caudalímetro (instrumento que mide el caudal), entonces es difícil controlar el proceso. En este caso se especula que el margen de trabajo deseado (45 g/min) está algo infra dimensionado según el margen de trabajo permitido con el caudalímetro instalado. De todas formas, la interrupción de proceso es controlada, es decir, no se interrumpe repentinamente si no que al observar los problemas que están ocurriendo, se para en primer lugar la pulverización, se mantiene unos segundos el bombo de recubrimiento en marcha para asegurar un secado de los comprimidos y finalmente se disminuye la temperatura de entrada y se mantiene el bombo de recubrimiento en movimiento intermitente (5 segundos en marcha y 30 segundos parado) para mantener una temperatura uniforme del lecho de comprimidos.

Una vez reanudado el proceso este se puede llevar a cabo sin problemas una vez restablecidos los parámetros. En la Figura 43 se pueden identificar de forma clara las dos fases de proceso en cuanto a velocidad de bombo se refiere, ya que se observa el incremento de 7 rpm a 10 rpm (ver línea de color negro).

También se pueden apreciar las oscilaciones en la lectura del caudalímetro (línea de color azul marino), que debería ser constante, pero debido al problema detectado aparece con fluctuaciones en el gráfico. De todas formas se trata solo de la lectura que hace el instrumento y se solventó el problema para que la pulverización fuera lo más constante posible.

En cuanto a las temperaturas de proceso, en la Figura 43 se ven claramente la temperatura de entrada (línea de color verde) y la temperatura de salida (línea de color rojo), que mantienen una diferencia constante y estable a lo largo del proceso.

El caudal de aire de entrada (línea de color rosa) se mantiene constante durante todo el proceso, aunque se pueden observar ligeras fluctuaciones, que son debidas a la apertura de la puerta del equipo para tomar las muestras de control en proceso de peso.

Tabla 74- Parámetros de proceso del lote AGS.141202.01

Tiempo (min)	Temp. Prod (°C)	Temp. Ent. (°C)	Temp. Salida (°C)	Ángulo pulv. (bar)	Presión Atom. (bar)	Vel. Bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal pulv. (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	45	57	48	1.8	2.5	9	600	45	0	M <sub>0</sub> = 97.4 mg
5	44	57	46	1.8	2.5	9	600	45	342	
10	46	57	47	1.8	2.5	9	600	45	642	Paro proceso por problemas con el caudalímetro
20	44	57	46	1.8	2.5	9	600	45	1002	
30	43	57	44	1.8	2.5	9	600	45	1357	
40	44	57	45	1.8	2.5	9	600	45	1776	
45	43	57	45	1.8	2.5	9	600	45	2000	Incremento velocidad bombo
50	43	57	45	1.8	2.5	12	600	45	2357	
60	44	57	45	1.8	2.5	12	600	45	2716	
70	44	57	45	1.8	2.5	12	600	45	3157	
80	44	57	45	1.8	2.5	12	600	45	3661	
90	44	57	45	1.8	2.5	12	600	45	4000	Incremento velocidad bombo
100	44	57	45	1.8	2.5	14	600	45	4572	
110	44	57	45	1.8	2.5	14	600	45	5000	
120	45	57	45	1.8	2.5	14	600	45	5453	
130	44	57	45	1.8	2.5	14	600	45	5847	
140	44	57	46	1.8	2.5	14	600	45	6302	
150	45	57	45	1.8	2.5	14	600	45	6752	
160	45	57	46	1.8	2.5	14	600	45	7202	
170	44	57	47	1.8	2.5	14	600	45	7652	
180	44	57	46	1.8	2.5	14	600	45	8102	
190	44	57	45	1.8	2.5	14	600	45	8500	
200	44	57	46	1.8	2.5	14	600	45	8842	
210	45	57	45	1.8	2.5	14	600	45	9287	
220	45	57	46	1.8	2.5	14	600	45	9609	

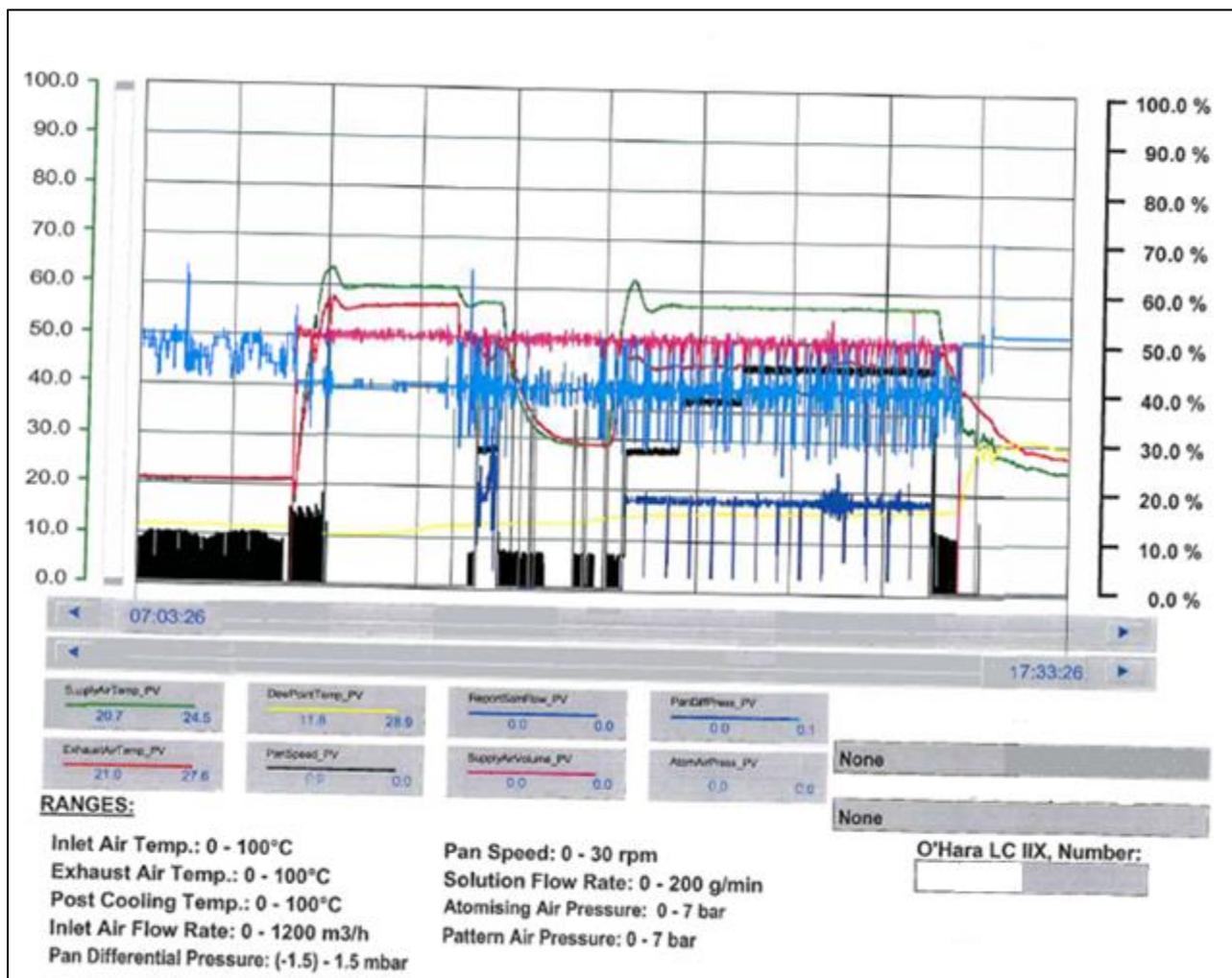


Figura 44- Gráfico de recubrimiento del lote AGS.141202.01

Igual que en el lote anterior, en la Figura 44 se puede observar una interrupción de proceso en una fase muy inicial, a los 10 minutos aproximadamente, debido al fallo de lectura del caudalímetro, hecho que facilita controlar el proceso paulatinamente y reanudarlo lo más rápido posible. Una vez solventado, el proceso transcurre de una forma bastante estable en el resto de parámetros.

En este lote se puede apreciar claramente diferenciadas (línea de color negro) las 3 fases de proceso en cuanto a velocidad de bombo (9 rpm, 12 rpm y 14 rpm respectivamente). Las temperaturas de proceso se mantienen estables y respetan una diferencia constante entre la temperatura de entrada y salida (líneas verde y roja respectivamente). El resto de parámetros se mantienen estables, aunque el caudal de pulverización muestra algunas fluctuaciones debido a la dificultad de lectura del caudalímetro.

Tabla 75- Parámetros de proceso del lote AGS.141217.01

Tiempo (min)	Temp. Prod (°C)	Temp. Ent. (°C)	Temp. Salida (°C)	Ángulo pulv. (bar)	Presión Atom. (bar)	Vel. Bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal pulv. (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	48	57	43	1.8	2.5	7	600	45	0	M <sub>0</sub> = 96.4 mg
5	49	64	50	1.8	2.5	7	600	45	215	
10	49	60	51	1.8	2.5	7	600	45	525	Paro proceso por problemas con el caudalímetro
20	48	59	49	1.8	2.5	7	600	45	730	
30	48	60	49	1.8	2.5	7	600	45	1031	
40	48	60	50	1.8	2.5	7	600	45	1434	
50	48	60	50	1.8	2.5	7	600	45	1730	
60	49	60	50	1.8	2.5	7	600	45	2000	Incremento velocidad bombo
70	49	60	50	1.8	2.5	10	600	45	2429	
80	49	60	50	1.8	2.5	10	600	45	2773	
90	48	60	49	1.8	2.5	10	600	45	3140	
100	48	60	49	1.8	2.5	10	600	45	3540	
110	49	61	49	1.8	2.5	10	600	45	3964	
120	49	61	49	1.8	2.5	10	600	45	4359	
130	49	61	50	1.8	2.5	10	600	45	4763	
140	49	61	50	1.8	2.5	10	600	45	5160	
150	48	61	49	1.8	2.5	10	600	45	5458	
160	49	61	49	1.8	2.5	10	600	45	5885	
170	49	61	49	1.8	2.5	10	600	45	6225	
180	49	61	50	1.8	2.5	10	600	45	6680	
190	49	61	49	1.8	2.5	10	600	45	7030	
200	50	61	49	1.8	2.5	10	600	45	7428	
210	50	60	50	1.8	2.5	10	600	45	7895	
220	50	60	49	1.8	2.5	10	600	45	8351	
230	51	60	50	1.8	2.5	10	600	45	8696	
240	50	61	49	1.8	2.5	10	600	45	9063	
250	49	60	48	1.8	2.5	10	600	45	9602	
260	48	61	48	1.8	2.5	10	600	45	9880	

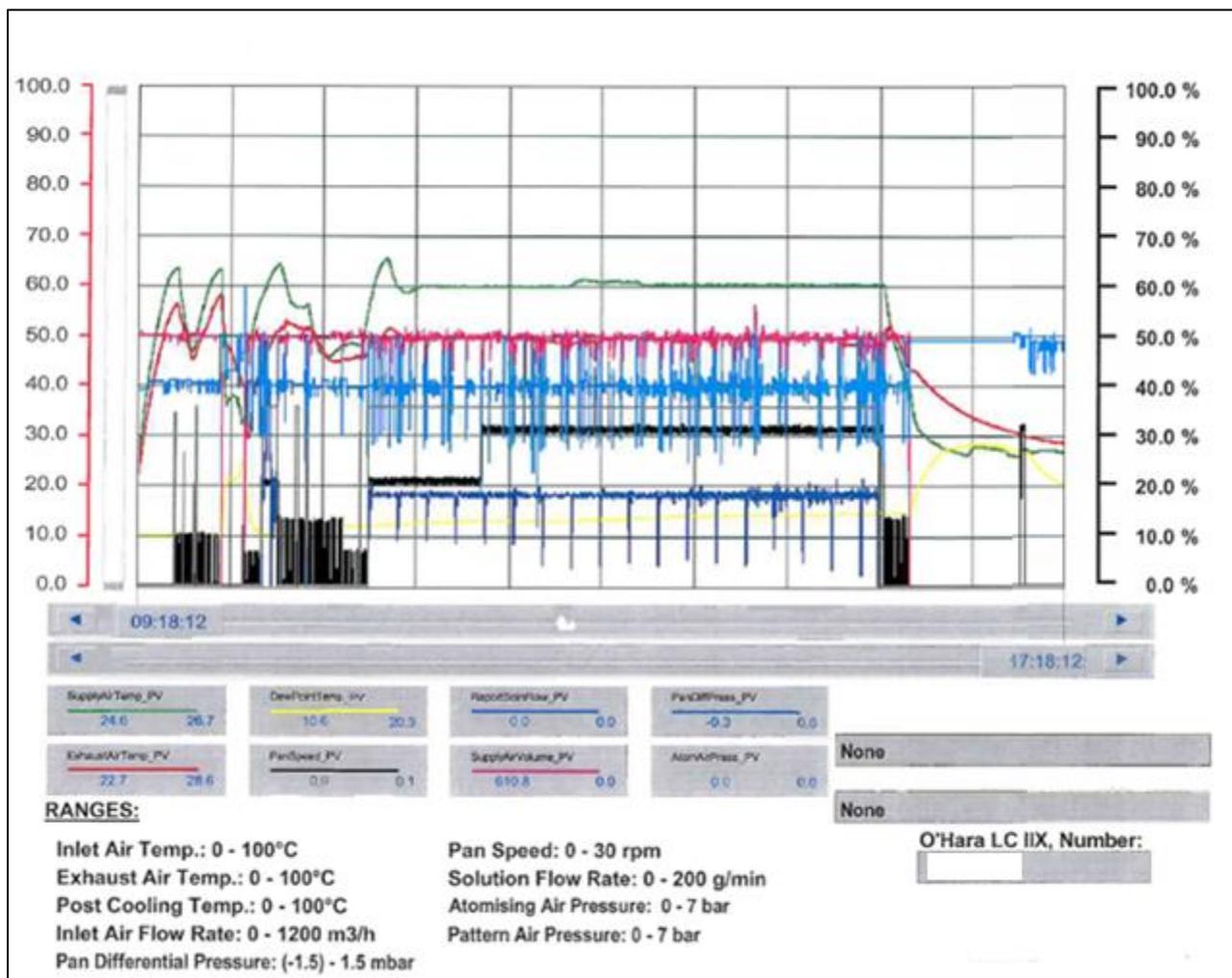


Figura 45- Gráfico de recubrimiento del lote AGS.141217.01

En una fase inicial del proceso, minuto 10 aproximadamente, de nuevo aparecen problemas con el caudalímetro y se interrumpe el proceso, aunque de forma controlada. Durante la interrupción también se pueden apreciar fluctuaciones de la temperatura de entrada y salida (líneas verde y roja respectivamente) que coinciden con el intento de reanudar el proceso. Una vez solventado el problema del equipo, se reanuda el proceso y este transcurre sin mayores problemas.

En la Figura 45 se pueden observar las dos fases de proceso en cuanto a velocidad de bombo (línea negra) y también se aprecian las fluctuaciones de lectura del caudalímetro (línea azul marino), aunque es un tema de lectura y éste funciona a nivel operativo. El resto de parámetros se mantienen estables a lo largo del proceso.

Tabla 76- Parámetros de proceso del lote AGS.141218.01

Tiempo (min)	Temp. Prod (°C)	Temp. Ent. (°C)	Temp. Salida (°C)	Ángulo pulv. (bar)	Presión Atom. (bar)	Vel. Bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal pulv. (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	50	60	46	1.8	2.5	9	600	45	0	
5	49	63	43	1.8	2.5	9	600	45	300	
10	50	65	52	1.8	2.5	9	600	45	677	Paro proceso por problemas con el caudalímetro
20	50	62	51	1.8	2.5	9	600	45	859	
30	50	61	48	1.8	2.5	9	600	45	1335	
40	51	61	50	1.8	2.5	9	600	45	1709	
50	49	59	48	1.8	2.5	9	600	45	2050	Incremento velocidad bombo
60	50	60	49	1.8	2.5	12	600	45	2480	
70	49	60	49	1.8	2.5	12	600	45	2815	
80	48	60	49	1.8	2.5	12	600	45	3202	
90	49	61	49	1.8	2.5	12	600	45	3668	
100	49	61	49	1.8	2.5	12	600	45	3952	Incremento velocidad bombo
110	49	61	49	1.8	2.5	14	600	45	4347	
120	49	61	49	1.8	2.5	14	600	45	4784	
130	50	61	49	1.8	2.5	14	600	45	5163	
140	49	60	49	1.8	2.5	14	600	45	5640	
150	49	60	49	1.8	2.5	14	600	45	5919	
160	49	60	50	1.8	2.5	14	600	45	6265	
170	50	60	50	1.8	2.5	14	600	45	6678	Paro proceso por problemas con el caudalímetro
180	52	60	52	1.8	2.5	14	600	45	6819	
190	48	58	48	1.8	2.5	14	600	45	7016	
200	47	61	47	1.8	2.5	14	600	45	7303	
210	49	61	49	1.8	2.5	14	600	45	7735	
220	48	60	48	1.8	2.5	14	600	45	8178	
230	49	60	48	1.8	2.5	14	600	45	8619	
240	48	60	48	1.8	2.5	14	600	45	9125	
250	49	60	48	1.8	2.5	14	600	45	9454	
256	49	60	48	1.8	2.5	14	600	45	9783	

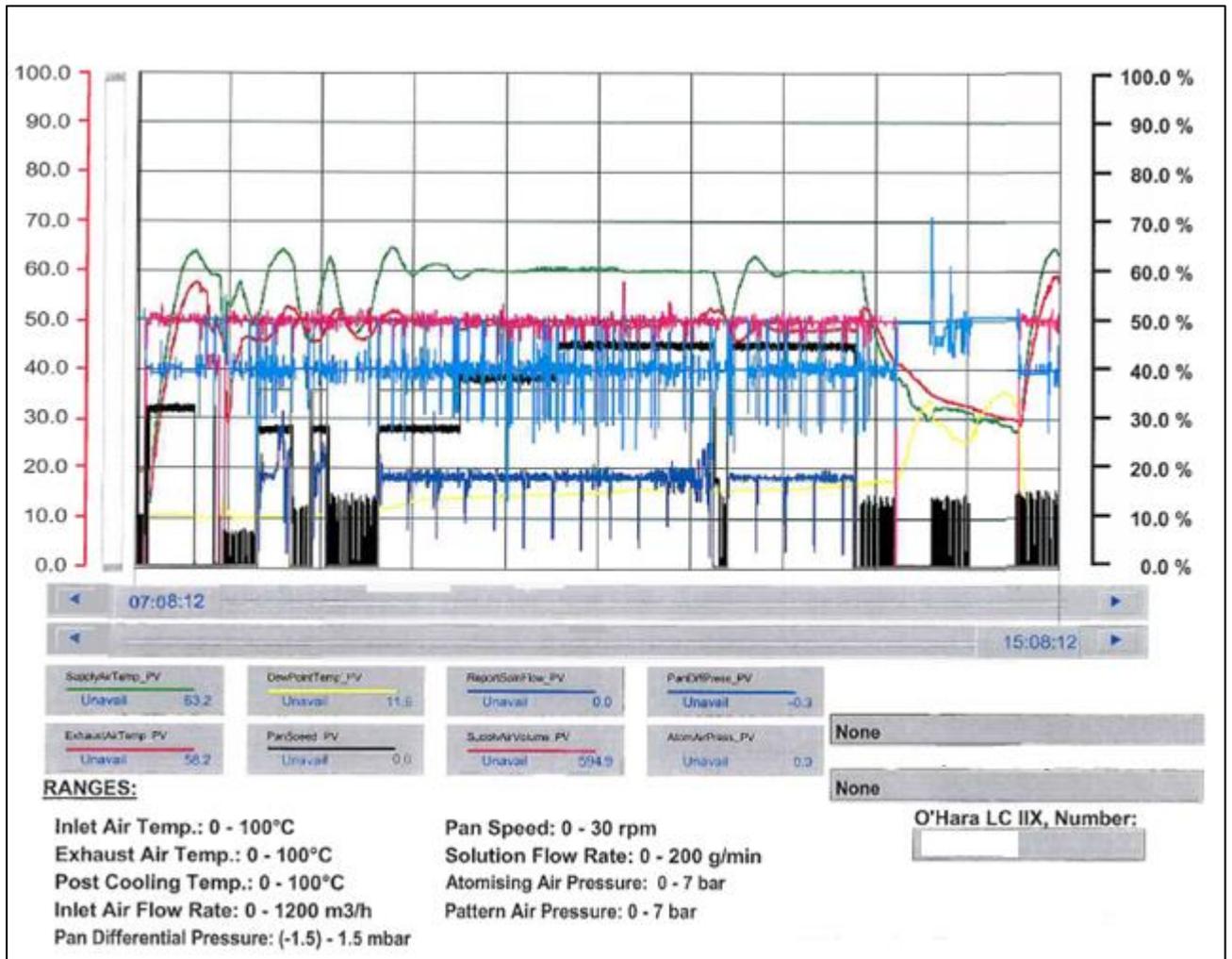


Figura 46- Gráfico de recubrimiento del lote AGS.141218.01

En este lote se mantienen los problemas con el caudalímetro al iniciar el proceso y obliga a interrumpir el mismo de forma controlada en una fase inicial, a los 10 minutos aproximadamente. Se intenta reanudar el proceso en varias ocasiones y esto genera las fluctuaciones de temperaturas y velocidades de bombo, como se puede apreciar en la Figura 46.

Una vez el proceso está en marcha las diferentes fases marcadas por los cambios de velocidad de bombo se mantienen y se pueden identificar claramente en la Figura 46 (ver línea de color negro). El resto de parámetros se mantienen constantes durante el proceso y se observan ligeras fluctuaciones en la lectura del caudal de pulverización (línea de color azul marino).

Tabla 77- Parámetros de proceso del lote AGS.141218.02

Tiempo (min)	Temp. Prod (°C)	Temp. Ent. (°C)	Temp. Salida (°C)	Ángulo pulv. (bar)	Presión Atom. (bar)	Vel. Bombo (rpm)	Caudal aire (m³/h)	Caudal pulv. (g/min)	Dispersión aplicada (g)	Observaciones
0	48	60	49	1.8	2.5	8	600	45	0	M <sub>0</sub> = 97.4 mg
5	47	56	48	1.8	2.5	8	600	45	148	
10	49	55	47	1.8	2.5	8	600	45	256	Paro proceso por problemas con el caudalímetro
20	48	55	49	1.8	2.5	8	600	45	497	
30	48	55	49	1.8	2.5	8	600	45	611	Paro proceso por problemas con el caudalímetro
40	45	51	48	1.8	2.5	8	600	45	729	
50	46	59	47	1.8	2.5	8	600	45	1133	
60	48	59	49	1.8	2.5	8	600	45	1430	
70	46	57	47	1.8	2.5	8	600	45	1982	Incremento velocidad bombo
80	46	58	47	1.8	2.5	11	600	45	2275	
90	46	58	47	1.8	2.5	11	600	45	3154	
100	47	58	47	1.8	2.5	11	600	45	3976	Incremento velocidad bombo
110	47	58	47	1.8	2.5	12	600	45	4365	
120	47	58	47	1.8	2.5	12	600	45	4797	
130	47	58	48	1.8	2.5	12	600	45	5189	
140	47	58	43	1.8	2.5	12	600	45	5481	
150	47	57	48	1.8	2.5	12	600	45	5791	
160	47	57	49	1.8	2.5	12	600	45	5896	
170	49	55	50	1.8	2.5	12	600	45	6035	Paro proceso por problemas con el caudalímetro
180	50	57	47	1.8	2.5	12	600	45	6431	Paro proceso por problemas con el caudalímetro
190	47	56	48	1.8	2.5	12	600	45	6805	Paro proceso por problemas con el caudalímetro
200	48	56	47	1.8	2.5	12	600	45	7056	
210	46	56	46	1.8	2.5	12	600	45	7405	
220	46	57	48	1.8	2.5	12	600	45	7917	
230	48	57	48	1.8	2.5	12	600	45	8220	
240	47	57	46	1.8	2.5	12	600	45	8666	
250	46	56	46	1.8	2.5	12	600	45	8995	
260	46	56	46	1.8	2.5	12	600	45	9405	
275	47	57	46	1.8	2.5	12	600	45	10005	

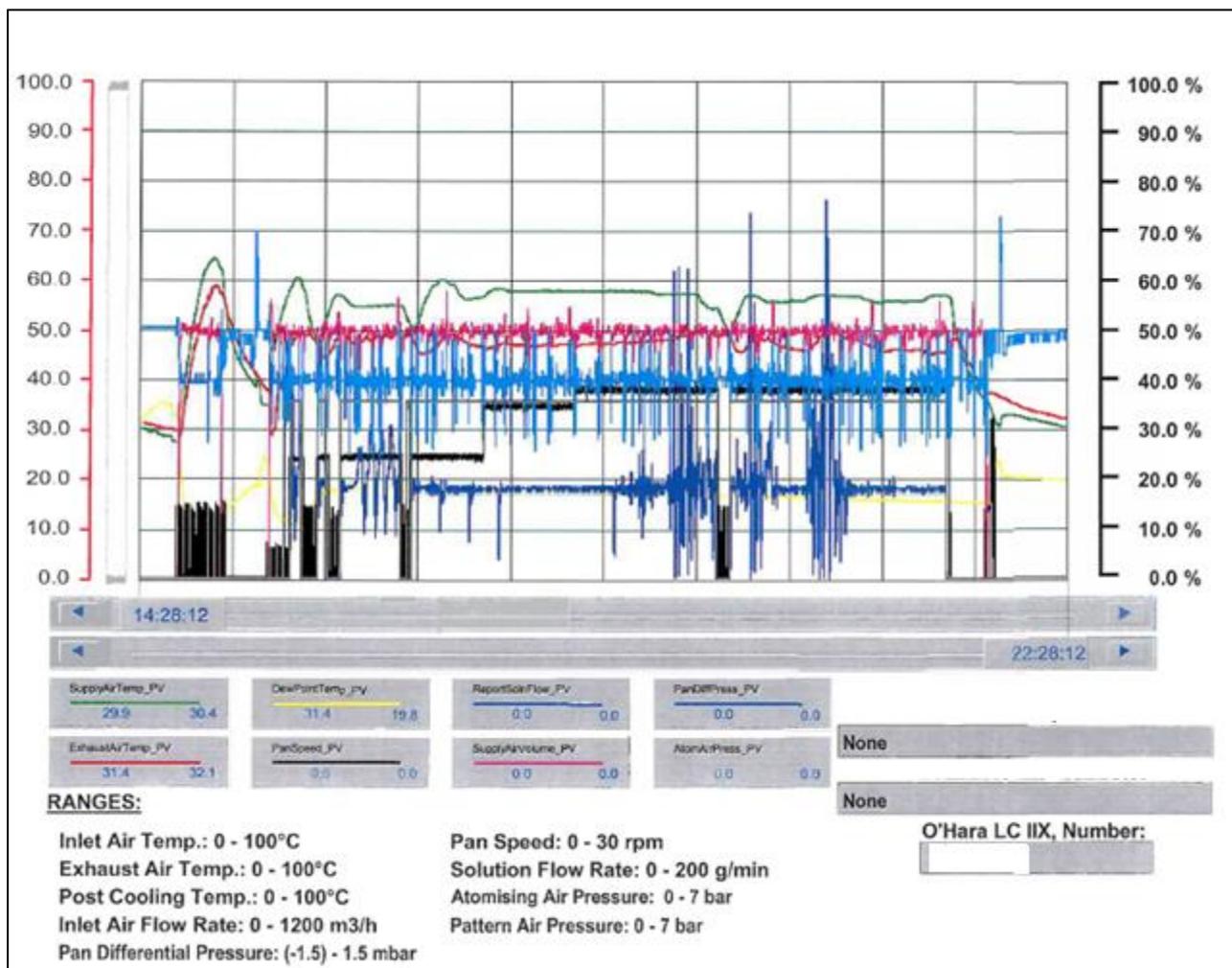


Figura 47- Gráfico de recubrimiento del lote AGS.141218.02

En este último lote fabricado con los parámetros centrales del diseño factorial, se repiten los problemas con el caudalímetro y en este caso no solo se observan en una fase inicial, sino que también se pueden apreciar a lo largo del proceso, aunque tan solo de forma puntual y no con una interrupción prolongada. Estos problemas puntuales con el caudalímetro durante el proceso se pueden apreciar en la Figura 47 donde la lectura del caudal (línea de color azul marino) presenta unas fluctuaciones mayores de lo habitual.

El resto de parámetros se mantienen estables durante el proceso y se identifican las 3 fases de proceso marcadas por la velocidad de bombo (línea de color negro) a 8 rpm, 11 rpm y 12 rpm respectivamente.

En la Tabla 78 se muestran a modo comparativo los valores medios obtenidos en cada lote del diseño factorial que están dentro de las especificaciones previamente establecidas.

Tabla 78- Valores medios de cada parámetro obtenidos en cada lote

Lote	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE CENTRAL
	AGS.141201.01	AGS.141202.01	AGS.141217.01	AGS.141218.01	AGS.141218.02
Temperatura producto (°C)	44	44	48	48	46
Temp. Producto mínima (°C)	42	42	47	47	45
Temp. Producto máxima (°C)	45	46	50	51	50
Temperatura entrada (°C)	57	57	60	60	58
Temp. Entrada mínima(°C)	54	54	58	59	54
Temp. Entrada máxima (°C)	66	62	61	65	59
Temperatura salida (°C)	45	45	49	49	47
Temp. Salida mínima (°C)	44	44	46	47	46
Temp. Salida Máxima (°C)	46	48	50	51	49
Presión atomización (bar)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Velocidad bombo 1 (rpm)	7	9	7	9	8
Velocidad bombo 2 (rpm)	10	12	10	12	11
Velocidad bombo 3 (rpm)	10	14	10	14	12
Caudal de aire (m <sup>3</sup> /h)	600	600	600	600	600
Caudal pulverización (g/min)	45	45	45	45	45
Tiempo precalentamiento (min)	5	5	5	5	5
Tiempo recubrimiento (min)	213	220	260	256	275
Secado (min)	5	5	5	5	5
Enfriado (min)	15	15	15	15	15
Dispersión aplicada (%)	100,4	100,3	102,5	100,0	100,0
Interrupciones de proceso (n°)	1	1	1	2	5

Como se puede apreciar en la Tabla 78 las temperaturas medias de producto en cada lote se mantienen en los márgenes establecidos en el diseño factorial, siendo las correspondientes temperaturas de aire de entrada y de producto estables durante todo el proceso.

La principal diferencia entre lotes es la duración del proceso, siendo mayor en los 3 últimos lotes fabricados (AGS.141217.01, AGS.141218.01 y AGS.141218.02). Estas diferencias son principalmente debidas a las interrupciones de proceso causadas por la mala lectura del caudalímetro del equipo y cuantas más interrupciones se producen más se alarga el proceso, como se puede observar en el lote AGS.141208.02, en el cual se ha interrumpido el proceso hasta 5 veces. Sin embargo, al tratarse de interrupciones de corta duración y controladas no ha habido impacto sobre la calidad del producto.

Como ya se concluyó en el estudio retrospectivo de lotes, cuanto más cantidad de dispersión se aplica menos defectos presentan los comprimidos. En estos lotes se ha tratado de alcanzar el máximo de dispersión teórica, evitando así quedar por debajo de este valor, y en algunos casos incluso se ha superado ligeramente aunque dentro de los límites establecidos (ver lote AGS.141217.01 en la Tabla 78).

### 5.3.2 CONTROLES EN PROCESO DEL DISEÑO FACTORIAL

Durante el proceso de recubrimiento se coge una muestra de comprimidos en diferentes etapas del proceso para determinar el contenido de humedad de los mismos. De esta forma se puede confirmar si los comprimidos van ganando humedad durante el proceso. En caso afirmativo, esta humedad la pueden captar del agua de la dispersión pulverizada, hecho que habría que corregir mediante las temperaturas de proceso para alcanzar un equilibrio termodinámico adecuado dentro del bombo, o bien la pueden captar del aire de entrada, que es más factible ya que el sistema de tratamiento del aire de entrada del equipo utilizado no dispone de control de humedad.

Como se puede apreciar en los datos de determinación de humedad detallados por lote en la Tabla 79, los resultados obtenidos son estables y los comprimidos no captan mucha humedad durante el proceso. Solo se observa un ligero incremento comparando la humedad de los núcleos después de la fase de pre-calentamiento y la humedad de los comprimidos recubiertos, aunque no puede considerarse significativa.

Este control de humedad se realiza de forma preventiva para tener datos de proceso en caso que sea necesario investigar una causa de posibles defectos posteriores en los comprimidos recubiertos, como, por ejemplo, rotura de la cubierta pelicular. Es un dato interesante, teniendo en cuenta que el equipo no dispone de control de humedad del aire de entrada.

Tabla 79- Determinación de humedad de los comprimidos durante el recubrimiento

<b>Lote</b>	<b>AGS.141201.01</b>	<b>AGS.141202.01</b>	<b>AGS.141217.01</b>	<b>AGS.141218.01</b>	<b>AGS.141218.02</b>
<b>Etapa</b>	<b>Humedad del comprimido (%)</b>				
<b>Antes del recubrimiento</b>	2.2	2.1	2.1	2.1	2.3
<b>Después del pre-calentamiento</b>	1.8	1.5	1.9	1.6	1.5
<b>A los 4000 g de dispersión aplicada</b>	2.1	2.1	1.2	1.7	1.8
<b>A los 6000 g de dispersión aplicada</b>	2.4	2.3	2.0	1.8	2.2
<b>A los 8000 g de dispersión aplicada</b>	2.5	2.3	1.9	2.0	2.3
<b>A final del recubrimiento</b>	2.5	2.4	2.1	2.1	2.3

### 5.3.3 INSPECCIÓN VISUAL DE LOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Se toma una muestra de 500 comprimidos recubiertos de cada lote para realizar el ensayo de inspección visual, con el fin de determinar el número de comprimidos defectuosos por lote. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 80.

Tabla 80- Resultados de la inspección visual (*AQL*) de cada lote

Lote		Parámetros		AQL 500 comprimidos (n° comp defectuosos)		
		Temp. Producto (°C)	Velocidad (rpm)	Erosión	Puntos blancos	Uniformidad recub.
LOTE 1	AGS.141201.01	44	7/10	0	1	0
LOTE 2	AGS.141202.01	44	9/12/14	7	8	0
LOTE 3	AGS.141217.01	48	7/10	13	2	0
LOTE 4	AGS.141218.01	48	9/12/14	8	0	0
CENTRAL	AGS.141218.02	46	8/11/12	11	1	0

Como se puede observar en la Tabla 80 todavía se obtienen algunos comprimidos recubiertos con cierto grado de erosión y/o puntos blancos, pero la uniformidad de recubrimiento ha sido optimizada en todos los lotes y no se han observado diferencias.

### 5.3.4 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS DEL DISEÑO FACTORIAL

Para evaluar los defectos (erosión y puntos blancos), este diseño factorial se ha tratado estadísticamente mediante el programa Statgraphics 5.1. Los gráficos de Pareto correspondientes a cada estudio se muestran en la Figura 48 y Figura 52 y los gráficos de superficie de respuesta estimada, de efectos principales y de contornos de superficie se muestran de la Figura 49 a la Figura 55. En este estudio se puede identificar claramente que los parámetros no impactan significativamente sobre los defectos de aspecto de erosión y puntos blancos. Las barras rosas en la Figura 48 y Figura 52 muestran los parámetros que son directamente proporcionales a las respuestas, es decir que un incremento en el valor del parámetro también implica un aumento del efecto sobre la respuesta. Por lo contrario, las barras rojas en la Figura 48 y Figura 52 representan los parámetros que son inversamente proporcionales a las respuestas en los que el efecto sobre dichas respuestas se minimiza al incrementar el valor del parámetro.

Base del Diseño:

Número de factores experimentales: 2

Número de bloques: 1

Número de residuos 3

Número de ejecuciones: 5

Error Grados de libertad: 1

Aleatorizado: Sí

Tabla 81- Resumen del análisis del diseño factorial 2<sup>2</sup>

<b>Factores</b>	Pequeño	Grande	Continuo
Temperatura entrada	-1.0	1.0	Sí
Velocidad bombo	-1.0	1.0	Sí

**Respuestas**

Erosión

Puntos blancos

Variación de color

El diseño factorial creado estudia los efectos de 2 factores en 5 ejecuciones. El diseño ha sido ejecutado en un solo bloque y el orden de los experimentos ha sido aleatorizado totalmente, hecho que protege contra los efectos de variables ocultas. En este estudio sólo está disponible 1 grado de libertad para estimar el error experimental.

Aunque en general se recomienda agregar suficientes puntos centrales a un diseño factorial para darle por lo menos 3 grados de libertad para el error, en este caso no ha sido posible por limitaciones de producto y se ha considerado que 1 punto central era suficiente para el estudio.

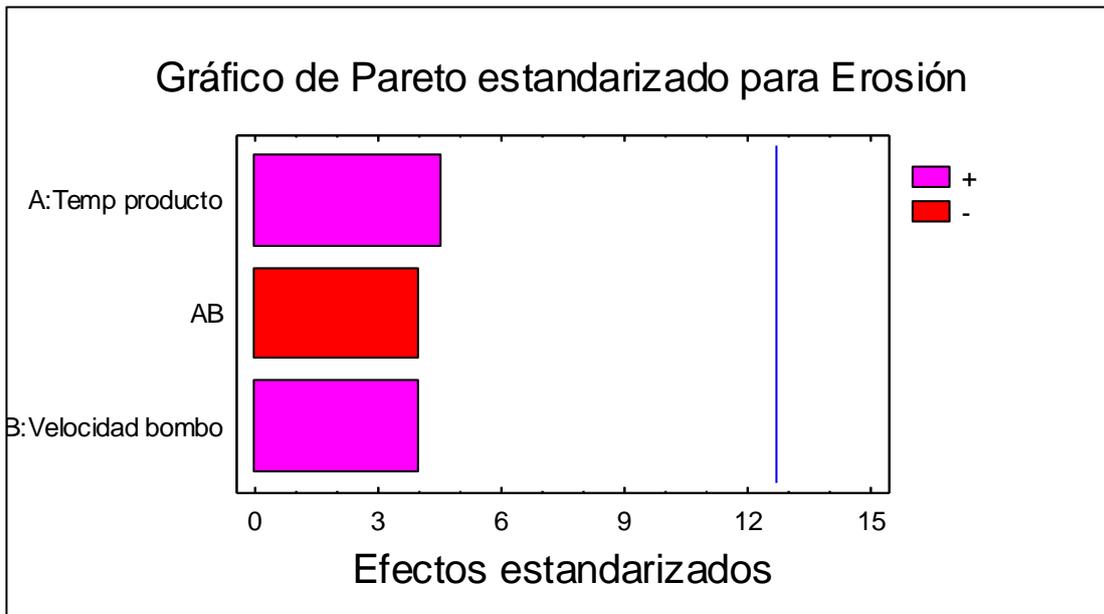


Figura 48- Gráfico de Pareto del diseño factorial - Erosión

Tabla 82- Análisis de la Variancia para Erosión

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado medio	F-Ratio	P-Valor
A:Temp producto	0,000413785	1	0,000413785	20,69	0,1378
B:Velocidad bombo	0,00031717	1	0,00031717	15,86	0,1566
AB	0,000324	1	0,000324	16,20	0,1550
Error Total	0,00002	1	0,00002		
Total (corr.)	0,00076	4			

R-cuadrado = 97,3684 por ciento

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 89,4737 por ciento

Error Estándar de Est. = 0,00447214

Error absoluto de la media = 0,0016

Estadístico Durbin-Watson = 1,25

Autocorrelación residual Lag 1 = -0,05

La tabla de ANOVA divide la variabilidad en erosión en distintos segmentos separados para cada uno de los efectos. En este caso, 0 de los efectos tienen los p-valores inferiores a 0,05, indicando que son significativamente diferentes de cero al 95,0% de nivel de confianza. El estadístico R-cuadrado indica que el modelo así ajustado explica el 97,3684% de la variabilidad en Erosión. El estadístico R-cuadrado ajustado, el cual es más adecuado para la comparación de números diferentes de variables independientes, es 89,4737%. El error estándar de la estimación muestra la desviación normal de los residuos, siendo de 0,00447214. El error absoluto de la media (MAE) de 0,0016 es el promedio del valor de los residuos. El estadístico Durbin-Watson (DW) examina los residuos para determinar si hay cualquier correlación significativa basada en el orden en el que se suceden en el fichero de datos.

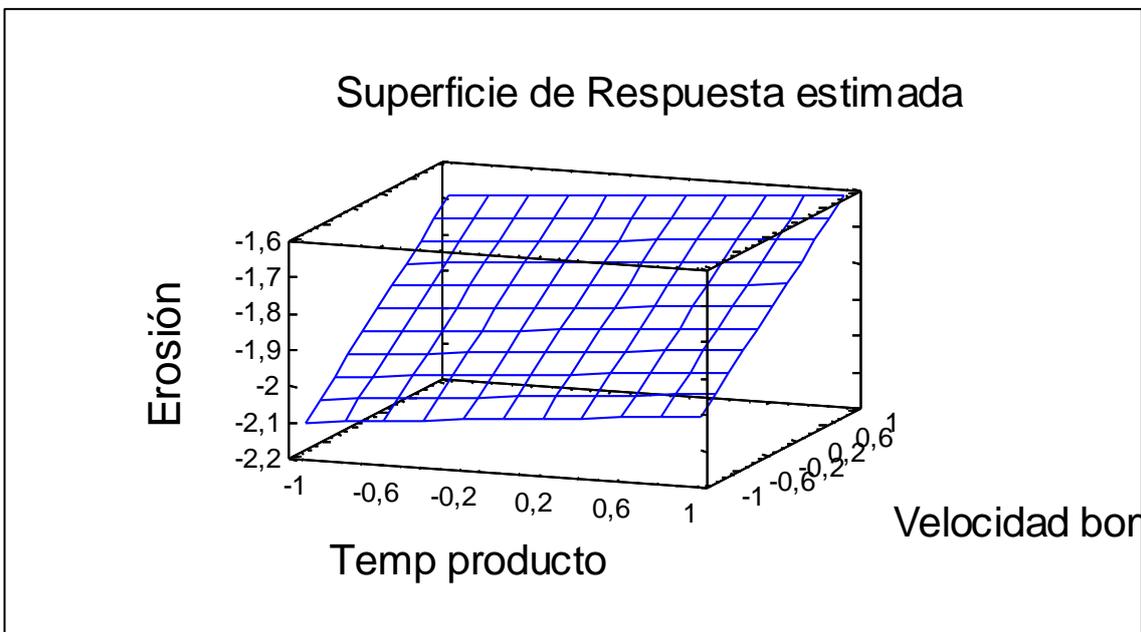


Figura 49- Gráfico de superficie de respuesta estimada del diseño factorial – Erosión

Este gráfico muestra la ruta ascendente (o descendente) de la influencia de los factores sobre el defecto motivo de estudio, generando una superficie de respuesta a lo largo de la cual la respuesta estimada varía rápidamente con una variación mínima en los factores experimentales. Indica localizaciones buenas para ejecutar experimentos adicionales si el objetivo es aumentar o disminuir la erosión. Actualmente, se han generado 6 puntos cambiando la temperatura de producto en incrementos de 0.4. En la Figura 49 se puede apreciar claramente que al disminuir tanto la temperatura de producto como la velocidad de bomba se disminuye el número de comprimidos recubiertos con erosión.

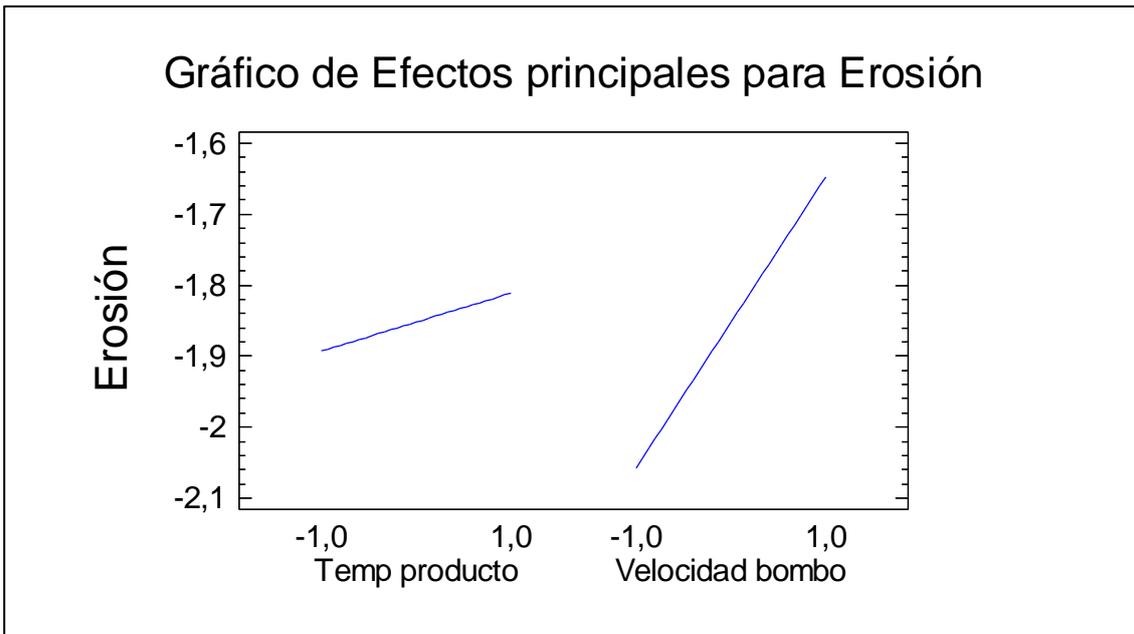


Figura 50- Gráfico de efectos principales del diseño factorial – Erosión

El gráfico de efectos principales mostrado en la Figura 50 permite identificar cuál de los 2 parámetros tiene un efecto más pronunciado sobre la respuesta estudiada (erosión), siendo mayor el efecto cuanto más vertical sea la línea del gráfico y viceversa. En este caso la velocidad de bombo es el parámetro que hay que controlar con más precaución, ya que pequeñas variaciones del mismo conllevan un mayor impacto en el número de comprimidos erosionados.

De todas formas la temperatura de producto también tiene impacto en la erosión y los comprimidos se ven menos afectados por este defecto cuanto menor es la temperatura, aunque el nivel de impacto es menor y ligeras variaciones no afectan de forma significativa.

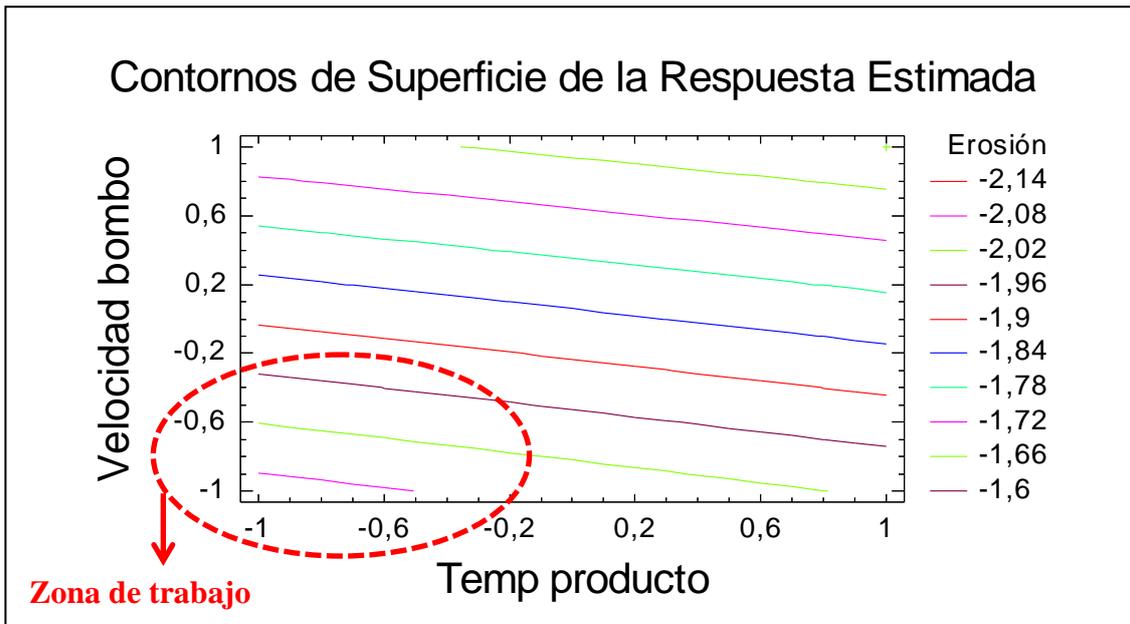


Figura 51- Gráfico de contornos de superficie del diseño factorial – Erosión

En la Figura 51 se representa el gráfico de contornos de superficie que sirve para identificar la zona de trabajo más adecuada para minimizar la respuesta estudiada (erosión). En este caso, igual que se ha concluido en la Figura 48, Figura 49 y Figura 50, la zona de trabajo para reducir el número de comprimidos erosionados viene definida por una menor temperatura de producto y una menor velocidad de bombo (zona marcada en rojo en la Figura 51).

Teniendo en cuenta los resultados de este tratamiento estadístico de los datos obtenidos en el diseño factorial, las mejores condiciones de proceso para reducir la erosión en comprimidos recubiertos son las que se han establecido en el lote AGS.141201.01, en el que se ha fijado una temperatura de producto baja (44 °C) y una velocidad de bombo menor (7 rpm en la fase inicial seguida de 10 rpm hasta el final del proceso).

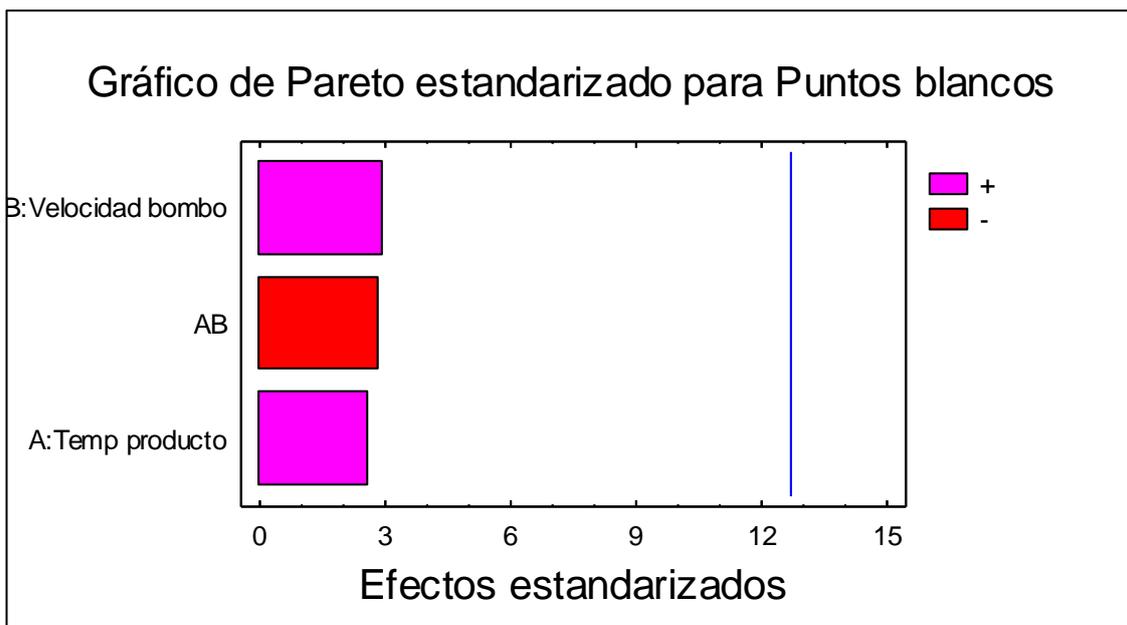


Figura 52- Gráfico de Pareto del diseño factorial – Puntos blancos

Tabla 83- Análisis de la Varianza para Puntos blancos

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado medio	F-Ratio	P-Valor
A:Temp producto	0,000065	1	0,000065	6,63	0,2358
B:Velocidad bombo	0,0000848	1	0,0000848	8,65	0,2086
AB	0,000081	1	0,000081	8,27	0,2131
Error Total	0,0000098	1	0,0000098		
Total (corr.)	0,0001648	4			

R-cuadrado = 94,0534 por ciento

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 76,2136 por ciento

Error Estándar de Est. = 0,0031305

Error absoluto de la media = 0,00112

Estadístico Durbin-Watson = 1,25

Autocorrelación residual Lag 1 = -0,05

La tabla de ANOVA divide la variabilidad en puntos blancos en distintos segmentos separados para cada uno de los efectos. En este caso, 0 de los efectos tienen los p-valores inferiores a 0,05, indicando que son significativamente diferentes de cero al 95,0% de nivel de confianza. El estadístico R-cuadrado indica que el modelo así

ajustado explica el 94,0534% de la variabilidad en puntos blancos. El estadístico R-cuadrado ajustado, el cual es más adecuado para la comparación de números diferentes de variables independientes, es 76,2136%. El error estándar de la estimación muestra la desviación normal de los residuos, siendo de 0,0031305. El error absoluto de la media (MAE) de 0,00112 es el promedio del valor de los residuos. El estadístico Durbin-Watson (DW) examina los residuos para determinar si hay cualquier correlación significativa basada en el orden en el que se suceden en el fichero de datos.

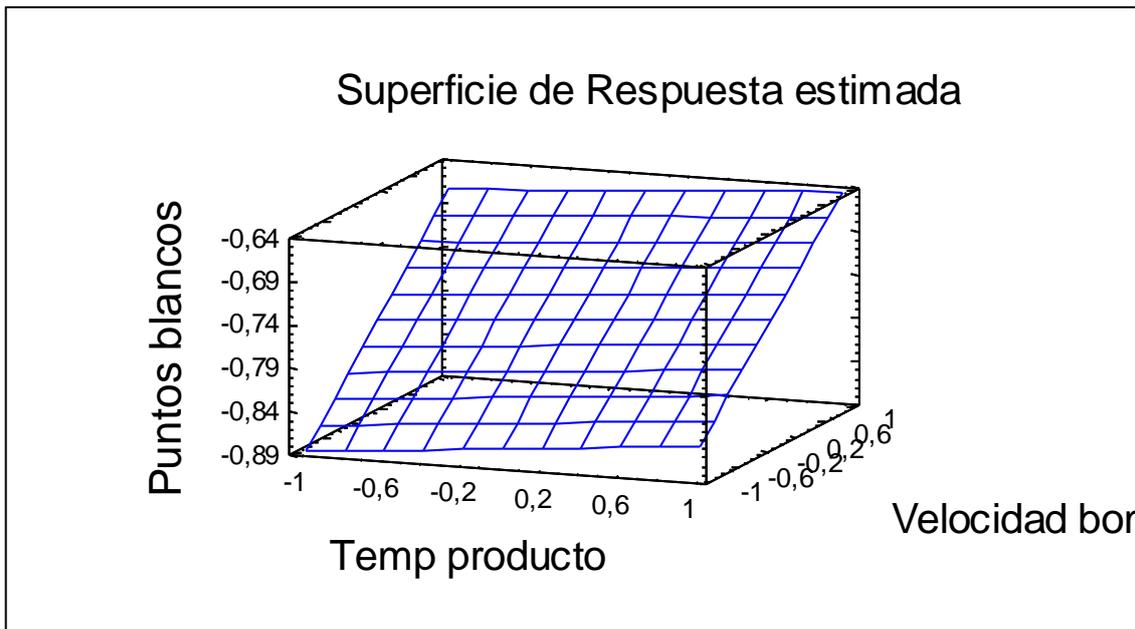


Figura 53- Gráfico de superficie de respuesta estimada del diseño factorial – Puntos blancos

Este gráfico muestra la ruta ascendente (o descendente) de la influencia de los factores sobre el defecto motivo de estudio, generando una superficie de respuesta a lo largo de la cual la respuesta estimada varía rápidamente con una variación mínima en los factores experimentales. Indica localizaciones buenas para ejecutar experimentos adicionales si el objetivo es aumentar o disminuir puntos blancos. Actualmente, se han generado 6 puntos cambiando la temperatura de producto en incrementos de 0.4. En la Figura 53 se puede apreciar claramente que al disminuir tanto la temperatura de producto como la velocidad de bomba se disminuye el número de comprimidos recubiertos con puntos blancos.

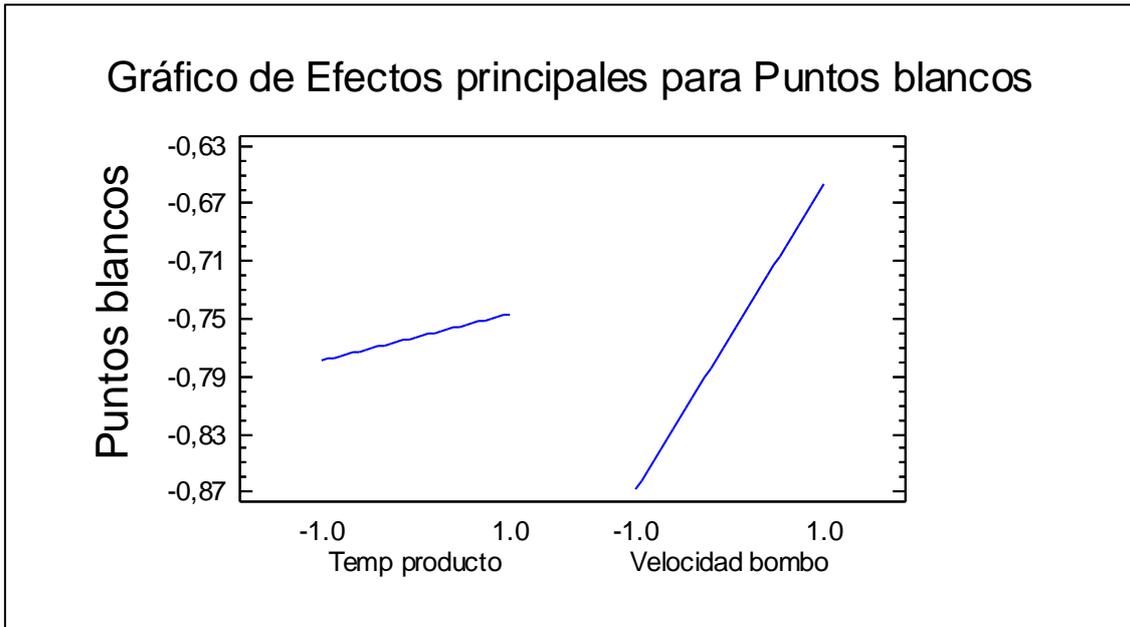


Figura 54- Gráfico de efectos principales del diseño factorial – Puntos blancos

El gráfico de la Figura 54 permite identificar qué parámetro tiene un mayor impacto sobre la respuesta estudiada (puntos blancos), siendo mayor el efecto cuanto más vertical sea la línea del gráfico y viceversa. Del mismo modo que sucede con el estudio sobre la erosión (ver Figura 50), la velocidad de bombo es el parámetro que hay que controlar con más precaución, ya que pequeñas variaciones del mismo conllevan un mayor impacto en el número de comprimidos con puntos blancos.

Sin embargo, la temperatura de producto también tiene impacto en el número de comprimidos recubiertos con puntos blancos y los comprimidos se ven menos afectados por este defecto cuanto menor es la temperatura, aunque el nivel de impacto es menor y ligeras variaciones no afectan de forma significativa.

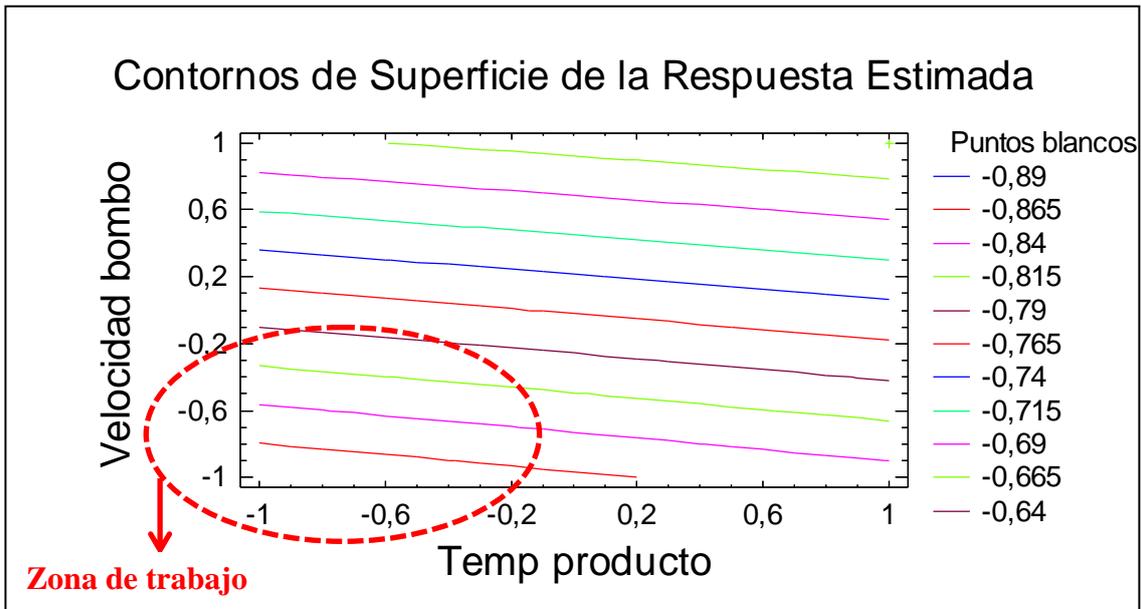


Figura 55- Gráfico de contornos de superficie del diseño factorial – Puntos blancos

En la Figura 55 se puede identificar la zona de trabajo más adecuada para minimizar la respuesta estudiada (puntos blancos). Igual que sucedía con la erosión (ver Figura 51), la zona de trabajo que permite obtener comprimidos recubiertos con menos puntos blancos viene definida por una menor temperatura de producto y una menor velocidad de bombo (zona marcada en rojo en la Figura 55).

Teniendo en cuenta los resultados de este tratamiento estadístico de los datos obtenidos en el diseño factorial, las mejores condiciones de proceso para reducir los puntos blancos en comprimidos recubiertos son las que se han establecido en el lote AGS.141201.01, en el que se ha fijado una temperatura de producto baja (44 °C) y una velocidad de bombo menor (7 rpm en la fase inicial seguida de 10 rpm hasta el final del proceso).

Por consiguiente, ambos estudios estadísticos confirman que las condiciones fijadas en el lote AGS.141201.01 son las óptimas para reducir el número de defectos (erosión y puntos blancos) en los comprimidos recubiertos. Por lo tanto, estas serán las condiciones que se establecerán en los lotes comerciales de validación.

### 5.3.5 RESULTADOS DE LA OPTIMIZACIÓN DE PROCESO

Mediante el tratamiento estadístico de los datos obtenidos en el diseño factorial se concluye que las mejores condiciones de proceso para minimizar los defectos en los comprimidos recubiertos son una menor velocidad de bombo y una menor temperatura de producto. Por consiguiente, se plantea la fabricación de 3 lotes de validación a escala comercial (250000 comprimidos de tamaño de lote) con los parámetros óptimos del diseño factorial, es decir, una temperatura de producto alrededor de 44 °C y una velocidad de bombo inicial de 7 rpm, que se incrementa a 10 rpm cuando se han pulverizado 2000 g de dispersión de recubrimiento.

## 5.4 **FABRICACIÓN DE LOTES DE VALIDACIÓN**

### 5.4.1 PARÁMETROS DE PROCESO DE LOS LOTES DE VALIDACIÓN

Los parámetros de proceso de los lotes fabricados durante la validación se detallan de la Tabla 84 a la Tabla 86 y de la Figura 56 a la Figura 58.

Para evitar tener problemas con el caudalímetro como había sucedido con los lotes fabricados en el diseño factorial (ver sección 5.3.1) y evitar interrupciones de proceso que pudieran afectar a la calidad del producto, en estos lotes de fabricación se decide pulverizar la dispersión a una velocidad constante de bomba (13 % de la capacidad de la bomba), que es un dato que el equipo marca correctamente. Previo al inicio del recubrimiento se verifica durante 1 minuto que el caudal de pulverización es de 45 g/min fijando una capacidad de bomba del 13 %. De esta forma el dato de caudal suministrado por la lectura del caudalímetro es meramente informativo.

Tabla 84- Parámetros de proceso del lote AGS.150630.01

Tiempo (min)	Temp. Prod (°C)	Temp. Ent. (°C)	Temp. Salida (°C)	Ángulo pulv. (bar)	Presión Atom. (bar)	Vel. Bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal pulv. (g/min)	Observaciones
0	26	27	23	1.8	2.5	7	600	45	M <sub>0</sub> = 97.4 mg
10	45	61	46	1.8	2.5	7	600	45	
20	48	57	46	1.8	2.5	7	600	45	
30	46	57	44	1.8	2.5	7	600	45	
40	46	57	45	1.8	2.5	7	600	45	
50	46	57	45	1.8	2.5	7	600	45	Incremento velocidad de bombo a los 2000g de dispersión añadida
60	45	57	45	1.8	2.5	10	600	45	
70	44	56	45	1.8	2.5	10	600	45	
80	44	56	45	1.8	2.5	10	600	45	
90	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
100	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
110	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
120	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
130	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
140	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
150	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
160	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
170	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
180	45	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
190	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	Dispersión aplicada= 8000 g M <sub>n</sub> = 101.7 mg

En la Tabla 84 se resumen los parámetros de proceso del primer lote comercial de validación y se puede apreciar que todos los parámetros se mantienen constantes y dentro de los márgenes establecidos durante todo el proceso. En este lote la temperatura de producto deseada es de 44 °C, aunque ésta es algo superior al inicio del proceso, pero se puede considerar dentro de la normalidad porque los comprimidos vienen de una fase de precalentamiento y, al estar el lecho de núcleos a una temperatura más elevada, necesitan un tiempo para adaptarse a la temperatura óptima de forma paulatina.

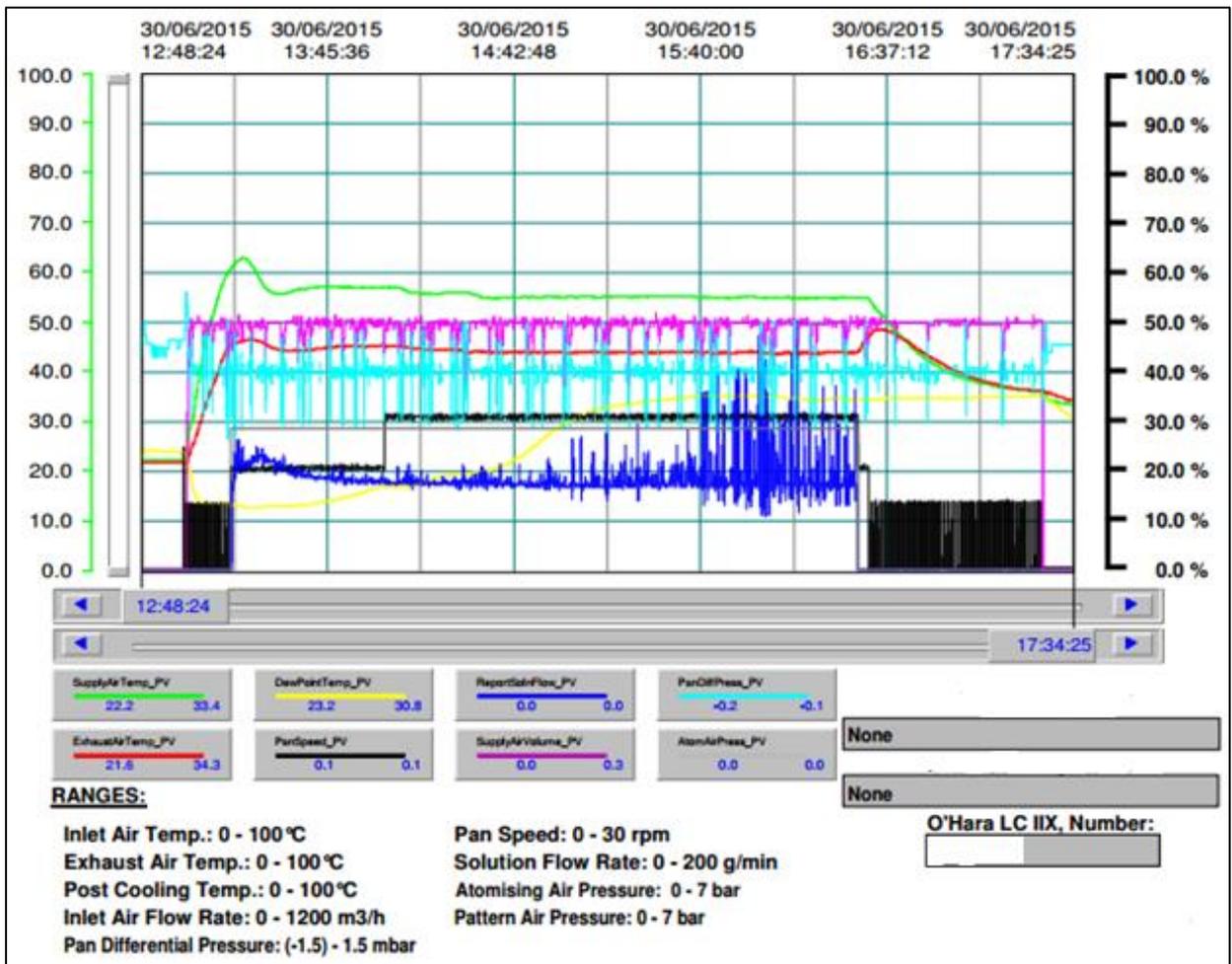


Figura 56- Gráfico de recubrimiento del lote AGS.150630.01

En la Figura 56 es de proceso que vienen definidas por la velocidad de bombo (línea negra) que se incrementa de 7 rpm a 10 rpm cuando se han pulverizado 2000 g de dispersión de recubrimiento. También se puede observar que tanto la temperatura de entrada como la de salida se mantienen con una diferencia constante que es la adecuada para alcanzar una temperatura de producto de 44 °C.

El caudal de pulverización presenta fluctuaciones en la Figura 56, aunque éste es constante en todo momento porque el proceso se controla por velocidad de bomba. Por lo tanto, los valores reflejados en la Figura 56 (línea azul marino) son informativos y no son del todo representativos del lote, ya que la velocidad de pulverización ha sido de 45 g/min durante todo el proceso.

El resto de parámetros se mantienen constantes y dentro de las especificaciones establecidas durante todo el proceso.

Tabla 85- Parámetros de proceso del lote AGS.150701.01

Tiempo (min)	Temp. Prod (°C)	Temp. Ent. (°C)	Temp. Salida (°C)	Ángulo pulv. (bar)	Presión Atom. (bar)	Vel. Bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal pulv. (g/min)	Observaciones
0	45	62	44	1.8	2.5	7	600	45	M <sub>0</sub> = 96.9 mg
10	44	53	43	1.8	2.5	7	600	45	
20	44	58	44	1.8	2.5	7	600	45	
30	45	57	45	1.8	2.5	7	600	45	
40	46	57	45	1.8	2.5	7	600	45	
50	44	55	43	1.8	2.5	7	600	45	Incremento velocidad de bombo a los 2000g de dispersión añadida
60	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
70	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
80	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
90	45	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
100	45	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
110	45	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
120	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
130	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
140	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
150	45	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
160	45	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
170	45	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
180	44	55	44	1.8	2.5	10	600	45	
185	44	55	45	1.8	2.5	10	600	45	Dispersión aplicada = 8500 g M <sub>m</sub> = 99.7 mg

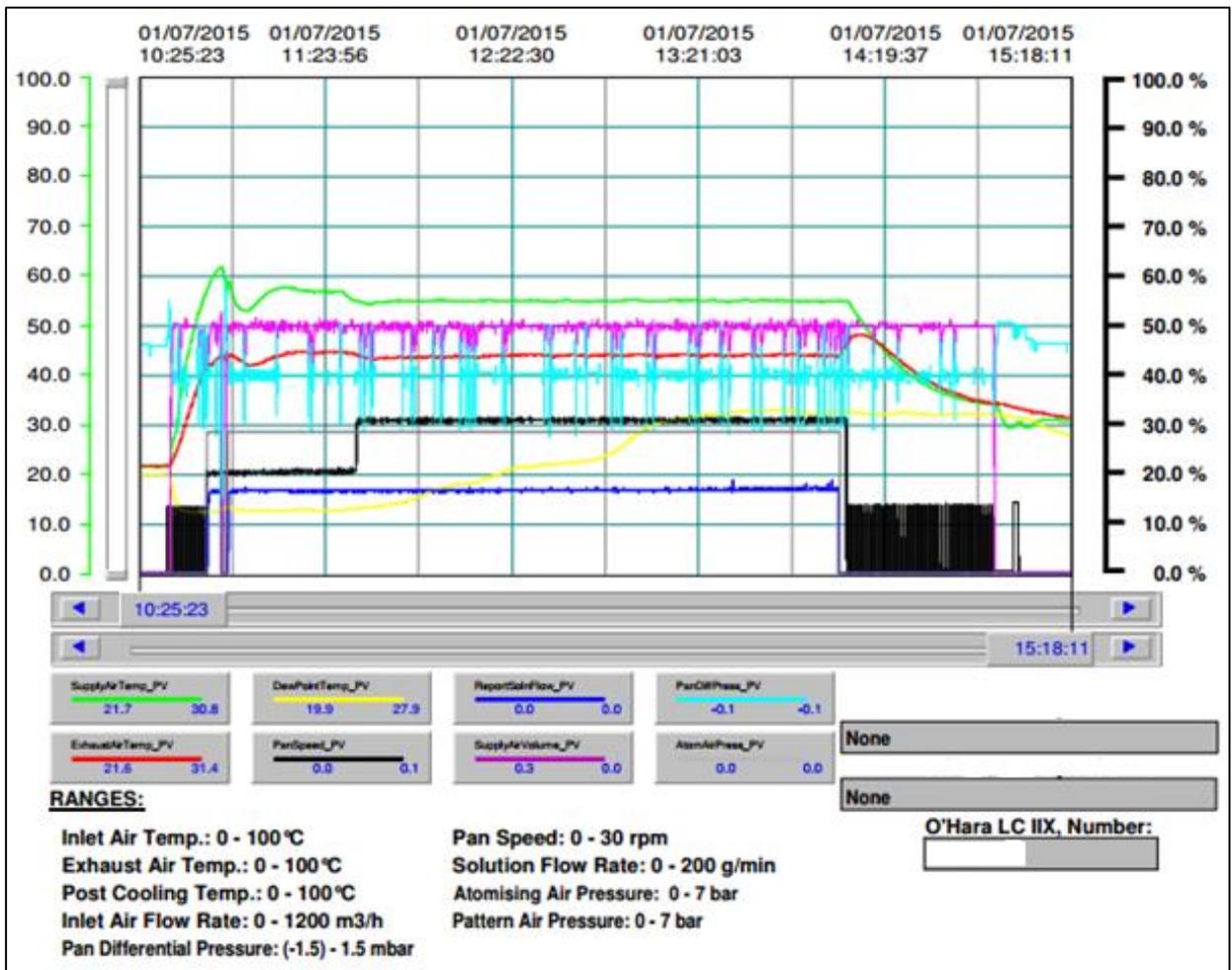


Figura 57- Gráfico de recubrimiento del lote AGS.150701.01

Igual que ha sucedido en el lote AGS.150630.01 (ver Figura 56), en el lote AGS.150701.01 también se puede apreciar una temperatura de producto más elevada al inicio del proceso, aunque en este caso es más ligera.

En este lote la lectura del caudalímetro ha sido adecuada durante todo el proceso y esta marca un caudal de pulverización de 45 g/min (ver línea azul marino en la Figura 57) que corresponde al 13 % de capacidad de bomba fijado en el equipo. Esto indica que la comprobación del caudal antes de empezar la fabricación de cada lote es adecuada y se corresponde al caudal de pulverización deseado.

Las dos fases de proceso definidas por la velocidad de bombo quedan claramente visibles (línea negra) y el resto de parámetros se mantienen constantes y dentro de las especificaciones establecidas durante todo el proceso.

Tabla 86- Parámetros de proceso del lote AGS.150701.02

Tiempo (min)	Temp. Prod (°C)	Temp. Ent. (°C)	Temp. Salida (°C)	Ángulo pulv. (bar)	Presión Atom. (bar)	Vel. Bombo (rpm)	Caudal aire (m <sup>3</sup> /h)	Caudal pulv. (g/min)	Observaciones
0	46	58	44	1.8	2.5	7	600	45	M <sub>0</sub> = 95.9 mg
10	44	57	44	1.8	2.5	7	600	45	
20	43	55	44	1.8	2.5	7	600	45	
30	43	55	44	1.8	2.5	7	600	45	
40	44	56	45	1.8	2.5	7	600	45	
50	44	56	45	1.8	2.5	7	600	45	Incremento velocidad de bombo a los 2000g de dispersión añadida
60	43	56	45	1.8	2.5	10	600	45	
70	43	56	45	1.8	2.5	10	600	45	
80	43	56	45	1.8	2.5	10	600	45	
90	43	56	45	1.8	2.5	10	600	45	
100	44	57	45	1.8	2.5	10	600	45	
110	44	57	45	1.8	2.5	10	600	45	
120	44	58	46	1.8	2.5	10	600	45	
130	44	58	46	1.8	2.5	10	600	45	
140	45	58	46	1.8	2.5	10	600	45	
150	44	57	46	1.8	2.5	10	600	45	
160	44	57	46	1.8	2.5	10	600	45	
170	44	57	45	1.8	2.5	10	600	45	
180	44	57	46	1.8	2.5	10	600	45	
190	44	57	46	1.8	2.5	10	600	45	
200	44	57	46	1.8	2.5	10	600	45	
210	44	57	46	1.8	2.5	10	600	45	Dispersión aplicada = 9500 g M <sub>m</sub> = 100.0 mg

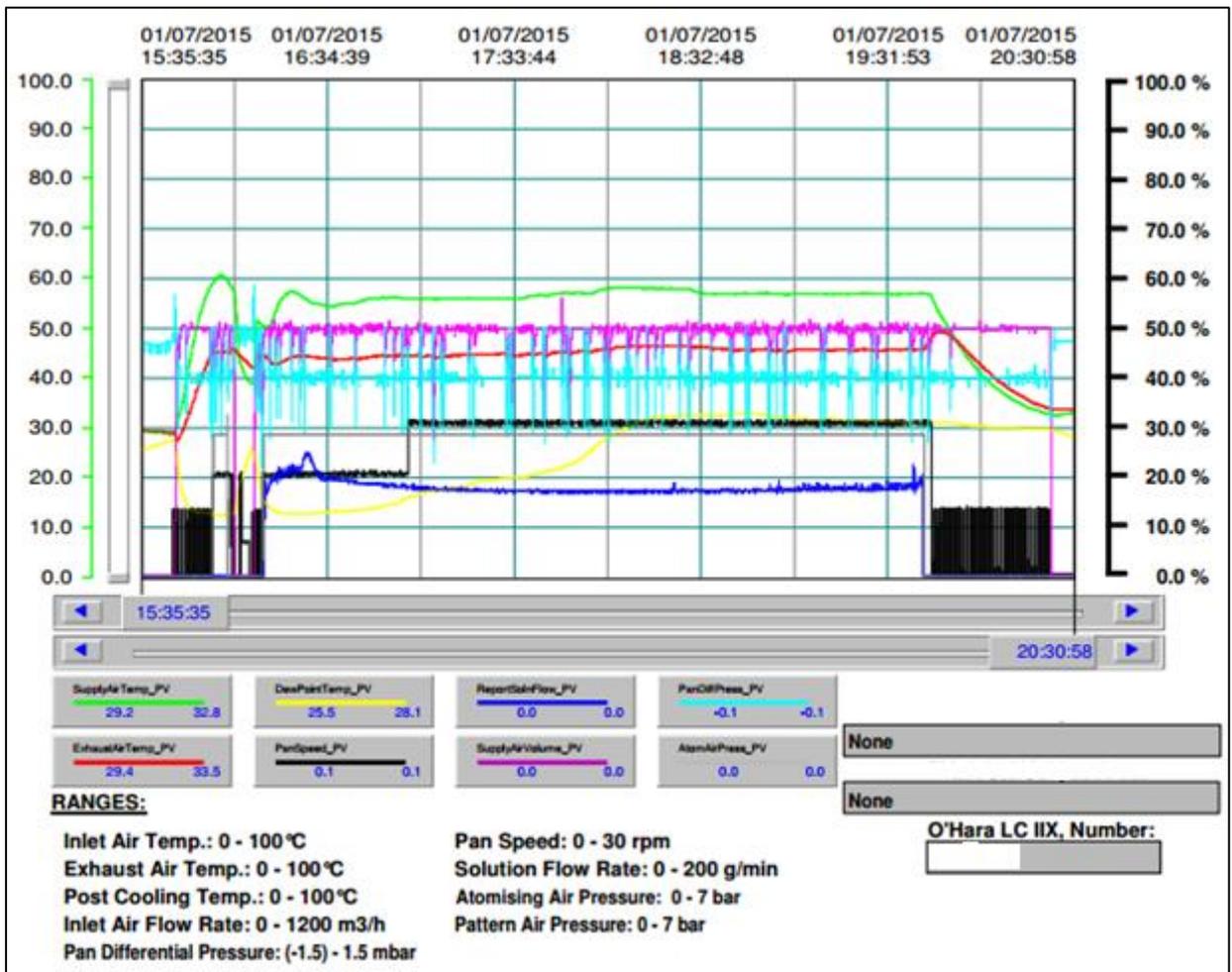


Figura 58- Gráfico de recubrimiento del lote AGS.150701.02

El tercer lote de validación también transcurre sin problemas y presenta unos parámetros constantes durante todo el proceso. Se puede observar en la Figura 58 que la velocidad de bombo es la adecuada en cada fase (línea negra) y que el caudal de pulverización se mantiene constante durante todo el proceso a 45 g/min (línea azul marino).

El resto de parámetros están claramente dentro de los márgenes deseados y las temperaturas de entrada y salida son constantes durante el proceso y permiten mantener una temperatura de producto deseada de 44 °C.

#### 5.4.2 CONTROLES EN PROCESO DURANTE EL RECUBRIMIENTO

En cada lote se realizan controles en proceso de incremento de peso de los núcleos durante el recubrimiento. Se establece un margen mínimo y máximo de peso que debe alcanzar el comprimido teniendo en cuenta un incremento de peso del 3 % respecto a su peso inicial. Para calcular el peso inicial ( $M_0$ ), se cogen 50 comprimidos después de la etapa de pre-calentamiento y se calcula el peso medio.

Los datos recopilados durante los controles en proceso de cada lote se resumen en la Tabla 87.

Tabla 87- Controles en proceso de incremento de peso por lote

Lote Dispersión	AGS.150630.01	AGS.150701.01	AGS.150701.02
	Peso comp. (mg)	Peso comp. (mg)	Peso comp. (mg)
0 g	95.9	96.9	95.9
2000 g	98.2	97.3	96.4
2500 g	98.5	97.6	96.7
3000 g	98.7	97.9	96.6
3500 g	98.9	98.0	97.0
4000 g	99.3	98.2	97.2
4500 g	99.3	98.6	97.5
5000 g	99.7	98.9	97.9
5500 g	99.9	99.1	98.0
6000 g	100.0	99.2	98.0
6500 g	100.3	99.4	98.2
7000 g	100.7	99.7	98.4
7500 g	100.5	99.7	98.7
8000 g	100.9	100.0	98.8
8500 g		100.1	98.8
9000 g			99.1
9500 g			99.4
Límite teórico ( $M_0 + 3.0$ mg)	98.9	99.9	98.9
Límite mínimo ( $M_0 + 2.5$ mg)	99.9	99.4	98.4
Límite máximo ( $M_0 + 3.5$ mg)	100.9	100.4	99.4
Opaglos® consumido	600.0 g	637.5 g	712.5 g
Rendimiento del recubrimiento	97 %	98 %	99 %

Durante el proceso de recubrimiento se toma una muestra de comprimidos en diferentes etapas del proceso para determinar el contenido de humedad de los mismos. De esta

forma se puede confirmar si los comprimidos van ganando humedad durante el proceso. En caso afirmativo, esta humedad la pueden captar del agua de la dispersión pulverizada, hecho que habría que corregir mediante las temperaturas de proceso para alcanzar un equilibrio termodinámico adecuado dentro del bombo, o bien la pueden captar del aire de entrada, que es más factible ya que el sistema de tratamiento del aire de entrada del equipo utilizado no dispone de control de humedad.

Los datos de determinación de humedad por lote se detallan en la Tabla 88.

Tabla 88- Determinación de humedad de los comprimidos durante el recubrimiento

Lote / Etapa	AGS.150630.01	AGS.150701.01	AGS.150701.02
	Humedad del comprimido (%)	Humedad del comprimido (%)	Humedad del comprimido (%)
Antes del recubrimiento	3.6	2.6	2.4
Después del pre-calentamiento	**	2.4	2.4
A los 2000 g de dispersión aplicada	2.1	2.4	2.4
A los 4000 g de dispersión aplicada	2.4	2.6	2.4
A los 6000 g de dispersión aplicada	2.8	3.0	3.2
A los 8000 g de dispersión aplicada	3.0	3.2	3.0
A final del recubrimiento	2.7	3.1	3.0

\*\* Dato no determinado para este lote.

Después de descargar los comprimidos del bombo de recubrimiento se toma una muestra de 20 comprimidos para determinar el peso, la dureza, el espesor y el diámetro de los comprimidos recubiertos obtenidos. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 89.

Tabla 89- resultados de peso, dureza, espesor y diámetro de los comprimidos recubiertos

Lote		AGS.150630.01	AGS.150701.01	AGS.150701.02
Ensayo				
Peso (mg)	Media	101.7	99.7	100.0
	Min.	100.6	98.8	97.4
	Max.	102.8	100.8	102.4
	RSD (%)	0.6	0.5	1.1
Dureza (N)	Media	67	65	64
	Min.	58	57	58
	Max.	75	74	71
	RSD (%)	6.9	7.1	5.7
Espesor (mm)	Media	4.0	4.0	4.0
	Min.	3.9	4.0	4.0
	Max.	4.1	4.0	4.1
	RSD (%)	1.0	0.5	0.6
Diámetro (mm)	Media	6.0	6.0	6.0
	Min.	5.9	5.9	5.9
	Max.	6.0	6.0	6.0
	RSD (%)	0.1	0.1	0.1

#### 5.4.3 RESULTADOS DE LIBERACIÓN DE LOS LOTES DE VALIDACIÓN

Al finalizar el proceso, se coge una muestra de 800 comprimidos recubiertos de cada lote para realizar el ensayo de inspección visual, con el fin de determinar el número de comprimidos defectuosos por lote. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 90.

Tabla 90- Resultados de la inspección visual (AQL) de cada lote 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

En la Tabla 90 se puede ver que los defectos de erosión y uniformidad del recubrimiento han sido optimizados por completo y no se han detectado comprimidos con estos defectos. Sin embargo, en las muestras escogidas para la inspección visual todavía aparecen algunos comprimidos con puntos blancos, aunque éstos son de menor tamaño y cuestan mucho de apreciar y el número detectado está dentro de especificaciones.

Teniendo en cuenta que estos lotes de validación son destinados a uso comercial, se cogen unas muestras para llevar a cabo los ensayos analíticos necesarios para la liberación de estos lotes. Los resultados se detallan en la Tabla 91.

Tabla 91- Resultados de liberación de los lotes de validación

Parámetro	Número de lote			Especificación
	AGS.150630.01	AGS.150701.01	AGS.150701.02	
Aspecto	Cumple	Cumple	Cumple	Amarillo, redondo
Diámetro	6.0 mm	6.0 mm	6.0 mm	5.8 - 6.2 mm
Espesor	4.0 mm	4.0 mm	4.0 mm	3.7 – 4.3 mm
Dureza	66 N	63 N	65 N	30 – 90 N
Disgregación agua	1 min	1 min	1 min	≤ 15 min
Contenido agua	3.0 %	3.1 %	3.1 %	≤ 4.0 %
Disolución 15 min	103 %	101 %	93 %	≥ 85 %
Disolución 30 min	103 %	102 %	95 %	≥ 85 %
Riqueza ( <i>assay</i> )	25.1mg	24.9 mg	24.8 mg	23.8-26.3 mg/cp
Unif. de contenido	100.3 %	99.5 %	99.2 %	---
Impurezas	Cumple	Cumple	Cumple	≤ 0.2 %
Escherichia coli	Cumple	Cumple	Cumple	No presente
P. Aeruginosa	Cumple	Cumple	Cumple	No presente
Salmonella	Cumple	Cumple	Cumple	No presente
S. aureus	Cumple	Cumple	Cumple	No presente

Como se puede observar en la Tabla 91 todos los resultados obtenidos cumplen con las especificaciones establecidas, por lo tanto, los 3 lotes de validación son aptos para ser liberados al mercado.

## **DISCUSIÓN**



## **6**            **DISCUSIÓN**

### **6.1**            **DISCUSIÓN DEL ESTUDIO PRELIMINAR DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES**

#### **6.1.1**        **MEDICAMENTO CITOSTÁTICO DE 25 mg:**

Los lotes comerciales sin desviaciones de calidad asociadas pueden ser liberados pero, en general, presentan defectos de aspecto, así como ligera erosión, puntos blancos en la superficie y color no homogéneo, que, aunque no son considerados críticos, obligan a realizar inspecciones visuales de lote y evidencian que el proceso no es robusto. Consecuencia de ello es que durante la producción se van haciendo ligeros cambios de parámetros de proceso.

En los lotes comerciales con desviaciones asociadas AGS06, AGS07, AGS08 y AGS09 se observa que los parámetros de recubrimiento usados difieren del resto de lotes evaluados. En estos lotes la temperatura de entrada está alrededor de los 55 °C que es ligeramente más baja que en el resto de lotes (60 °C aprox), aunque la temperatura de producto es parecida en todos los lotes, alrededor de los 47 - 48 °C. Este hecho podría explicar en parte los defectos encontrados en estos lotes, ya que puede provocar que la pulverización se interrumpa cuando la temperatura de producto está fuera del margen establecido. El lote AGS12 confirma esta hipótesis, ya que se decidió aumentar ligeramente la temperatura del aire de entrada hasta 65 °C para mantener la temperatura de producto dentro del margen de seguridad establecido y evitar así interrupciones en la pulverización. La interrupción del proceso de pulverización también puede generar erosión de los comprimidos, ya que el bombo sigue en movimiento pero no se está aplicando película de recubrimiento. Cuantas más interrupciones de proceso se produzcan, existe más riesgo de comprimidos pegados entre sí o a las paredes del equipo (25).

Un ligero incremento de la temperatura del aire de entrada parece que favorece el recubrimiento, ya que permite mantener una temperatura de producto dentro de los márgenes establecidos y elimina así las interrupciones de proceso. De este modo existe menos riesgo de comprimidos pegados (25) y de erosión en la superficie de los comprimidos (78).

También hay diferencias en la velocidad del bombo, ya que en los lotes indicados anteriormente la velocidad es de 5 rpm hasta los 2000 g de suspensión pulverizada y luego de 6 rpm hasta el final, mientras que en el resto de lotes es de 3 rpm hasta los 2000 g de suspensión pulverizada, 4 rpm hasta los 4000 g de suspensión y 6 rpm hasta el final del proceso. Sin embargo, en el lote AGS06 se observa que se inicia a una velocidad de bombo de 6 rpm durante los primeros 20 minutos y luego se incrementa a 8 rpm hasta el final. Además, como aspecto diferencial con el resto de lotes, en este lote se ha interrumpido el proceso de recubrimiento en 3 ocasiones. Con estos datos se puede observar que es más favorable para los comprimidos empezar el recubrimiento con una velocidad baja de bombo e ir aumentándola de forma progresiva, ya que de esta forma el inicio del proceso es menos agresivo para los comprimidos que es cuando son más susceptibles de erosionarse porque todavía no se les ha aplicado suficiente película de recubrimiento. Por lo tanto, se considera adecuado establecer una velocidad de bombo de 3 rpm hasta los 2000 g de suspensión pulverizada, 4 rpm hasta los 4000 g de suspensión y 6 rpm hasta el final del proceso. Con los datos recopilados en estos lotes se puede afirmar que esta secuencia de velocidades de bombo permite minimizar la erosión de los comprimidos, pero debido a la poca robustez del proceso, en ocasiones hay lotes en los que, a pesar de haber aplicado las condiciones de velocidad adecuadas, se observan comprimidos con defectos de erosión y partes sin recubrir, como es el caso de los lotes AGS11 y AGS12.

Por último, otra diferencia observada en estos lotes es la velocidad de pulverización, que es de 45 g/min, mientras que en el resto de lotes esta velocidad es de 50 g/min. Además, la presión de pulverización en estos lotes es de 2.5 bar mientras que en el resto de lotes la presión es de 4.0 bar. Ésta se incrementó para tratar de mejorar los problemas de aspecto, ya que la suspensión de recubrimiento presenta cierta viscosidad y así se obtiene un tamaño de gota más pequeño y, por consiguiente, un mejor aspecto de los comprimidos. El resto de lotes comerciales sin desviaciones asociadas ya se recubrieron con una presión de atomización de 4.0 bar. Al cambiar estos parámetros se mejora notablemente el aspecto de los comprimidos, pero en ocasiones todavía hay lotes en los que aparecen comprimidos con defectos de aspecto, por lo que se evidencia la poca robustez del proceso.

Una presión de pulverización baja (alrededor de 2.5 bar) genera gotas de dispersión pulverizada de mayor tamaño y puede provocar que los comprimidos se peguen a las paredes del equipo, ya que los comprimidos no pueden secarse homogéneamente y presentan exceso de humedad. Por lo tanto, una presión de pulverización mayor (alrededor de 4.0 bar) proporciona un mejor aspecto a los comprimidos, porque el tamaño de gota más pequeño permite obtener una película más uniforme sobre la superficie del comprimido.

Un caudal de pulverización bajo al inicio del proceso, puede provocar erosión en la superficie de los comprimidos, por lo que es mejor establecer un caudal algo mayor, ya que de esta forma se consigue formar rápidamente una capa de polímero sobre la superficie del comprimido que lo protege de la erosión.

Aun así, el proceso de recubrimiento es poco robusto, ya que aun habiendo variado los parámetros de proceso todavía se observan algunos lotes con comprimidos erosionados y/o con partes sin recubrir.

#### 6.1.2 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 10 mg:

Todos los lotes evaluados que no tienen desviaciones de calidad también presentan erosión del logo tras el proceso de recubrimiento. Al ser la inscripción todavía legible no se considera como defecto crítico y se pueden liberar los lotes, pero evidencian la poca robustez del proceso de recubrimiento.

Todos los lotes se han recubierto con los mismos parámetros de recubrimiento y en todos los lotes los parámetros de proceso son comparables. Sin embargo, en los lotes ADP10.5, ADP10.6 y ADP10.9 se observa que el proceso de recubrimiento presenta 4 interrupciones y se alarga hasta 220 - 230 minutos, que implica unos 40 minutos más de proceso en comparación con el resto de lotes. Esto sucede por interrupciones del proceso debido a problemas de pulverización y provoca que los comprimidos se peguen al bombo de recubrimiento, debido a no estar suficiente secos durante el periodo de interrupción.

Como ya comentaron Mueller y Kleinebudde (78), la interrupción del proceso de pulverización puede generar erosión de los comprimidos, ya que el bombo sigue en movimiento pero no se está aplicando película de recubrimiento, y también puede provocar goteo de la pistola de recubrimiento que puede conllevar a comprimidos pegados al equipo o entre sí. La interrupción total del proceso provoca que el agua del recubrimiento no se evapore y, al estar los comprimidos estáticos y sin aire de entrada, no se secan de forma homogénea y se pegan entre sí.

Un mal funcionamiento de la boquilla durante el proceso de recubrimiento puede provocar que los comprimidos se peguen a las paredes del bombo, ya que puede gotear dispersión sobre el lecho de comprimidos.

Una disminución del caudal de pulverización y un incremento de la temperatura de producto durante el proceso, permite que el balance de pulverización/secado de comprimidos sea más homogéneo y éstos no estén tan humectados, con lo que se disminuye el riesgo de pegarse entre sí o al equipo.

Un ligero incremento de la temperatura del aire de entrada puede favorecer el recubrimiento, ya que permite mantener una temperatura de producto dentro de los márgenes establecidos y eliminar así las interrupciones de proceso. De este modo existe menos riesgo de comprimidos pegados y de erosión en la superficie de los comprimidos.

El proceso de recubrimiento es poco robusto, ya que aun habiendo variado los parámetros de proceso todavía se observan algunos lotes con comprimidos erosionados.

### 6.1.3 MEDICAMENTO ANTIDEPRESIVO DE 20 mg:

Del mismo modo que sucede con la dosis de 10 mg, todos los lotes que no tienen desviaciones de calidad también presentan erosión del logo tras el proceso de recubrimiento. Al ser la inscripción todavía legible se pueden liberar los lotes, pero evidencian la poca robustez del proceso de recubrimiento.

En el lote ADP20.4 se fija una velocidad de bombo de 6 rpm durante los primeros 30 minutos seguida de 10 rpm hasta el final del proceso, mientras que en el resto de lotes se fija una velocidad de bombo de 4 rpm durante los primeros 30 minutos aproximadamente y luego de 6 rpm hasta el final del proceso. Además de mayor velocidad de bombo, el lote ADP20.4 se pulveriza a una velocidad de 30 g/min durante los primeros 30 minutos (coincidiendo con la velocidad de bombo de 6 rpm) y luego se incrementa a 45 g/min, mientras que el resto de lotes se pulverizan a 45 g/min durante todo el proceso.

Se observa que en el lote con mayor velocidad de bombo y menor velocidad de pulverización desde el inicio del proceso presenta defectos de calidad en el aspecto, así como erosión en el logo que lo hace ilegible. Por consiguiente se puede concluir que es favorable establecer una menor velocidad de bombo y aplicar una pulverización mayor al inicio del proceso para evitar problemas de erosión.

Sin embargo, en los lotes ADP20.5 y ADP20.6 estos parámetros de velocidad de bombo y caudal de pulverización ya se ajustaron y han aparecido comprimidos con defectos estéticos, lo que evidencia la poca robustez del proceso de recubrimiento.

Los comprimidos del medicamento antidepresivo de 20 mg son más susceptibles de pegarse al bombo de recubrimiento cuando éste presenta restos de recubrimiento de lote anterior, afectando así a la calidad de la inscripción.

La superficie de los comprimidos alrededor de la línea de rotura, según la forma y superficie del comprimido, es la zona que puede presentar más fricción con el resto de comprimidos durante el recubrimiento. Esta fricción se puede ver acentuada por la tecnología utilizada con el equipo de recubrimiento Bohle BFC40, ya que, al ser un bombo horizontal, los comprimidos tienen que realizar largos recorridos durante los cuales están en constante fricción con las paredes del equipo.

Una prolongación de la fase de precalentamiento puede provocar erosión de los comprimidos, ya que es un proceso agresivo para los comprimidos, porque durante esta fase no se está aplicando dispersión de recubrimiento.

Igual que se concluyó para los otros dos productos, en el caso del medicamento antidepresivo de 20 mg el proceso de recubrimiento es poco robusto, ya que aun habiendo ajustado los parámetros de proceso todavía se observan algunos lotes con comprimidos erosionados y/o con rugosidad en la superficie.

## **6.2 DISCUSIÓN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO RETROSPECTIVO DE LOTES COMERCIALES DEL MEDICAMENTO CITOSTÁTICO**

Algunos parámetros muestran un impacto significativo en el aspecto final de los comprimidos, hecho que se confirma en cada estudio por separado. La discusión de los resultados y de los nuevos intervalos propuestos para cada parámetro se basa en los defectos de aspecto de los comprimidos, por lo que las conclusiones se podrán tomar con el fin de mejorar cada defecto por separado. En caso que un parámetro muestre una tendencia opuesta en la mejora de los defectos en cada estudio, entonces un intervalo apropiado deberá ser fijado para obtener un balance adecuado en la mejora de aspecto. Por consiguiente, cada parámetro se discute de forma individual.

### **6.2.1 DISPERSIÓN APLICADA**

Este parámetro resulta tener un impacto significativo solo en la uniformidad de recubrimiento, sin tener impacto en la erosión ni en la aparición de puntos blancos en la superficie del comprimido. Los resultados confirman que cuanto más dispersión de recubrimiento es añadida, mejor es el beneficio en la variación de color de los comprimidos, por lo que tanto la uniformidad de recubrimiento intra-comprimido como la inter-comprimido son optimizadas.

En este caso, el punto final del proceso de recubrimiento se controla por incremento de peso de los comprimidos, aunque la cantidad de dispersión aplicada también podría tomarse como referencia, considerando el 100% de dispersión teórica como cantidad mínima a aplicar. Por lo tanto, el proceso de recubrimiento debería finalizar una vez ha sido aplicada toda la cantidad teórica establecida de dispersión.

## 6.2.2 TIEMPO DE RECUBRIMIENTO

Este estudio confirma que cuanto más largo es el proceso de recubrimiento, más erosión de comprimidos aparece, siendo esta conclusión principalmente indicativa de un proceso poco robusto.

Los comprimidos se exponen a un movimiento abrasivo dentro del bombo de recubrimiento que puede causar erosión (78), principalmente en el grabado de la superficie. Por consiguiente, una reducción de los tiempos de recubrimiento podría ayudar a minimizar esta erosión. Sin embargo, el tiempo de recubrimiento no puede ser fijado como un parámetro, ya que depende de diferentes variables durante el proceso, pero puede ser controlado principalmente por el caudal de pulverización, que condiciona la duración del recubrimiento. En este caso, el caudal de pulverización debería ajustarse a un nivel mayor para alcanzar procesos de recubrimiento más cortos.

Tanto los puntos blancos como la uniformidad de recubrimiento podrían minimizarse mediante un incremento de los tiempos de proceso, hecho que fue también observado por Kalbag y al. (56), Rege y al. (49) y Brock y al. (79). La uniformidad de recubrimiento intra-comprimido depende de la orientación del comprimido en la zona de pulverización y está fuertemente influenciada por el tamaño del comprimido y su forma. El número de veces que un comprimido individual pasa por la zona de pulverización puede condicionar la uniformidad de su recubrimiento (uniformidad intra-comprimido). Por consiguiente, si el número de veces que todos los comprimidos pasan por la zona de pulverización es equivalente, entonces todos los comprimidos recibirían la misma cantidad de dispersión de recubrimiento, hecho que podría mejorar la uniformidad de recubrimiento entre comprimidos (uniformidad inter-comprimido), como también describieron Kalbag y al. (56), Brock y al. (80) y Brock y al. (79).

Un incremento en el tiempo de recubrimiento también podría ayudar a alcanzar procesos más homogéneos, que ayudaría a su vez a obtener una aplicación más adecuada de la película de polímero sobre el comprimido, mejorando así la uniformidad de recubrimiento. Los puntos blancos también pueden minimizarse con mayores tiempos de proceso, aunque esto no solucionaría el problema por completo. De este modo, la aplicación de más recubrimiento podría explicar la reducción del número de

puntos blancos causados por “*chipping*”, mientras que los puntos blancos remanentes podrían ser causados por “*picking*”, que es más un aspecto termodinámico relacionado con el caudal de pulverización y la eficiencia del secado.

Teniendo en cuenta que tiempos cortos de proceso pueden disminuir la erosión y procesos largos pueden mejorar la uniformidad de recubrimiento y minimizar los puntos blancos, se debería establecer un balance para este parámetro, para poder fijar un intervalo que beneficiara todos los defectos de aspecto de los comprimidos.

### 6.2.3 TIEMPO DE ENFRIADO

Los resultados confirman que el tiempo de enfriado afecta significativamente a los puntos blancos y la uniformidad de recubrimiento, mientras que la erosión no se ve afectada por este parámetro.

El objetivo de la fase de enfriado es reducir la temperatura de producto para que los comprimidos estén suficientemente temperados cuando finaliza el proceso. Sin embargo, teniendo en cuenta que el producto se seca en una fase previa, no se espera que los puntos blancos y la uniformidad de recubrimiento se vean afectados por este parámetro. Por lo tanto, un valor teórico de 15 minutos parece ser adecuado para los productos comerciales estudiados, ya que este corresponde al tiempo de enfriado máximo de todos los lotes evaluados.

### 6.2.4 TEMPERATURA DE PRODUCTO

Según la información recibida del proveedor (Colorcon, 2015), el excipiente de recubrimiento Opaglos<sup>®</sup> (71) tiene una temperatura mínima de formación de la película (*Minimum Film Forming Temperature, MFFT*) alrededor de  $46\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ , lo que significa que la película se forma completamente cuando el producto alcanza esta temperatura. Por consiguiente, la temperatura de producto debería permanecer por encima de la MFFT durante todo el proceso.

Basado en este estudio, la temperatura de producto también tiene un impacto significativo sobre los puntos blancos y la uniformidad de recubrimiento, confirmando

así que ambos defectos mejoran cuando se incrementa la temperatura de producto para alcanzar la MFFT y se mantiene por encima de este intervalo durante el proceso de recubrimiento. Por consiguiente, la temperatura de producto se debería mantener alrededor de 44-48 °C, o bien por encima, durante todo el proceso de este producto comercial.

#### 6.2.5 TIEMPO DE PRE-CALENTAMIENTO

Es conocido que el tiempo de pre-calentamiento es un parámetro que puede influenciar en la erosión de los comprimidos, cuando éstos tienen tendencia a erosionarse fácilmente (78). Los comprimidos se mueven dentro del bombo cuando la película de recubrimiento todavía no ha sido aplicada, por lo tanto su superficie es más sensible a ser erosionada. Sin embargo, este estudio no revela ningún impacto significativo del tiempo de pre-calentamiento sobre la erosión de los comprimidos, aunque los resultados confirman que la uniformidad de recubrimiento está influenciada significativamente por este parámetro, siendo mejor la uniformidad del recubrimiento en tiempos de pre-calentamiento cortos.

En general, tiempos de pre-calentamiento más cortos son menos abrasivos para los núcleos y su superficie se ve menos afectada. En caso que esta fase del proceso se prolongue, entonces la superficie de los núcleos puede convertirse en menos uniforme y adquirir cierta rugosidad. Esto, a su vez, puede afectar a la uniformidad del recubrimiento al inicio de la pulverización, ya que los defectos en la superficie se magnifican en los comprimidos recubiertos.

Por lo tanto, la fase de pre-calentamiento debería ser lo más breve posible (por ejemplo, 5 minutos) y el bombo se podría pre-calentar en vacío, antes de cargar los comprimidos, para asegurar que los núcleos alcanzan la temperatura deseada con los parámetros establecidos.

#### 6.2.6 TEMPERATURA DE ENTRADA

Como ya se ha comentado anteriormente, la temperatura de producto es el parámetro principal relacionado con la formación de la película de recubrimiento y se debe

mantener en un intervalo que permita al polímero formar una película adecuada. Obviamente, este parámetro está directamente relacionado con la temperatura de entrada del aire de secado, ya que es el principal parámetro que condiciona la temperatura de producto. Por lo tanto, se debería establecer una temperatura de entrada adecuada (por ejemplo, 55-65 °C aproximadamente) para poder alcanzar la temperatura de producto deseada ( $46\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ ).

Además, la temperatura de entrada también resulta ser un parámetro significativo para los puntos blancos y la uniformidad de recubrimiento, siendo ambos minimizados al incrementar la temperatura de entrada. Esto va en línea con los resultados obtenidos para la temperatura de producto.

Sin embargo, elevadas temperaturas de entrada parecen tener un efecto negativo en la erosión de los núcleos, aunque el riesgo se considera bajo y se priorizan los efectos sobre los puntos blancos y la uniformidad de recubrimiento. Esto significa que la temperatura de entrada debería ser ajustada para alcanzar la MFFT deseada a lo largo de todo el proceso.

#### 6.2.7 VELOCIDAD DE BOMBO

Como se esperaba inicialmente, la velocidad de bombo tiene un impacto significativo en la erosión de los núcleos, ya que el movimiento de los comprimidos se convierte en más abrasivo al incrementar la velocidad de bombo. Por el contrario, elevadas velocidades de bombo pueden tener una influencia positiva en la aparición de puntos blancos y uniformidad de recubrimiento, porque el movimiento de los núcleos dentro del bombo debe ser más homogéneo. Esta conclusión se confirmó por Ketterhagen (44) y por Just y al. (53), quienes observaron que elevadas velocidades de bombo tienden a mejorar la uniformidad del recubrimiento. La velocidad de bombo condiciona el número de veces que un solo comprimido pasa por la zona de pulverización, así como el número de veces que todos los comprimidos pasan por la zona de pulverización, por lo tanto, tanto la uniformidad intra-comprimido como la inter-comprimido pueden ser condicionadas por la velocidad de bombo.

La velocidad de bombo solo tendría un efecto positivo sobre los puntos blancos si estos son causados por “*sticking*” y “*picking*”, ya que velocidades de bombo elevadas acortan el “*dwell-time*” o tiempo de permanencia de los núcleos en la zona de pulverización, por lo tanto reduciendo la probabilidad de sobremojado. Por consiguiente, los puntos blancos remanentes deben ser causados por “*chipping*”.

Teniendo en cuenta que se obtienen efectos positivos tanto con velocidades de bombo bajas como altas, se debe encontrar un balance para alcanzar un buen aspecto de los comprimidos minimizando todos los defectos. Después de evaluar los resultados, el principal enfoque propuesto es fijar una velocidad de bombo baja en la primera fase de recubrimiento, pudiendo aumentarla (por ejemplo, a 10-12 rpm aproximadamente) una vez se considere que los núcleos están protegidos de la erosión por una fina capa de polímero de recubrimiento (por ejemplo, después de pulverizar 2000-4000 g de dispersión) y disminuir así el número de puntos blancos y mejorar la uniformidad de recubrimiento.

#### 6.2.8 PRESIÓN DE ATOMIZACIÓN

En este caso también debe establecerse un balance para la presión de atomización, ya que puede tener impacto significativo en todos los defectos de aspecto evaluados. Un incremento de la presión de atomización parece minimizar la erosión (81), mientras que el número de puntos blancos y la falta de uniformidad del recubrimiento se ven maximizados. Por lo tanto, la presión de atomización debería fijarse a un valor bajo para mejorar la uniformidad de recubrimiento y los puntos blancos. Sin embargo, esto no lo recomiendan Tobiska y Kleinebudde (39), que observaron que incrementando la presión de atomización conducía a una menor variabilidad del grosor de la película de recubrimiento en un mismo comprimido. No obstante, Just y al. (53) también observaron que se alcanzaban mejoras en la uniformidad de recubrimiento mediante presiones de atomización menores.

La presión de atomización está directamente relacionada con el tamaño de gota pulverizada, siendo las gotas de menor tamaño al incrementar la presión de atomización. Es preferible obtener gotas de menor tamaño para obtener una película de polímero más homogénea en cuanto a su grosor, que a su vez permitiría enmascarar la rugosidad en la superficie y, en consecuencia, minimizar los defectos de erosión después de la

pulverización. Por el contrario, las gotas de mayor tamaño ayudarían a disminuir el número de puntos blancos y mejorar la uniformidad de color.

#### 6.2.9 CAUDAL DE PULVERIZACIÓN

Como ya se ha mencionado anteriormente, los tiempos de recubrimiento deben ser optimizados para prevenir erosión de comprimidos, minimizar los puntos blancos y mejorar la uniformidad de recubrimiento. En general, procesos algo más largos son preferibles ya que se podrían solventar más defectos de aspecto.

El tiempo de recubrimiento no puede ser fijado como parámetro y solo puede ser controlado por el caudal de pulverización y éste resulta tener un impacto significativo sobre la erosión.

Si se reduce el caudal de pulverización, el proceso de recubrimiento pasa a ser más largo, hecho que podría provocar erosión de los núcleos, ya que estos están en movimiento durante un periodo de tiempo más largo.

Ahora bien, todo el proceso en general podría mejorar seleccionando un caudal de pulverización bajo, que podría prolongar el proceso de recubrimiento y, por lo tanto, podría ayudar a minimizar todos los defectos. Como se confirma en este estudio, Just y al. (53) también concluyeron que caudales de pulverización bajos mejoraban la uniformidad de recubrimiento.

#### 6.2.10 ACCIONES PROPUESTAS PARA ESTABLECER LOS INTERVALOS DE TRABAJO POR PARÁMETRO DE PROCESO

Con el estudio estadístico retrospectivo se pretende establecer un margen de trabajo adecuado para la mayoría de parámetros evaluados, que asegure la robustez del proceso.

A modo de resumen, las acciones a tener en cuenta por parámetro para mejorar cada defecto de recubrimiento se detallan en la Tabla 92 , indicando qué factor debe ser incrementado o disminuido para mejorar las respuestas asociadas.

Tabla 92- Acciones por factor a tener en cuenta para mejorar cada defecto de recubrimiento

Respuestas Factores	Estudio 1			Estudio 2			Estudio 3		
	Erosión	Puntos blancos	Unif. Recub.	Erosión	Puntos blancos	Unif. Recub.	Erosión	Puntos blancos	Unif. Recub.
Dispersión aplicada (%)						+			+
Tiempo recub. (min)	-	+		-	+	+		+	
Tiempo enf. (min)		+	+		+	+		+	
Temp. Producto (°C)			+			+		+	+
Tiempo precal. (min)						-			-
Temp. Entrada (°C)	-		+	-	+		-		
Vel. Bmbo (rpm)	-	+	+						
Presión atom. (bar)				+	-	-			
Caudal pulv. (g/min)							-		

Nota: El signo "+" significa que el parámetro se debe incrementar, mientras que el signo "-" indica que hay que disminuirlo.

Teniendo en cuenta las acciones a tomar por factor detalladas en la Tabla 92, se proponen unos parámetros y sus correspondientes intervalos de trabajo para algunos de los factores estudiados. Estos valores se detallan en la Tabla 93.

Tabla 93- Nuevos parámetros propuestos para los factores analizados en el estudio estadístico retrospectivo

Factor/Parámetro	Nuevos intervalos		
	Objetivo	Mínimo	Maximo
Cantidad de dispersión	100 %	98 %	105 %
Tiempo enfriado	15 min	15 min	15 min
Tiempo precalentamiento	4 min	2 min	5 min
Presión atomización	2,5 bar	2,5 bar	3 bar
Caudal pulverización	45 g/min	40 g/min	50 g/min

Sin embargo, dos de los factores analizados en el estudio estadístico retrospectivo, la velocidad de bombo y el caudal de pulverización, no pueden ser fijados con los resultados obtenidos y se considera que requieren pruebas experimentales adicionales para poder establecer el intervalo de trabajo más óptimo.

### 6.3 DISCUSIÓN DEL DISEÑO FACTORIAL

Con los resultados obtenidos en el DoE se puede observar que cuanto mayor es la velocidad de bombo mayor es el número de comprimidos erosionados. Sin embargo, el valor bajo de velocidad de bombo fijado en el diseño factorial es mayor a los valores de velocidad obtenidos de los datos retrospectivos, por lo que confirma el resultado del estudio retrospectivo, en el que se concluye que se debe aumentar la velocidad de bombo para mejorar la uniformidad de recubrimiento y los puntos blancos.

Se observa una mejora muy importante de la uniformidad de recubrimiento en todos los lotes, tanto en la uniformidad inter-comprimido como en la intra-comprimido. En las muestras seleccionadas para la inspección visual no se ha detectado ningún comprimido con este defecto.

Los parámetros fijados para el lote AGS.25.141201.01 son los que han aportado un menor número de comprimidos con defectos estéticos, ya que solo se ha encontrado 1 comprimido recubierto que presenta puntos blancos sobre una muestra de 500 comprimidos. Por lo tanto, la combinación de fijar una temperatura de producto baja (alrededor de 44 °C) y una velocidad de bombo baja (7 rpm hasta 2000 g de dispersión pulverizada y luego 10 rpm) permite obtener comprimidos recubiertos con menos defectos de aspecto. Por consiguiente, estos son los valores que se fijan para dichos parámetros en los lotes de validación del proceso de recubrimiento. Los valores se detallan en la Tabla 94.

Tabla 94- Parámetros de proceso propuestos para los lotes de validación

Factor/Parámetro	Nuevos intervalos		
	Objetivo	Mínimo	Máximo
Temperatura de producto	44 °C	43 °C	46 °C
Velocidad de bombo 1	7 rpm	7 rpm	7 rpm
Velocidad de bombo 2	10 rpm	10 rpm	10 rpm

#### **6.4 DISCUSIÓN DE LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO**

En primer lugar, en estos lotes la cantidad mínima de dispersión aplicada a los comprimidos ha sido la teórica establecida y esto ha permitido obtener unos mejores resultados. Por lo tanto, se confirma que el proceso de recubrimiento debe finalizar una vez toda la cantidad teórica de dispersión ha sido aplicada.

Como segundo elemento, se ha confirmado que los procesos de recubrimiento más largos son más beneficiosos para el producto, ya que se observan menos defectos porque se alcanza una mayor homogeneidad. De todas formas el tiempo de recubrimiento no es fácil de definir ya que solo se puede controlar mediante el caudal de pulverización, que se ha reducido a 45 g/min con el fin de alargar ligeramente el proceso.

La temperatura de producto es uno de los principales parámetros que ha sido ajustado, en función de los resultados del diseño factorial, y se ha mantenido alrededor de 44 °C a lo largo del proceso para permitir una formación adecuada de la película de polímero. La temperatura de entrada también ha sido ajustada para poder alcanzar la temperatura de producto deseada.

El tiempo de pre-calentamiento se ha fijado en 4 minutos para ser lo más corto posible para evitar erosión de los núcleos y para mejorar la uniformidad de color del recubrimiento. Para asegurar que los núcleos alcanzan la temperatura requerida antes de empezar el proceso de pulverización, se ha pre-calentado el bombo en vacío antes de cargar los núcleos y se ha demostrado que ha sido muy beneficioso.

La velocidad de bombo se ha fijado a un valor bajo inicial de 7 rpm y se ha incrementado a 10 rpm cuando se habían aplicado 2000 g de dispersión de recubrimiento. Como habían confirmado los resultados del diseño factorial, estos valores establecidos han sido óptimos para evitar mala uniformidad de color del recubrimiento y minimizar de forma drástica la erosión y los puntos blancos en los comprimidos.

Finalmente, la presión de atomización se ha fijado a un valor bajo de 2.5 bar, hecho que ha permitido eliminar los problemas de uniformidad de color del recubrimiento y reducir los puntos blancos.

Los resultados de la validación confirman que se obtienen unos lotes con la calidad adecuada y sin problemas estéticos significativos. Esto demuestra que la estrategia definida en este estudio ha sido la adecuada para mejorar la calidad de un producto comercial existente en el mercado.

En los lotes de validación se han eliminado completamente dos de los problemas de calidad estudiados, la erosión y la mala uniformidad de recubrimiento. En relación a los puntos blancos, estos se han reducido considerablemente respecto a los lotes comerciales evaluados en el estudio preliminar y los defectos encontrados en las muestras no se consideran significativos, ya que, gracias a la mejora de proceso, estos cuestan mucho de apreciar visualmente.

Con la validación también se ha podido demostrar que los resultados obtenidos en el diseño factorial con placebo son reproducibles en los lotes con principio activo, con el consiguiente ahorro en costes que significa el estudio. Por este motivo, se consideró más adecuado llevar a cabo el diseño factorial con lotes placebo, pero manteniendo el mismo tamaño de lote que uno comercial, ya que de este modo el comportamiento es mucho más reproducible a la realidad durante la fabricación de lotes comerciales con los mismos equipos.

## **CONCLUSIONES**



- Se han podido identificar los parámetros críticos de proceso de la fase de recubrimiento de un producto comercial mediante un estudio retrospectivo de lotes comerciales. Por tanto, se demuestra que se pueden mejorar los procesos existentes mediante una evaluación de un histórico de datos sin necesidad de realizar pruebas de desarrollo del producto de nuevo.
  
- Mediante el análisis estadístico retrospectivo se han establecido los parámetros de proceso para mejorar los defectos de calidad estudiados, sin necesidad de llevar a cabo un diseño experimental con una batería de pruebas asociada. Los parámetros establecidos mediante este estudio son: la cantidad de dispersión aplicada debe ser del 100% del teórico, el tiempo de enfriado se fija en 15 minutos, el tiempo de pre-calentamiento es de 4 minutos, la presión de atomización óptima se fija en 2.5 bar y el caudal de pulverización en 45 g/min.
  
- Se han aportado técnicas de mejora del proceso actual, desde un punto de vista tecnológico, que han permitido optimizar el proceso de recubrimiento sin implementar cambios en el proceso de fabricación y reducir los defectos de calidad estéticos. Mediante los datos evaluados retrospectivamente se ha podido llevar a cabo un diseño de experimentos que ha permitido seleccionar el mínimo número de factores que influyen para optimizar el proceso.
  
- Gracias al diseño factorial y a la posterior validación, se ha establecido un espacio de diseño que permite tener un proceso de recubrimiento que garantiza un medicamento producible, seguro, eficaz y de calidad. Mediante el DoE se han podido determinar los valores óptimos de la temperatura de producto y la velocidad de bombo, que no se habían podido fijar con el diseño experimental retrospectivo, para minimizar o eliminar los defectos de calidad asociados. Los parámetros establecidos con este estudio son los siguientes: la temperatura de producto óptima es de 44 °C, la velocidad de bombo inicial se fija en 7 rpm y ésta se incrementa a 10 rpm cuando se han pulverizado 2000 g de dispersión de recubrimiento.

En la validación industrial se ha demostrado que estos parámetros son los óptimos para obtener un producto con la calidad adecuada.

- Se ha alcanzado una reducción de costes, directos e indirectos, en el proceso de recubrimiento de comprimidos, mejorando simultáneamente los atributos de calidad del medicamento (más seguro, más eficaz y más estable), ya que un espacio de diseño se puede establecer mediante una inversión mínima en experimentos, porque los datos retrospectivos de los lotes comerciales pueden ser evaluados y tratados estadísticamente.
- Mediante la validación comercial, los resultados demuestran claramente que una evaluación retrospectiva de datos es una herramienta muy útil para mejorar los procesos de recubrimiento de productos comerciales.
- Se ha establecido una sistemática de investigación apta para la mejora de procesos de producción de medicamentos. Este tipo de estudio se convierte en una herramienta para optimizar la robustez de los procesos existentes y da cumplimiento a las normativas ICH Q8, Q9 y Q10.

## **BIBLIOGRAFÍA**



## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. November 2009. Revisión 2.
2. ICH Q9 Quality Risk Management. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. November 2005.
3. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. June 2008.
4. Puñal-Peces, D., García-Montoya, E., Manich, A., Suñé-Negre, J.M., Perez-Lozano, P., Miñarro, M., Ticó, J.R., 2014. Approach to design space from retrospective quality data. *Pharm. Dev. Tech.* 1-13.
5. CFR - 4- Code of Federal Regulations Title 21. PART 211. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>. (Visited on August 2015).
6. Knop, K., Kleinebudde, P., 2013. PAT-tools for process control in pharmaceutical film coating applications. *Int. J. Pharm.* 457, 527-536.
7. International Conference on Harmonisation (ICH). <http://www.ich.org/home.html>. (Visited on August 2015).
8. ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities). International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. May 2012.

9. Guidance for Industry PAT. A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. FDA. September 2004.
10. Salazar Macián R. Gestión de la Calidad en el desarrollo y fabricación industrial de medicamentos. Editor Ramón Salazar M., Romargraf, 1ª edición. Barcelona 2001.
11. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE nº 178, de 27 de julio de 2006).
12. Falce, L., Morreale, A., Girani, C., 2015. Process Validation of Legacy Product. Pharm. Tech. Europe. Vol. 27, nº 4, 17-22.
13. Porter S., Sackett G., Liu L. Development, Optimization and Scale-up of Process Parameters: Pan Coating. En Qiu Y., Chen Y., Zhang G., Liu L., Porter W.R. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice. Elsevier: New York, 2009: 761-801.
14. Brock, D., Zeitler, J.A., Funke, A., Knop, K., Kleinebudde, P., 2012. A comparison of quality control methods for active coating processes. Int. J. Pharm. 439, 289-295.
15. May, R.K, Evans, M.J., Zhong, S., Warr, I., Gladden, L.F., Shen, Y., Zeitler, J.A., 2011. Terahertz In-Line Sensor for Direct Coating Thickness Measurement of Individual Tablets During Film Coating in Real-Time. J. Pharm. Sci. 100, 1535-1544.
16. Ticó Grau JR, Miñarro Carmona M. Formas farmacéuticas protegidas con envoltura. Grageas. En Faulí Trillo C. Tratado de Farmacia Galénica. Ed. Luzán 5, SA. Madrid, 1993: 543-547.
17. García Sánchez MJ, Santos Buelga D. Formas sólidas orales. En Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica. II. Formas farmacéuticas. Editorial SÍNTESIS, SA. Madrid 1997:146.

18. Hogan J. Recubrimiento de comprimidos y multipartículas. En Aulton ME. Farmacia. La ciencia del diseño e las formas farmacéuticas. Elsevier España SA. Madrid, 2004: 442.
19. Veiga Ochoa MD, Córdoba Díaz M. Recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas. En Lozano MC, Córdoba M. Manual de Tecnología Farmacéutica. Elsevier España SA. Barcelona, 2012: 311-312.
20. Melo, V.P., Löbenberg, R., Bou-Chacra, N.A., 2010. Statistical evaluation of Tablet coating processes: influence of pan design and solvent type. Braz. J. Pharm. Sci. Vol. 46, n° 4.
21. Kenneth E Avis, Atul J Shukla, Rong-kun Chang. Pharmaceutical Unit Operations Coating, Vol 3. 1999.
22. Salazar Macián R. Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas. Editor Ramón Salazar M. Editorial SÍNTESIS, Barcelona 2010: 39-91.
23. Kamble, N.D., Chaudhari, P.S., Oswal, R.J., Kshirsagar, S.S., Antre, R.V., 2011. Innovations in tablet coating technology: a review. Int. J. App. Biol. Pharm. Tech. Vol. 2, 214-218.
24. Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang. Coated Pharmaceutical Dosage Forms. 1998.
25. Suzzi, D., Radl, S., Khinast, J.G., 2010. Local analysis of the tablet coating process: Impact of operation conditions on film quality. Chem. Eng. Sci. 65, 5699-5715.
26. Tabasi, S.H., Fahmy, R., Bensley, D., O'Brien, C., Hoag, S.W., 2008. Quality by Design, Part III: Study of Curing Process of Sustained Release Coated Products Using NIR Spectroscopy. J. Pharm. Sci. 97, 4067-4086.
27. Salazar Macián R. Tecnología Farmacéutica Industrial. Editor Ramón Salazar M., Romargraf, Barcelona 2004.

28. Behzadi, S.S., Toegel, S., Viernstein, H., 2008. Innovations in Coating Technology. Rec. Pat. D. D. Form. 2, 209-230.
29. Cole G, Hogan J, Aulton M. Pharmaceutical Coating Technology. Taylor & Francis. 1995.
30. Smith, G.W., Macleod, G.S., Fell, J.T., 2003. Mixing Efficiency in Side-Vented Coating Equipment. Pharm. Sci. Tech. 4 (3) Art. 37.
31. Toschkoff, G., Khinast, J.G., 2013. Mathematical modeling of the coating process. Int. J. Pharm. 457, 407-422.
32. Turton, R., Cheng, X.X., 2005. The scale-up of spray coating processes for granular solids and tablets. Powder Tech. 150, 78-85.
33. Wang, J., Hemenway, J., Chen, W., Desai, D., Early, W., Paruchuri, S., Chang, S.H., Stamato, H., Varia, S., 2012. An evaluation of process parameters to improve coating efficiency of an active tablet film-coating process. Int. J. Pharm. 427, 163-169.
34. Chen, W., Chang, S.H., Kiang, S., Marchut, A., Lyngberg, O., Wang, J., Rao, V., Desai, D., Stamato, H., Early, W., 2010. Modeling of Pan Coating Processes: Prediction of Tablet Content Uniformity and Determination of Critical Process Parameters. J. Pharm. Sci. 99, 3213-3225.
35. Muliadi, A.R., Sojka, P., 2012. Nondimensional Scaling Laws for Controlling Pharmaceutical Spray Uniformity: Understanding and Scale-Up. J. Pharm. Sci. 101, 2213-2219.
36. Mueller, R., Kleinebudde, P., 2007. Prediction of tablet velocity in pan coaters for scale-up. Powder Tech, 173, 51-58.
37. Pandey, P., Turton, R., 2005. Movement of Different-Shaped Particles in a Pan-Coating Device Using Novel Video-Imaging Techniques. Pharm. Sci. Tech. 6 (2) Art. 34, E237-E244.

38. Sahni, E., Yau, R., Chaudhuri, B., 2011. Understanding granular mixing to enhance coating performance in a pan coater: Experiments and simulations. *Powder Tech.* 205, 231-241.
39. Tobiska, S., Kleinebudde, P., 2003. Coating Uniformity: Influence of Atomizing Air Pressure. *Pharm. Dev. Tech.* 8, 39-46.
40. Pandey, P., Turton, R., Joshi, N., Hammerman, E., Ergun, J., 2006. Scale-up of a Pan-Coating Process. *Pharm. Sci. Tech.* 7 (4) Art. 102.
41. Pandey, P., Bindra, D.S., 2013. Real Time Monitoring of Thermodynamic Microenvironment in a Pan Coater. *J. Pharm. Sci.* 102, 336-340.
42. Sahni, E., Chaudhuri, B., 2012. Experimental and modeling approaches in characterizing coating uniformity in a pan coater: A literature review. *Pharm. Dev. Tech.* 17, 134-147.
43. Tobiska, S., Kleinebudde, P., 2003. Coating uniformity and coating efficiency in a Bohle Lab-Coater using oval tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 3-9.
44. Ketterhagen, W.R., 2011. Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM. *Int. J. Pharm.* 409, 137-149.
45. Cahyadi, C., Heng, P.W.S., Chan, L.W., 2011. Optimization of Process Parameters for a Quasi-Continuous Tablet Coating System Using Design of Experiments. 12, 119-131.
46. Freireich, B., Wassgren, C., 2010. Intra-particle coating variability: Analysis and Monte-Carlo simulations. *Chem Eng. Sci.* 65, 1117-1124.
47. Freireich, B., Ketterhagen, W.R., Wassgren, C., 2011. Intra-tablet coating variability for several pharmaceutical tablet shapes. *Chem. Eng. Sci.* 66, 2535-2544.

48. Porter, S.C., Verseput, R.P., Cunningham, R., 1997. Process Optimization Using Design of Experiments. *Pharm. Tech.* 21, 60-70.
49. Rege, B.D., Gawel, J., Kou, J.H., 2002. Identification of critical process variables for coating actives onto tablets via statistically designed experiments. *Int. J. Pharm.* 87-94. *J. Pharm. Sci.* 237, 87-94.
50. Mueller, R., Kleinebudde, P., 2006. Comparison Study of Laboratory and Production Spray Guns in Film Coating: Effect of Pattern Air and Nozzle Diameter. *Pharm. Dev. Tech.* 11, 425-433.
51. Tobiska, S., Kleinebudde, P., 2001. A simple method for evaluating the mixing efficiency of a new type of pan coater. *Int. J. Pharm.* 224, 141-149.
52. Patel, J.K., Shah, A.M., Sheth, N.R., 2009. Aqueous-based Film coating of Tablets: Study the Effect of Critical Process Parameters. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 1, 235-240.
53. Just, S., Toschkoff, G., Funke, A., Djuric, D., Scharrer, G., Khinast, J., Knop, K., Kleinebudde, P., 2013. Optimization of the inter-tablet coating uniformity for an active coating process at lab and pilot scale. *Int. J. Pharm.* 457, 1-8.
54. Wilson, K.E., Crossman, E., 1997. The influence of tablet shape and pan speed on intra-tablet film coating uniformity. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 23, 1239-1243.
55. Kalbag, A., Wassgren, C., 2009. Inter-tablet coating variability: Tablet residence time variability. *Chem. Eng. Sci.* 64, 2705-2717.
56. Kalbag, A., Wassgren, C., Penumetcha, S.S., Pérez-Ramos, J.D., 2008. Inter-tablet coating variability: Residence times in a horizontal pan coater. *Chem. Eng. Sci.* 63, 2881-2894.

57. Ashland. Film Coating Troubleshooting Guide. [http://filmcoating-troubleshooting.com/film\\_coating/scuffing-of-film-coated-tablets](http://filmcoating-troubleshooting.com/film_coating/scuffing-of-film-coated-tablets). Consultado en diciembre de 2014.
58. Niwa, M., Hiraishi, Y., 2014. Quantitative analysis of visible surface defect risk in tablets during film coating using terahertz pulsed imaging. *Int. J. Pharm.* 461, 342-350.
59. European Pharmacopoeia, 7th edition on line. 4072-4073 (Manitol). Consultado en Diciembre 2013.
60. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Paul J Weller. Handbook of Pharmaceutical excipients 4th edition. Pharmaceutical Press. Great Britain, 2003.
61. European Pharmacopoeia, 7th edition on line. 2466-2468 (Hipromelosa). Consultado en Diciembre 2013.
62. European Pharmacopoeia, 7th edition on line. 1970-1971 (Crospovidona). Consultado en Diciembre 2013.
63. European Pharmacopoeia, 7th edition on line. 3058-3060 (Polisorbato). Consultado en Diciembre 2013.
64. European Pharmacopoeia, 7th edition on line. 1824-1828 (Celulosa Microcristalina). Consultado en Diciembre 2013.
65. European Pharmacopoeia, 7th edition on line. 4411 (Almidón Glicolato Sódico). Consultado en Diciembre 2013.
66. European Pharmacopoeia, 7th edition on line. 4376-4377 (Estearato Magnésico). Consultado en Diciembre 2013.
67. Suñé Negre JM, Salvadó Lladós MA. Excipientes empleados en la dosificación de cápsulas de gelatina duras. *El Farmacéutico Hospitales*, 1991; (25): 29-32.

68. European Pharmacopoeia, 7th edition on line. 3220-3221 (Sílice coloidal anhidra). Consultado en Diciembre 2013.
69. European Pharmacopoeia, 7th edition on line. 1969-1970 (Croscarmelosa sódica). Consultado en Diciembre 2013.
70. European Pharmacopoeia, 7th edition on line. 3361-3362 (Talco). Consultado en Diciembre 2013.
71. Product specification Opaglos<sup>®</sup> 97A38084. Colorcon<sup>®</sup>. <http://www.colorcon.com>. Consultado en mayo de 2015.
72. Product specification Opadry<sup>®</sup> OY-S-28849. Colorcon<sup>®</sup>. <http://www.colorcon.com>. Consultado en mayo de 2015.
73. Product information. Reconstitution Opadry<sup>®</sup> OY-S-28849 and Opaglos<sup>®</sup> 97A38084. Colorcon<sup>®</sup>. <http://www.colorcon.com>. Consultado en mayo de 2015.
74. ANSI/ASQ Z1.4-2003 (R2013). Sampling Procedures and Tables for Inspection by Attributes. <http://asq.org/quality-press/display-item/index.html?item=T964>.
75. NCF. Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos: medicamentos de uso humano y uso veterinario. 4ª edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2011.
76. Salazar R. Validación industrial, su aplicación a la Industria Farmacéutica y afines. Editorial Romargraf. Barcelona 1999; 5
77. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). <https://sinaem4.agemed.es/consaem/pestanias.do?metodo=presentacionInicial>.
78. Mueller, R., Kleinebudde, P., 2006. Influence of scale-up on the abrasion of tablets in a pan coater. Eur. J. Pharm. Biopharm. 64, 388-392.

79. Brock, D., Zeitler, J.A., Funke, A., Knop, K., Kleinebudde, P., 2014. Evaluation of critical process parameters for inter-tablet coating uniformity of active-coated GITS using Terahertz Pulsed Imaging. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*
80. Brock, D., Zeitler, J.A., Funke, A., Knop, K., Kleinebudde, P., 2013. Evaluation of critical process parameters for intra-tablet coating uniformity using terahertz pulsed imaging. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 85, 1122-1129.
81. Ruotsalainen, M., Heinämäki, J., Guo, H., Laitinen, N., Yliruusi, J., 2003. A novel technique for imaging film coating defects in the film-core interface and surface of coated tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 381-388.



## **ANEXO 1**



**IMPORTANCIA DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL QUALITY BY DESIGN COMO HERRAMIENTA PARA MEJORAR LA ROBUSTEZ EN LOS PROCESOS DE RECUBRIMIENTO DE COMPRIMIDOS.**

A. Galí, E. García-Montoya, P. Pérez-Lozano, J. R. Ticó, M. Miñarro, J. M. Suñé-Negre  
Unidad de Tec. Farmacéutica y Dep. de Farmacia y Tec. Farmacéutica, Universidad de Barcelona, España

**Introducción:** El recubrimiento de comprimidos es un proceso ampliamente utilizado en la industria farmacéutica, pero sigue siendo un proceso poco robusto en la mayoría de casos y difícilmente escalable, ya que, pequeños cambios en algún parámetro puede conllevar a resultados muy diferentes. Por lo tanto, establecer un espacio de diseño para la fase de recubrimiento podría ser importante para asegurar resultados siempre reproducibles y de una calidad determinada (1). En un proceso de recubrimiento mediante bombo perforado, una vez se han ajustado los parámetros de proceso, la temperatura de aire de salida es el parámetro que mejor se puede monitorizar durante el recubrimiento y se considera que es representativo de las condiciones del lecho de comprimidos. Respecto al aspecto de los comprimidos recubiertos, la uniformidad de la película de recubrimiento es un atributo de calidad importante y hay que considerar dos tipos de uniformidad de recubrimiento (2). La uniformidad inter-comprimido describe el nivel de uniformidad entre diferentes comprimidos mientras que la uniformidad intra-comprimido describe la uniformidad entre diferentes partes del mismo comprimido. En general la uniformidad inter-comprimido depende de la dinámica de mezclado y la distribución de los comprimidos en la zona de pulverización, mientras que la uniformidad intra-comprimido depende de la orientación de los comprimidos en dicha zona, siendo peor la uniformidad si los comprimidos adquieren una orientación preferida. Varios autores han estudiado la uniformidad inter-comprimido seleccionando los parámetros críticos de proceso mediante diseño de experimentos (DoE) y comprobaron que un aumento en la velocidad de bombo y en el número de pistolas de pulverización reducía la variación en el recubrimiento, es decir, la velocidad del bombo es el parámetro que influencia más en la uniformidad del recubrimiento (3). A este parámetro le siguen por orden de influencia el caudal de pulverización, la temperatura del aire de entrada y el número de pistolas de pulverización. No obstante, otros autores concluyen que la presión de atomización es el parámetro que más influencia en la uniformidad del recubrimiento, seguido de la velocidad de bombo y la duración del proceso de recubrimiento (4). Por lo tanto,

elevadas presiones de atomización generan una pulverización elíptica y no uniforme y una variabilidad inter-comprimido elevada. Otros autores confirman en sus estudios que se obtiene una mejora en la uniformidad inter-comprimido mediante velocidades de bombo elevadas y baja carga de comprimidos en el bombo. También se observó que incrementando el caudal de pulverización a bajas velocidades de bombo empeora el mezclado de comprimidos incrementando la variabilidad inter-comprimido. Por tanto, los parámetros de proceso más críticos son el caudal de pulverización, la temperatura de aire de entrada y la velocidad de bombo.

**Materiales y Métodos:** Para realizar este estudio retrospectivo se han seleccionado 12 lotes de un producto comercial en el que el proceso de recubrimiento no es robusto y causa problemas de calidad en los comprimidos. Se han seleccionado una serie de lotes de los cuales se han extraído datos de proceso para realizar un tratamiento estadístico mediante una herramienta estadística: Statgraphics 5.0. Los procesos de recubrimiento de comprimidos se llevan a cabo en un equipo Bohle BFC40 con bombo perforado, que se puede dividir en dos zonas con dimensiones equivalentes: la zona de secado que se encuentra en la parte posterior del bombo con el suministro de aire de entrada y la zona de pulverización donde se encuentra la boquilla de pulverización y la zona del aire de salida. El bombo incorpora dos palas en forma de espiral que trabajan en direcciones opuestas, permitiendo así en el mezclado y transporte de los comprimidos. También es posible inclinar el eje de rotación del bombo, hecho que facilita el transporte de comprimidos desde la zona de secado a la zona de pulverización. Por consiguiente, las palas mezcladoras, la velocidad del bombo y la inclinación del eje de rotación del bombo pueden afectar el proceso de mezclado y consecuentemente las propiedades del producto final. El análisis de calidad se basa en determinar qué parámetros influyen en las especificaciones de los comprimidos (dureza, contenido en agua y aspecto entre otros).

**Resultados y Discusión:** Se realiza un tratamiento estadístico de los parámetros estudiados y se evalúa su influencia en la dureza y el contenido en agua, que a su vez pueden

influir en el aspecto de los comprimidos. En la tabla 1 se resumen los parámetros de proceso estudiados durante el recubrimiento.

Lote	T producto (°C)	T entrada (°C)	T salida (°C)	P atom. (bar)	Vel bombo (rpm)	Caudal aire (m³/h)	Caudal (g/min)
010714	47 (43-47)	60 (59-62)	42 (41-44)	4.0	3/4/6	600	50
020714	49 (44-50)	60 (59-61)	43 (42-44)	4.0	3/4/6	600	50
030714	47 (42-50)	60 (55-60)	42 (41-42)	4.0	3/4/6	600	50
040714	32 (30-32)	60 (58-62)	42 (41-43)	4.0	3/4/6	600	50
050714	47 (35-48)	58 (38-60)	42 (34-43)	4.0	3/4/6	600	50
060714	50 (43-50)	57 (55-60)	43 (39-45)	2.5	6/8	600	45
070714	43 (42-45)	53(53-60)	40 (39-42)	2.5	5/6	600	45
080714	43 (42-45)	55 (54-60)	40 (39-42)	2.5	5/6	600	45
090714	43 (42-44)	55 (54-56)	41 (39-42)	2.5	5/6	600	45
100714	49 (44-52)	60 (57-65)	41 (40-47)	4.0	3/4/6	600	50
110714	48 (44-49)	60 (59-61)	44 (42-46)	4.0	3/4/6	600	50
120714	46 (45-48)	60 (55-63)	42 (41-44)	4.0	3/4/6	600	50

Lote	Pre calentamiento (min)	Recubrimiento (min)	Secado (min)	Enfriado. (min)	Dispersión aplicada (g)	Interrupciones (n°)
010714	15	160	5	15	8000	0
020714	15	170	5	15	8500	0
030714	12	150	5	13	7500	0
040714	14	170	5	15	8250	0
050714	14	150	5	15	7500	0
060714	17	150	5	10	4800	3
070714	15	140	5	11	6100	0
080714	16	150	5	11	6500	0
090714	17	130	5	11	5800	0
100714	19	170	5	11	8250	1
110714	15	170	5	13	8500	0
120714	14	150	5	11	7500	0

Tabla 1: Parámetros de proceso estudiados durante el recubrimiento.

Los resultados muestran una influencia significativa ( $p < 0.05$ ) de la temperatura de producto sobre la dureza, es decir, cuánto menor es la temperatura de producto mayor es la dureza final de los comprimidos recubiertos (Figura 1).

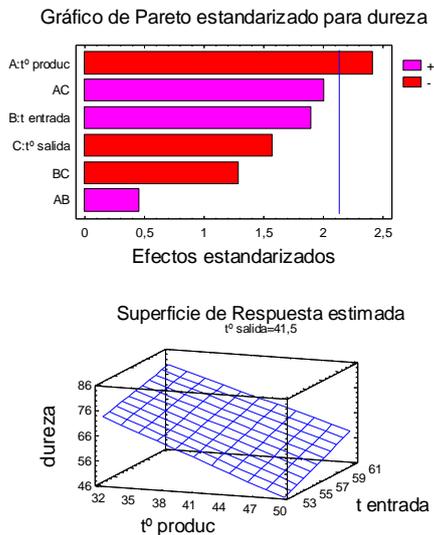


Figura 1. Efecto de las temperaturas de producto y entrada sobre la dureza final de los comprimidos recubiertos.

Los resultados también muestran que la temperatura de producto tiene una influencia significativa ( $p < 0.05$ ) en el contenido en agua

de los comprimidos, siendo este mayor al incrementar la temperatura de producto (Figura 2).

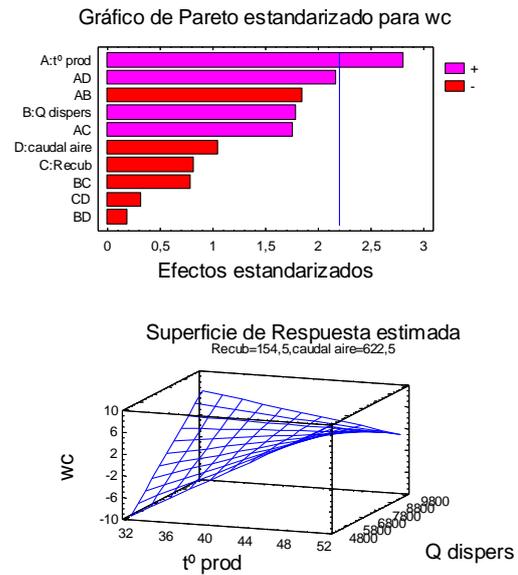


Figura 2. Efecto de la temperatura de producto sobre el contenido en agua de los comprimidos.

Según los resultados obtenidos, se concluye que la temperatura de producto es un parámetro crítico de proceso, que hay que mantener estable para evitar variaciones de calidad del producto final. Sin embargo, este valor no se mantiene estable en los lotes estudiados (Tabla 1) por ser el proceso de recubrimiento actual poco robusto, presentando algunos lotes defectos de calidad y poca uniformidad inter e intra-comprimido. Es de suponer que manteniendo una temperatura de producto constante permitiría obtener la calidad de producto final deseada. Por consiguiente, sería conveniente aplicar técnicas de optimización para establecer un espacio de diseño que permita controlar los parámetros críticos, siendo de gran importancia incluso en procesos ya en producción industrial.

### Referencias:

- (1) D. Puñal, E. García-Montoya, A. Manich, J. M. Suñé-Negre, P. Pérez-Lozano, M. Miñarro, J. R. Ticó, 2014. Approach to design space from retrospective quality data. *Pharm. Dev. Tech.*, 1-13.
- (2) Tobiska, S., Kleinebudde, P., 2003. Coating uniformity and coating efficiency in a Bohle Lab-Coater using oval tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 3-9.
- (3) Porter, S.C., Versept, R.P., Cunningham, R., 1997. Process Optimization Using Design of Experiments. *Ph. Tech.* 21, 60-70.
- (4) Rege, B.D., Gawel, J., Kou, J.H., 2002. Identification of critical process variables for coating actives onto tablets via statistically designed experiments. *Int. J. Pharm.* 87-94. *J. Pharm. Sci.* 237, 87-94.

## **ANEXO 2**



## RESEARCH ARTICLE

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

 A. Galí<sup>1,2</sup>, E. García-Montoya<sup>2</sup>, M. Ascaso<sup>1</sup>, P. Pérez-Lozano<sup>2</sup>, J. R. Ticó<sup>2</sup>, M. Miñarro<sup>2</sup>, and J. M. Suñé-Negre<sup>2</sup>
<sup>1</sup>Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, University of Barcelona, Barcelona, Spain and <sup>2</sup>Department 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 defined as the process, whereby a thin and uniform polymer layer is applied onto the surface of a pharmaceutical dosage form. The polymer thickness is normally below 100 microns. Organic solvents like alcohol were used in coating processes for many years, and these processes encountered few problems. However, use of such solvents produced some handling issues, which compromised the safety of the operator and left residual solvents on the final tablets. Mainly due to these problems, organic coatings have been replaced with aqueous coatings and the processes in general have become more challenging. Obtaining a successful coating process depends on many variables with a narrow tolerance range.

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 space<sup>1</sup> for the coating step could prove very helpful ensuring reproducible quality results, whereby tablet appearance, biopharmaceutical characteristics (such as disintegration and dissolution) and, consequently, therapeutic activity are unaffected.

In a coating process using perforated drums, process parameters can be classified in two groups: pan and tablet related parameters and spray related parameters<sup>2</sup>. The main pan and tablet related parameters are: drum diameter and depth, pan speed, tablet load in the drum, tablet shape, size and mass, design of the mixing baffles, number of spraying nozzles and mechanic properties of the tablets (e.g. hardness, friability). On the other hand, the main spray related parameters are: spray rate, inlet air flow, inlet and exhaust air temperatures, inlet and exhaust air moisture, atomizing air, dispersion properties, distance between spraying nozzles and tablet core bed and coating times.

Once the process parameters are set, the exhaust air temperature appears to be the parameter which can be best monitored during the coating process and it is considered to be representative of the tablet bed conditions<sup>3</sup>. Subsequently, Pandey and Bindra<sup>4</sup> observed that equal exhaust temperatures can be achieved with different tablet bed thermodynamic conditions and such

Address for correspondence: Albert Galí Serra, Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, University of Barcelona, Barcelona, Spain. Tel: +34 616767042. E-mail: agaliser@hotmail.com

difference can lead to varying quality of the final product. The relative humidity of the tablet core bed is more sensitive to changes in process conditions and can give a clear overview of the environmental conditions to which the tablets are exposed inside the drum during the process.

Concerning the appearance of the coated tablets, polymer film uniformity is an important quality attribute to be considered and this can be classified into two types according to Tobiska and Kleinebudde<sup>5</sup>. Inter-tablet coating uniformity describes the coating uniformity grade among different tablets, while intra-tablet coating uniformity describes the coating uniformity on the same tablet surface. In general, inter-tablet coating uniformity depends on the blending dynamics and distribution of the tablets in the spraying zone, while the intra-tablet coating uniformity depends on the tablet orientation in the spraying zone, with the uniformity being poorer if the tablets acquire a preferred orientation. Moreover, Ketterhagen<sup>6</sup> confirms that intra-tablet uniformity is strongly influenced by tablet size and shape, which conversely do not affect the mixing in the drum and thus do not affect inter-tablet uniformity. However, process parameters like pan speed, tablet load in the drum and drum size and geometry, as well as other characteristics, such as the mixing baffles, do not greatly affect intra-tablet uniformity, with inter-tablet uniformity being more affected.

Several authors have also studied inter-tablet coating uniformity, selecting critical process parameters by means of a design of experiments (DoE). Porter et al.<sup>7</sup> confirmed that increasing either pan speed or the number of spraying nozzles decrease coating variation. Therefore, pan speed appeared as the parameter with the greatest effect on coating uniformity, followed by spray rate, inlet air temperature and number of spraying nozzles.

According to Rege et al.<sup>8</sup>, atomizing air pressure is the parameter which mostly influenced coating uniformity, followed by pan speed and coating times, with the coating process being more uniform at low atomizing pressures, high pan speed and long coating times. Therefore, high atomizing air pressures generate a non-uniform elliptic spray pattern and high inter-tablet coating uniformity variability. Other authors corroborate that inter-tablet coating uniformity can be improved by increasing pan speed and decreasing the tablet load in the drum<sup>8,9</sup>. However, Tobiska and Kleinebudde<sup>10</sup> observed that by increasing the spray rate at low pan speeds, the tablet mixing in the drum deteriorated and thus inter-tablet coating uniformity variability increased.

According to Patel et al.<sup>11</sup>, the most critical process parameters are spray rate, inlet air temperature and pan speed. Just et al.<sup>12</sup> confirm in their studies at laboratory and pilot plant scale that a low spray rate and a high pan speed significantly improve coating uniformity. The number of spray nozzles was also identified as the parameter that mostly influenced coating uniformity.

On the other hand, Wilson and Crossman<sup>13</sup> concluded that tablet shape directly affects intra-tablet coating uniformity in horizontal coating pans, with the variability being lower with round tablets and higher with oval tablets. They also observed that the variability decreases with high pan speeds. Moreover, they suggested that intra-tablet coating uniformity variability is a result of the preferred orientation acquired by the tablets as they pass through the spraying zone. Flatter tablets tend to orientate themselves with the flat surface exposed to the spray, although this effect is minimized when the pan speed is increased. They also concluded that almost all spherical tablets are predisposed to present less variability of the polymer film thickness. In the same sense, Freireich and Wassgren<sup>14</sup> confirmed experimentally that preferred rotations, which can also occur even with spherical shapes, should be avoided by means of accessories such as mixing baffles, which redirect the tablets in the spraying zone.

Therefore, the grade of preferred orientation of the tablets is mainly conditioned by the tablet geometry.

Residence time is the total time that a single tablet remains in the spraying zone, each time it passes through this zone and, thus, the total time that the tablet is exposed to the coating dispersion<sup>15</sup>. Residence time is closely related to coating quality, because the amount of coating dispersion applied onto the tablet surface, every time that the tablet passes through the spraying zone, is directly proportional to the residence time<sup>16</sup>. The authors also conclude that by extending the coating processes, coating uniformity variability is decreased.

Regarding the coating equipment geometry, specifically Bohle BFC40, Tobiska and Kleinebudde<sup>10</sup> showed that mixing baffles, pan speed and drum tilt angle can affect the mixing process and hence affect the properties of the final product.

The aim of this study is to improve the current coating process of a commercial product, from a technological point of view, in order to optimize the coating process and decrease coating aesthetic defects. Then, to establish a design space, which would allow to obtain reproducible between-batch results. We describe the manufacturing process of the selected product and compile the process parameters of several commercial batches and analyze them retrospectively to establish the design space, based on the previously identified quality ranges. Without implementing changes to the process, the aim of this study is to identify the most adequate working ranges in order to reduce the number of aesthetic defects and avoid variations that are not within the registered product specifications.

## Materials and methods

The proposed retrospective study was based on the data collected from 36 commercial batches manufactured over the last six years. All batches were of the same size (i.e. 250 000 tablets) and the relative humidity of inlet air was controlled and kept constant for all batches. The batches were selected according to the quality results generated during batch release, as some presented quality deviations concerning the appearance of the coated tablet.

The selected product is already marketed and belongs to the portfolio of a multinational pharmaceutical company. From a pharmaceutical technology standpoint, the product can be characterized as a solid dosage form, obtained by single-pot wet granulation, sieving, compression and aqueous coating.

The granulation equipment used is a High Shear Mixer Vagumator VMA70 (Bohle, Germany), equipped with a bottom-driven impeller and chopper (on the lid). The granulate obtained is sieved through a high speed conical sieve BTS200 (Bohle, Germany), equipped with a 0.5 mm screen. For the blending step, stainless steel mixing containers MCL (Bohle, Germany), with a capacity of 300 L and a free flow blender PM600 (Bohle, Germany) are used. The lubricated blend is compressed using a rotary tableting machine XL200 (Korsch, Germany) with 25 stations and round biconcave punches of 6 mm diameter, without a score line and embossed on both sides.

To carry out this study, a BFC40 coating machine (Bohle, Germany) is used. Due to its particular design and geometry, it can be divided in two relatively equal sections: the drying zone, at the back of the drum together with the inlet air system; and the spraying zone, where the spraying nozzle and the exhaust air system are located. The drum incorporates two spiral-shaped baffles working in opposite directions, which allows the mixing and transport of the tablets. These baffles transport the tablets on the lower side of the tablet bed from the spraying zone to the drying zone. They also move the tablets on the upper tablet bed surface from the back to the front of the drum. The tilt angle of the rotation axis can also be modified in this machine, allowing

the tablets to be moved from the drying to the spraying zone, as Tobiska and Kleinebudde<sup>10</sup> established in their previous studies with the same equipment.

The method used is a multivariable analysis of all process parameters collected in order to detect any possible interdependency and to determine the most critical coating parameters. Once these are determined, an experimental design with the retrospective data is carried out. The statistic program Statgraphics 5.1 is used for the treatment and analysis of the data.

Multivariable analysis is a statistical method commonly used to determine the contribution of several factors to a single event or result, and to simultaneously explore the behavior of three or more variables. It is mainly used to identify the least representative variables in order to remove them, thus simplifying statistical models in which the number of variables is problematic. It also helps us to understand the relationship between several groups of variables.

A sample of 500 tablets was taken per batch in order to measure and quantify the responses. These tablets were visually analyzed and the appearance defects were detected and quantified based on the sample size. These defects were considered representative of the whole batch by setting a ratio for the corresponding batch size.

The method used for the intra-tablet coating uniformity measurement is based on the Pantone<sup>®</sup> formula guide for solid coated, in which the color corresponding to the used coating material (i.e. Opaglos<sup>®</sup>) is defined (i.e. color number 1215C). According to this method, 20 randomized coated tablets are sampled and analyzed individually. Each tablet is visually divided in four equal parts according to the tablet diameter and each part is observed by means of a magnifying lens, comparing the color with the Pantone<sup>®</sup> formula guide. If at least one part has different color than the remaining parts, therefore this tablet is considered to have intra-tablet color variation.

## Results

This commercial product presents certain appearance issues, which do not comply with product specifications. This is a clear indication of inadequate process robustness, because setting the same coating parameters can lead to completely different batch results in terms of appearance and quality deviations observed in certain produced batches. Such appearance defects can be classified into the following three groups: erosion, white spots and poor coating uniformity (Figure 1). Erosion is mainly observed on the embossing, which may turn illegible depending on the level of erosion. White spots are normally caused by picking/sticking and chipping, although, sometimes the spots are quite large. Coating uniformity is defined as appearance and color homogeneity, taking into account that this is a non-functional coating. Coating uniformity can be evaluated in a single tablet (intra-tablet coating uniformity), presenting color inhomogeneity, or between tablets (inter-tablet coating uniformity), showing good color distribution individually and poor color homogeneity between tablets.

The coating process can be divided into the following steps: warm-up, coating 1, coating 2, coating 3 and drying and cooling. Three spraying steps were established in order to increase the pan speed gradually throughout the process (Table 1). In the preliminary stage, all the coating parameters that could have an impact on the coating process were compiled in order to evaluate, which might have the greatest impact on the final tablet appearance. These parameters are listed, for all 36 batches, in Table 1.

## Analysis of factors

All parameters listed in Table 1 were assessed in a preliminary multivariable analysis to determine any interdependent

parameters that could not be combined in the same statistical study. These would have to be studied in parallel or even removed from the study. The results are presented in Table 2, showing the probability of each factor to be interdependent. Factors are considered interdependent when the  $p$  value is 0.0000. According to this approach, the factors showing a high level of interdependency with the other parameters are pan speed, atomizing air and spray rate. However, some  $p$  values reported in Table 2 may indicate some interdependency with other parameters, although these are considered as non-representative because the interactions observed are lower compared to the three factors mentioned previously (i.e. pan speed, atomizing air and spray rate). Additionally, based on the interdependency results obtained, some parameters were disregarded for the retrospective experimental design such as some of the pan speeds. As the pan speeds in the coating steps are interdependent, these cannot be assessed in the same analysis. Only the pan speed in the first coating step (coating 1) was taken into account as this was considered the most critical, from a process point of view, as tablet cores without the polymer film are more susceptible to appearance defects.

Based on the results shown in Table 2, the following factors are confirmed to be interdependent and cannot be evaluated together in the same study: pan speed, atomizing air and spray rate. These parameters should be treated separately in the retrospective study and the relationship between each study should be analyzed. Therefore, such analyses needs to be repeated three times with each interdependent parameter separately, together with the rest of the factors to be evaluated.

## Response analysis

The results obtained from the multivariable study may give us an idea about the parameters that may have a significant impact ( $p < 0.05$ ) on the evaluated responses. However, they have to be considered as an estimation because this significance is based on the outcome of a statistical experimental design with retrospective data. According to the outcome of the multivariable study, the following parameters may have a significant impact on some of the responses (i.e. erosion, white spots and coating uniformity): inlet temperature, exhaust temperature, maximum exhaust temperature, atomizing air, air flow rate and cooling duration. As both inlet and exhaust temperatures may have a significant impact, it was proposed to evaluate the product temperature,

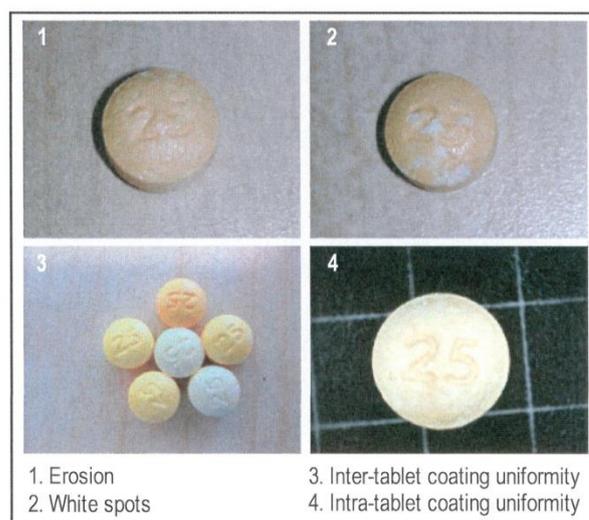


Figure 1. Appearance defects: erosion, white spots and/or coating uniformity.

Table 1. Coating process parameters collected per batch.

Batch	Product temp. (°C)	Min prod. temp. (°C)	Max prod. temp. (°C)	Inlet temp. (°C)	Min inlet temp. (°C)	Max inlet temp. (°C)	Exhaust temp. (°C)	Min exhaust temp. (°C)	Max exhaust temp. (°C)	Atomizing air (bar)	Pan speed 1 (rpm)	Pan speed 2 (rpm)	Pan speed 3 (rpm)	Air flow rate (m <sup>3</sup> /h)	Spray rate (g/min)	Warm-up (min)	Coating (min)	Drying (min)	Cooling (min)	Dispersion added (%)	Process interruptions (n <sup>o</sup> )
AGS01	47	43	47	60	59	62	42	41	44	4	3	4	6	603	50	15	160	5	15	81.5	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	8	6	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	91.8	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	91.5	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

Blue colored parameters were submitted to a statistical analysis, based on the results of the multivariable study.



Table 2. Results obtained from the multivariable study.

Responses		Factors																			
		Product temp.	Min prod. Temp.	Max prod. Temp.	Inlet temp.	Min inlet temp.	Max inlet temp.	Exhaust temp.	Min exhaust temp.	Max exhaust temp.	Atomizing air	Pan speed 1	Pan speed 2	Pan speed 3	Air flow rate	Spray rate	Warm-up	Coating	Drying	Cooling	Dispersion added
Erosion	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	0.793	0.3621	0.153	0.3851	0.4158	0.3445	0.3069
White spots	0.6289	0.2579	0.8033	0.7469	0.1665	0.2697	0.8292	0.3704	0.737	0.7237	0.4757	0.2558	0.1877	0.8676	0.4826	0.3668	0.0522	0.4194	0.8405	0.8798	0.492
Coating uniformity	0.2399	0.6983	0.0824	0.0387	0.6892	0.0546	0.0347	0.9154	0.0156	0.0131	0.0952	0.8698	0.7898	0.0726	0.6547	0.289	0.3731	0.4978	0.0178	0.5896	0.9404
Product temp.																					
Min prod. Temp.	0.003																				
Max prod. Temp.	0.0000	0.0884																			
Inlet temp.	0.0182	0.0004	0.5185																		
Min inlet temp.	0.1494	0.0000	0.5804	0.0001																	
Max inlet temp.	0.9459	0.9133	0.0659	0.8306	0.4699																
Exhaust temp.	0.0061	0.0432	0.0686	0.0135	0.1625	0.6198															
Min exhaust temp.	0.2299	0.0000	0.9511	0.0000	0.0000	0.898	0.0276														
Max exhaust temp.	0.1157	0.3093	0.001	0.9538	0.073	0.0003	0.2031	0.5866													
Atomizing air	0.0149	0.0017	0.6015	0.0000	0.0008	0.6644	0.0693	0.0019	0.5591												
Pan speed 1	0.0334	0.0006	0.952	0.0000	0.0002	0.3461	0.2001	0.001	0.2092	0.0000											
Pan speed 2	0.0677	0.0001	0.5552	0.0000	0.0000	0.0665	0.5326	0.0005	0.0178	0.0000	0.0000										
Pan speed 3	0.3495	0.0156	0.3159	0.0002	0.003	0.0224	0.1858	0.0417	0.0161	0.0000	0.0000	0.0000									
Air flow rate	0.23	0.5822	0.7011	0.8583	0.6174	0.4527	0.4115	0.84	0.7791	0.2351	0.1655	0.6373	0.2386								
Spray rate	0.2806	0.5156	0.58	0.0042	0.1382	0.0018	0.1951	0.622	0.1091	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.8397							
Warm-up	0.4929	0.1715	0.2428	0.6835	0.7305	0.0141	0.2848	0.353	0.2831	0.3753	0.4454	0.6674	0.9911	0.476	0.4356						
Coating	0.2399	0.0378	0.9949	0.0000	0.002	0.5264	0.2098	0.0026	0.6252	0.0000	0.0000	0.0002	0.0036	0.8788	0.0148	0.9659					
Drying	0.1658	0.0003	0.5608	0.0197	0.0003	0.6696	0.1461	0.0736	0.0248	0.0039	0.001	0.0001	0.0141	0.7632	0.6927	0.1881	0.0419				
Cooling	0.43	0.2357	0.2614	0.0021	0.5364	0.4151	0.059	0.0021	0.022	0.024	0.0574	0.3157	0.7057	0.1758	0.9542	0.2922	0.1151	0.1164			
Dispersion added	0.8289	0.0754	0.1469	0.1086	0.2526	0.0135	0.5854	0.2415	0.0113	0.0152	0.0026	0.006	0.004	0.1125	0.0151	0.7211	0.9659	0.1438	0.4913		
Process interruptions	0.8853	0.0122	0.3856	0.0078	0.0712	0.7603	0.873	0.0002	0.3989	0.019	0.0059	0.005	0.0085	0.0576	0.2313	0.2151	0.1066	0.7677	0.0026	0.0033	

Red colored cells indicate the factors which may have significant impact on the responses ( $p < 0.05$ ), although just as an estimation. Green colored cells indicate the parameters which may be interdependent.



which is the most critical and directly related to the film formation. Minimum and maximum temperatures were excluded for further analysis, as they cannot be set as a parameter during the process. They were included for information purposes and may be useful to evaluate whether the process is under control. The air flow rate was not thought to affect the quality of the tablets, based on coating processes experience, so this parameter was kept constant in all batches and small changes between batches were caused by equipment variability. Some parameters did not appear to have a significant impact on the responses based on the outcome of this preliminary study, i.e. pan speed, spray rate, warm-up or coating times and amount of dispersion added. However, they were considered as important parameters to be monitored during the coating process, as those might directly impact tablet appearance, so they are included in the study.

### Retrospective statistical experimental design

Considering the orientating results of the multivariable study and based on the experience with coating processes and possible interactions between factors, the selected non-interdependent parameters for the statistical experimental design from retrospective data are the following: amount of dispersion added (B), coating times (G), cooling times (C), product temperature (E), warm-up times (F) and inlet temperature (D). These parameters were selected to carry out three different parallel statistical studies, comparing each interdependent variable with the other parameters, in order to evaluate whether they have any significant impact on the three responses studied: erosion, white spots and coating uniformity. An overview of the parameters evaluated per study is shown in Table 3, and the values per batch are reported in Table 1 (colored columns).

The probability results per study are summarized in Tables 4–6, where the *p* value obtained per parameter is reported and compared with each appearance defect. Additionally, Pareto charts are shown in Figures 2–4, in which the parameters that significantly impact the appearance defects can be clearly identified. Pink bars (dark colored) show the parameters directly proportional to the responses, showing that by increasing the parameter, the effect on the response will also increase. On the contrary, red bars (slightly colored) represent the parameters indirectly proportional to the responses, in which the effect on such responses will be minimized while increasing the value of the parameter. In each study (i.e. pan speed, atomizing air, and spray rate), three Pareto charts were prepared corresponding to the three appearance defects studied. Figures 2–4 show the results

Table 3. Statistical experimental designs carried out based on the results of the multivariable study.

	Study 1	Study 2	Study 3
<b>Interdependent factors</b>	Pan speed	Atomizing air	Spray rate
<b>Independent factors</b>	Dispersion added		
	Coating duration		
	Cooling duration		
	Product temperature		
	Warm-up duration		
<b>Responses</b>	Inlet temperature		
	Erosion		
	White spots		
	Coating uniformity		

obtained in study 1, which was carried out using pan speed (A) as the dependent parameter. Similar charts were obtained for study 2 and 3, in which atomizing air and spray rate were the interdependent parameters respectively. These charts are not reported in this article.

### Discussion

Some parameters show a significant impact on the final tablet appearance and are confirmed in each study. The discussion on the results and the new ranges proposed for each parameter are based on the appearance defects, so conclusions can be drawn in order to improve each defect separately. If a certain parameter shows an opposing tendency to improve the defects, then a suitable range needs to be fixed in order to get a balance on the appearance improvement. Therefore, each parameter is discussed separately.

#### Dispersion added

This parameter appears to have a significant impact only on coating uniformity, with no impact on tablet erosion or white spots on the tablet surface. The results show that the more dispersion added, the greater the benefit in terms of color variation, which means that both intra-tablet and inter-tablet coating uniformity are improved.

In this case, the coating end point is controlled by tablet mass increase, but the amount of dispersion added could also be taken as the basis, with 100% the theoretical dispersion set as the target.

#### Coating duration

This study confirmed that the longer the coating process, the more eroded the tablets appear. This is mainly indicative of a low robust coating process, with the aim of this study being to optimize the coating process. Tablets are exposed to an abrasive motion inside the drum, which can cause erosion, mainly of the embossing. Therefore, decreasing coating times would help to minimize this erosion. However, this cannot be fixed as a target parameter in itself, as it depends on many variables during the process, but it can be controlled primarily by the spray rate, which determines the coating duration. In this case, the spray rate should be adjusted to a lower level in order to extend the coating time.

Both white spots and coating uniformity could be minimized by increasing coating times, which was also noticed by Kalbag et al.<sup>16</sup>, Rege et al.<sup>8</sup> and Brock et al.<sup>17</sup>. The intra-tablet coating uniformity depends on the tablet orientation in the spraying zone and is strongly influenced by tablet size and shape. The number of times a single tablet passes through the spraying zone may determine the uniformity of its coating (intra-tablet uniformity). Consequently, if the number of times all the tablets pass through the spraying zone is equivalent, then all the tablets would receive the same amount of coating dispersion, which may improve between-tablet coating uniformity (inter-tablet uniformity), which is also observed and described by Kalbag et al.,<sup>16</sup> Brock et al.<sup>17</sup> and Brock et al.<sup>17</sup>. Increasing coating times may help to achieve more homogeneous processes, which would help to ensure that the polymer film is more adequately applied and improved coating uniformity. White spots may also be minimized, although this does not completely resolve the problem. Therefore, the applying of more coating could explain the reduced number of spots caused by tablet chipping, while the remaining spots might be caused by tablet picking, which is more a thermodynamic issue related to spray rate and drying effectiveness.

Considering that short processes may decrease erosion and long processes may improve coating uniformity and minimize

Table 4. Statistic results on the study 1 based on pan speed.

	<i>p</i> value						
	Added dispersion	Coating duration	Cooling duration	Product temperature	Warm-up duration	Inlet temperature	Pan speed
Erosion	0.0642	0.0250	0.1063	0.1309	0.9984	0.0464	0.0299
White spots	0.2329	0.0250	0.0164	0.1836	0.1699	0.6285	0.0404
Coating uniformity	0.0000	0.3436	0.4686	0.0019	0.0389	0.0000	0.0000

Colored cells indicate the factors with significant impact on the responses.

Table 5. Statistic results on the study 2 based on atomizing air.

	<i>p</i> value						
	Added dispersion	Coating duration	Cooling duration	Product temperature	Warm-up duration	Inlet temperature	Atomizing air
Erosion	0.2129	0.0174	0.3004	0.0856	0.9349	0.0366	0.0179
White spots	0.6357	0.0073	0.0093	0.4247	0.2097	0.0094	0.0255
Coating uniformity	0.0027	0.0313	0.0000	0.0338	0.0004	0.2430	0.0001

Colored cells indicate the factors with significant impact on the responses.

Table 6. Statistic results on the study 3 based on spray rate.

	<i>p</i> value						
	Added dispersion	Coating duration	Cooling duration	Product temperature	Warm-up duration	Inlet temperature	Spray rate
Erosion	0.5082	0.1255	0.1045	0.2076	0.6105	0.0231	0.0062
White spots	0.1250	0.0235	0.0412	0.0496	0.7474	0.4026	0.1758
Coating uniformity	0.4388	0.0458	0.0000	0.1980	0.7146	0.0000	0.0003

Colored cells indicate the factors with significant impact on the responses.

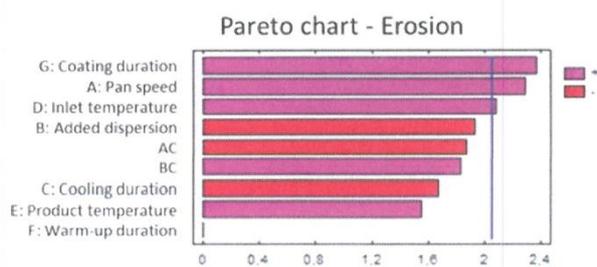


Figure 2. Study 1 Pareto chart – erosion.

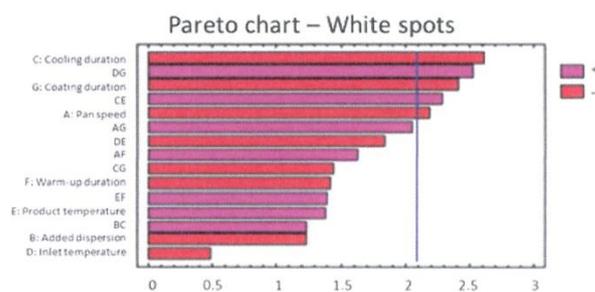
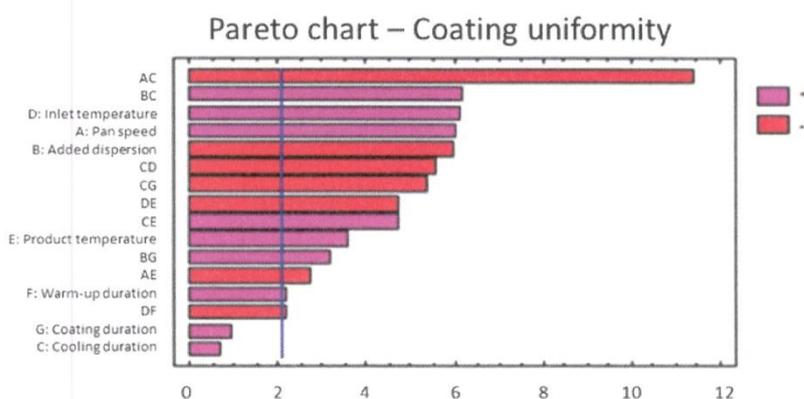


Figure 3. Study 1 Pareto chart – white spots.

Figure 4. Study 1 Pareto chart – coating uniformity.



white spots, a balance needs to be established for this parameter in order to set a range which would benefit all appearance defects.

### Cooling times

The results confirm that cooling times significantly affect white spots and coating uniformity, while erosion is not affected by this parameter. The aim of the cooling step is to reduce the product temperature, so that tablets remain sufficiently cool when the process is stopped. However, considering that the product is already dried in a previous step, white spots and coating uniformity are not expected to be affected by this parameter. Therefore, a target of 15 min for cooling time seems to be appropriate for the commercial product studied, as this corresponds to the maximum cooling time in the studied batches.

### Product temperature

According to this study, the product temperature also has a significant impact on white spots and coating uniformity, confirming that both defects are improved when the product temperature is increased and maintained above the range of  $46 \pm 2^\circ\text{C}$  during the coating process. Therefore, the product temperature should be kept at  $46\text{--}48^\circ\text{C}$  or above during the whole coating process of this commercial product.

### Warm-up times

This parameter is known to influencing tablet erosion, if the tablets are inclined to erode. Tablets are moving inside the drum, and the film has not yet been applied, so their surfaces are more sensitive to erosion. However, this study does not reveal any significant impact on tablet erosion, although the results confirm that coating uniformity is significantly influenced by the warm-up time: the shorter the warm-up process, the more uniform the coating. In general, shorter warm-up processes are less abrasive for the tablets cores, and their surface is less affected. If this step is prolonged, the tablet surface can become less uniform and acquire certain roughness. This in turn can affect coating uniformity at the start of spraying, because surface defects are magnified on coated tablets.

Therefore, the warm-up step should be as short as possible (e.g. 5 min) and the empty drum should be pre-heated before loading the tablet cores in order to ensure that tablets reach the desired temperature within the set parameters.

### Inlet temperature

As mentioned before, product temperature is the main parameter relating to the film formation and this needs to

be maintained within a certain range to allow the polymer to form the film adequately. Obviously, this parameter is directly related to the inlet temperature as this is the main parameter that determines the product temperature. Therefore, a suitable inlet temperature should be established (e.g.  $65\text{--}70^\circ\text{C}$  approximately) in order to reach the desired product temperature (i.e.  $46 \pm 2^\circ\text{C}$ ). In addition, inlet temperature appears to be a significant parameter for white spots and coating uniformity, as both are minimized by increasing the inlet temperature. This is in line with the results obtained for product temperature.

However, high inlet temperatures are thought to have a negative impact on tablet erosion, although the risk is considered low and the improvement in white spots and coating uniformity is prioritized. This means that inlet temperature should be adjusted so that the desired product temperature meets during the whole process.

### Pan speed

As initially expected, pan speed presumably has a significant impact on tablet erosion as tablet movement becomes more abrasive by increasing the pan speed. Conversely, high pan speeds may have a positive influence on the presence of white spots and coating uniformity as tablet movement inside the drum may be more homogenous. This conclusion was confirmed by Ketterhagen<sup>6</sup> and by Just et al.<sup>12</sup>, who observed that faster pan speeds tend to improve coating uniformity. The pan speed determines the number of times a single tablet passes through the spraying zone, as well as the number of times all the tablets pass through the spraying zone, therefore both intra-tablet and inter-tablet uniformity may be conditioned by pan speed.

Pan speed would only have a positive effect on white spots, if these are due to sticking and picking (as discussed in section ‘‘Coating duration’’), increased pan speeds shortens the dwell time in the spray zone, thus reducing the likelihood of overwetting. Therefore, the remaining spots might be caused by tablet chipping.

Considering that positive effects are obtained with low and high pan speeds, a balance needs to be found in order to achieve good appearance and minimize all defects. After evaluating the results, the main approach proposed is to set a low pan speed for the first coating step and once tablets are considered protected from erosion by a thin polymer layer (e.g. after 4000 g dispersion sprayed), then the pan speed can be increased (e.g.  $10\text{--}12$  rpm approximately) in order to decrease the number of white spots and improve coating uniformity.

Table 7. Actions to be considered per factor in order to improve each coating defect.

Parameter	Study 1			Study 2			Study 3		
	Erosion	White spots	Coating uniformity	Erosion	White spots	Coating uniformity	Erosion	White spots	Coating uniformity
Dispersion added (%)						+			+
Coating duration (min)	-	+		-	+	+		+	
Cooling duration (min)		+	+		+	+		+	
Product temperature (°C)			+			+		+	+
Warm-up duration (min)						-			-
Inlet temperature (°C)	-		+	-	+		-		
Pan speed (rpm)	-	+	+						
Atomization air (bar)				+	-	-			
Spray rate (g/min)							-		

“+” Sign means that the parameter needs to be increased, while “-” sign means that the parameter should be decreased.

### Atomizing air

A balance also needs to be established for the atomizing air pressure as this may have a significant impact on all appearance defects. Increasing atomizing air pressure appears to minimize tablet erosion, while the number of white spots and coating uniformity are maximized. Therefore, atomizing air pressure should be set at the lower range to improve coating uniformity and white spots. This is not recommended by Tobiska and Kleinebudde<sup>5</sup>, who found that increasing atomizing air pressure leads to decreased variance of film thickness within a tablet. However, Just et al.<sup>12</sup> also observed that better coating uniformity was achieved with a lower atomizing pressure.

The atomizing air pressure is directly related to the droplet size, with smaller droplets as atomizing air pressure increases. Small droplets are preferred in order to obtain a more homogeneous polymer layer, which in turn would mask surface roughness and, consequently, minimize erosion defects after spraying. On the contrary, slightly bigger droplets would help decrease the number of white spots and improve color uniformity.

### Spray rate

As previously mentioned coating process times must be optimized to prevent tablet erosion, minimize white spots and improve coating uniformity. Generally, slightly longer processes are preferable in order to solve more defects. Coating time itself

cannot be set as a parameter and can only be controlled by the spray rate and this appears to have a significant impact on tablet erosion. In this case, greater erosion is to be expected with high spray rates probably due to the impact of the dispersion on tablet cores, slightly damaging the surface and increasing the roughness.

However, if the spray rate is decreased then the coating process is longer and this may produce greater tablet erosion as the tablets are in motion for long periods.

Overall, the whole process could be improved selecting a low spray rate that would prolong the coating process and thus, may help minimize all defects, including erosion. As confirmed in this study, Just et al.<sup>12</sup> also concluded that low spray rates improved coating uniformity.

### Proposed actions to establish the working ranges per process parameter

In summary, the actions considered to improve each coating defect are reported in Table 7, indicating which factor needs to be increased or decreased in order to improve the associated responses.

A commercial scale batch was manufactured applying the new proposed coating ranges and fewer coating defects were observed. This means that the quality of the product improved notably, considering the new parameters. This confirms that the approach followed to detect critical process parameters, based on the statistical treatment of retrospective process data, was successful

in improving the robustness of the coating process of a commercial product.

## Conclusions

A careful evaluation of the results obtained from the retrospective data reveals a number of elements, which, if implemented into the process, would improve coating quality.

Firstly, the amount of dispersion sprayed onto the tablets; the more the dispersion added, the better the results. Therefore, the coating process should be finished once all the dispersion has been sprayed.

Secondly, long coating times are more beneficial for the product, fewer defects are observed as greater homogeneity is attained. As this parameter cannot be controlled, the spray rate needs to be decreased in order to prolong the process.

Cooling times also have a significant impact on white spots and coating uniformity, which need to be increased in order to minimize both defects.

Product temperature appears to be one of the main parameters, requiring adjustment as this is directly related to the polymer film formation and must be kept within the established limits throughout the process. Inlet temperature also needs to be adjusted to a higher value in order to achieve the desired product temperature.

Warm-up should be as short as possible to avoid tablet core erosion and to improve coating uniformity. However, the set parameter must be sufficient to ensure that the tablet cores reach the required temperature before spraying. Pre-heating the drum before loading the product could be helpful.

Pan speed also appears to be a critical parameter as a suitable range needs to be established in order to avoid erosion and improve coating uniformity and white spots. Therefore, a low speed should be set for the first coating step to avoid erosion, increasing the rate for the second step to improve coating uniformity and white spots.

Finally, atomizing air pressure should be set at the lower range to improve coating uniformity and reduce white spots.

Although some of these conclusions had already been derived by other authors, none of the studies were based on the retrospective data of commercial batches. This type of analysis is thus converted into a tool to optimize the robustness of existing processes.

The outcome of this study confirms that retrospective data could prove very useful in obtaining information about the CPP of a commercial product and, based on the process data, a DoE can be established in order to improve the robustness of the coating process.

Therefore, this study confirms that a design space can be established with minimum investment in experiments, since current commercial batch data are processed statistically. After manufacturing an additional batch on a commercial scale,

based on the outcome of this study, the results obtained clearly indicate that an evaluation of retrospective data is a very helpful tool to improve coating processes of commercial products.

## Declaration of interest

The authors report no conflict of interest.

## References

1. Puñal-Peces D, García-Montoya E, Manich A, et al. Approach to design space from retrospective quality data. *Pharm Dev Technol* 2014;1:1–13.
2. Toschkoff G, Khinast JG. Mathematical modeling of the coating process. *Int J Pharm* 2013;457:407–422.
3. Pandey P, Turton R, Joshi N, et al. Scale-up of a pan-coating process. *Pharm Sci Tech* 2006;7:Art 102.
4. Pandey P, Bindra DS. Real time monitoring of thermodynamic microenvironment in a pan coater. *J Pharm Sci* 2013;102:336–340.
5. Tobiska S, Kleinebudde P. Coating uniformity and coating efficiency in a Bohle lab-coater using oval tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2003;56:3–9.
6. Ketterhagen WR. Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM. *Int J Pharm* 2011;409:137–149.
7. Porter SC, Versepunt RP, Cunningham R. Process optimization using design of experiments. *Pharm Tech* 1997;21:60–70.
8. Rege BD, Gawel J, Kou JH. Identification of critical process variables for coating actives onto tablets via statistically designed experiments. *Int J Pharm Sci* 2002;237:87–94.
9. Tobiska S, Kleinebudde P. Coating uniformity: influence of atomizing air pressure. *Pharm Dev Technol* 2003;8:39–46.
10. Tobiska S, Kleinebudde P. A simple method for evaluating the mixing efficiency of a new type of pan coater. *Int J Pharm* 2001;224: 141–149.
11. Patel JK, Shah AM, Sheth NR. Aqueous-based film coating of tablets: study the effect of critical process parameters. *Int J Pharm Tech Res* 2009;1:235–240.
12. Just S, Toschkoff G, Funke A, et al. Optimization of the inter-tablet coating uniformity for an active coating process at lab and pilot scale. *Int J Pharm* 2013;457:1–8.
13. Wilson KE, Crossman E. The influence of tablet shape and pan speed on intra-tablet film coating uniformity. *Drug Dev Ind Pharm* 1997;23:1239–1243.
14. Freireich B, Wassgren C. Intra-particle coating variability: analysis and Monte-Carlo simulations. *Chem Eng Sci* 2010;65:1117–1124.
15. Kalbag A, Wassgren C. Inter-tablet coating variability: tablet residence time variability. *Chem Eng Sci* 2009;64:2705–2717.
16. Kalbag A, Wassgren C, Penumetcha SS, Pérez-Ramos JD. Inter-tablet coating variability: residence times in a horizontal pan coater. *Chem Eng Sci* 2008;63:2881–2894.
17. Brock D, Zeitler JA, Funke A, et al. Evaluation of critical process parameters for inter-tablet coating uniformity of active-coated GITS using Terahertz pulsed imaging. *Eur J Pharm Biopharm* 2014;88: 434–442.
18. Brock D, Zeitler JA, Funke A, et al. Evaluation of critical process parameters for intra-tablet coating uniformity using terahertz pulsed imaging. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;85:1122–1129.

## **ANEXO 3**



AISI – American Iron and Steel Institute  
AMG – Monoglicérido Acetilado  
ANSI – American National Standards Institute  
ASQ – American Society for Quality  
API - Active Product Ingredient (Principio Activo)  
AQL – Acceptance Quality Limits  
ATBC – Acetil Tributíl Citrato  
ATEC – Acetil Trietil Citrato  
BFC – Bohle Film Coater  
BTM – Bohle Turbo Mill  
BTS – Bohle Turbo Sieve  
CAPA – Corrective Action and Preventive Action System  
CPP – Critical Process Parameters  
CQA – Critical Quality Attributes  
DBS – Sebacato de Dibutílo  
DoE – Design of Experiments (Diseño de Experimentos)  
DS – Design Space  
FDA – Food and Drug Administration  
FMEA – Failure Mode and Effects Analysis  
FMECA – Failure Mode Effects and Criticality Analysis  
FTA – Fault Tree Analysis  
GMP's – Good Manufacturing Practices  
HACCP – Hazard Analysis and Critical Control Points  
HAZOP – Hazard Operability Analysis  
HPMC – Hidroxipropilmetilcelulosa  
HPC – Hidroxipropilcelulosa  
ICH – International Conference Harmonization  
IPC – In Process Control  
LOD – Loss On Drying  
MFFT – Minimum Film Forming Temperature  
PAT – Process Analytical Technology  
PEG – Polietilenglicol  
PG – Propilenglicol

PHA – Process Hazard Analysis

PVP – Polivinilpirrolidona

QbD – Quality by Design

QTTP – Quality Target Product Profile

TBC – Tributilcitrato

TEC – Trietilcitrato

TPP – Target Product Profile