

***Nuevas técnicas analíticas  
rápidas aplicables al control de  
calidad de medicamentos:  
Espectroscopía NIR***

**La experiencia práctica de  
MENARINI**

*Josep Ma. González  
Director de Calidad y Desarrollo  
JORNADA NIR – PCB – 29/09/2009*

## *Índice*

- ☑ Entorno regulado
- ☑ Experiencia previa en Menarini
- ☑ NIR: ventajas e inconvenientes
- ☑ Otras técnicas analíticas rápidas
- ☑ Conclusiones



# entorno regulado (1)

- ❑ ICH Q6: Especificaciones de liberación de complejidad creciente
  - ❑ Actividades para el establecimiento de las especificaciones en Q6A han evidenciado “conflictos” en las tres regiones ICH
    - ❑ Creación grupos de trabajo para armonizar los criterios descritos en 10 capítulos de métodos de análisis farmacopea (EP, USP y JP)
- ❑ ICH Q4A: Pharmacopoeial Harmonisation
  - ❑ Q4B Anexo 4A, 4B y 4C: Microbiological Examination of Non-Sterile Products
  - ❑ Q4B Anexo 5: Disintegration Test
  - ❑ Q4B Anexo 6: Uniformity of Dosage Units
  - ❑ Q4B Anexo 7: Dissolution Test
  - ❑ .....

## *entorno regulado (2)*

- ❑ Ph. Eur (EP): Nueva monografía para el ensayo de uniformidad de dosis (2.9.40)
  - ❑ Grado de uniformidad de la cantidad de principio activo entre unidades de dosis (aplica a cada principio activo contenido en la unidad de dosis)
  - ❑ Procedimiento
    - ❑ Tomar un mínimo de 30 unidades
    - ❑ Determinar API's de 10 unidades individuales
    - ❑ Si no se cumple criterio de aceptación, analizar las 20 muestras restantes y re-evaluar con las 30 determinaciones

## *entorno regulado (3)*

### **Aplicación monografía EP 2.9.40 en MENARINI:**

- ❑ **Escenario actual:** El ensayo de uniformidad de contenido según 2.9.6 (API<2mg o API<2%), aplica en un 5% de los lotes de medicamentos mono-dosis fabricados.
- ❑ **Escenario futuro:** El ensayo de uniformidad de dosis según 2.9.40, supondrá aplicar el ensayo de uniformidad de contenido (API<25mg o API<25%) en el 75% de los lotes de medicamentos mono-dosis fabricados.
- ❑ **Implicación metodológica:** Supone pasar de 2-3 a 10 (ó 30) determinaciones por lote.

# entorno regulado (4)

- Aplicación monografía EP 2.9.40: afectación estimada

- **PERSONAL**

- **ACTUAL**



- **NUEVO ENTORNO (+ 15%)**



## *entorno regulado (5)*

- Aplicación monografía EP 2.9.40: afectación estimada

- **EQUIPOS**

- **ACTUAL**



- **NUEVO ENTORNO (+ 20%)**



# entorno regulado (y 6)

■ Aplicación monografía EP 2.9.40: afectación estimada

■ **ESPACIO**

■ **ACTUAL**



■ **NUEVO ENTORNO (+ 15%)**



## *experiencia previa (1)*

1990

Primer convenio de colaboración con el Grupo de Quimiometría Aplicada de la UAB

1992

Biblioteca de espectros NIR para la identificación de componentes

con más de 400 artículos

vigente hasta ahora

1995

Mejoras en la biblioteca, permitiendo la cualificación de componentes (por tamaño de partícula, grado de hidratación, polimorfismo, etc.)

## *experiencia previa (2)*

1996

Primera metódica NIR cuantitativa.

2007

Aprobación método NIR cuantitativo en registro europeo (reconocimiento mutuo con España como EMR).

2007

Inicio aplicaciones del NIR en el control de procesos, en línea.

## *experiencia previa (3)*

- ❑ Monitorización no invasiva de un proceso de granulación (lecho fluido)

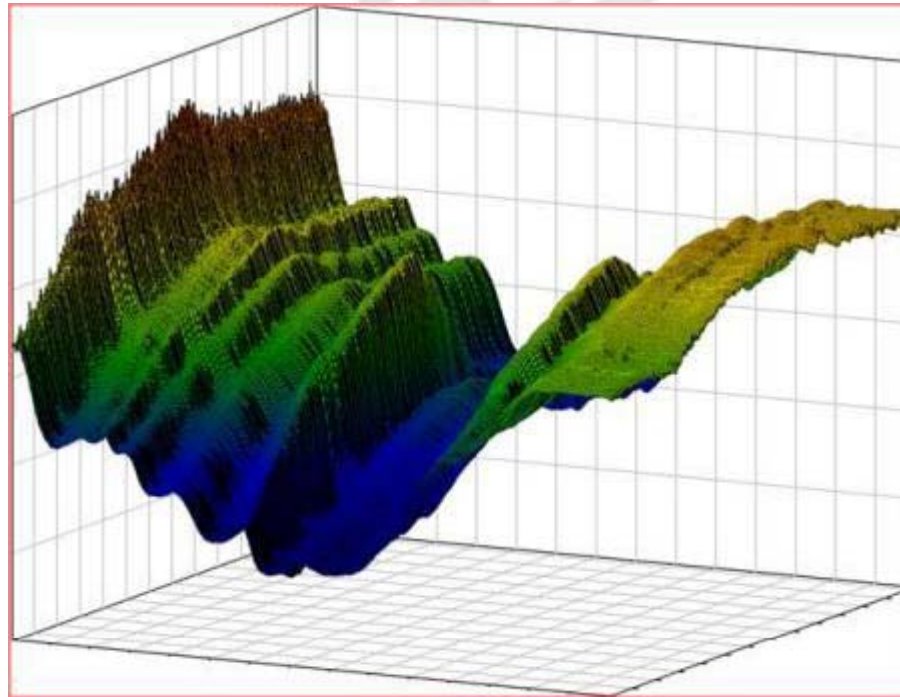


## *experiencia previa (4)*

- ❑ Ensayos preliminares han permitido establecer modelos para seguir los siguientes aspectos críticos de la operación en tiempo real:
  - ❑ Contenido en humedad
  - ❑ Distribución de tamaño de partícula
  - ❑ Densidad aparente del sólido

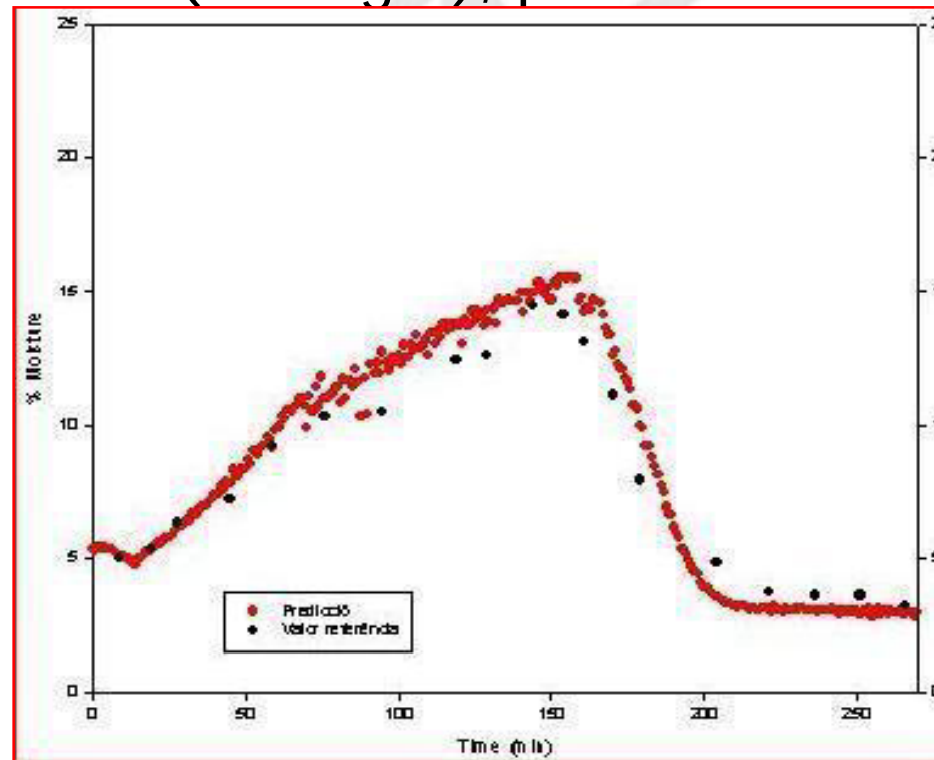
## *experiencia previa (5)*

- ▣ Resultados seguimiento proceso granulación
  - ▣ Superposición de espectros NIR (1 espectro por minuto durante 4 horas)



## *experiencia previa (y 6)*

- Resultados seguimiento proceso granulación
  - Correlación entre valores calculados mediante PLS-2 de los espectros NIR (en rojo) y los valores medidos (en negro), para el contenido en agua



## *recursos y resultados*

### Equipos NIR disponibles:

☑ Equipos D-NIR: 2



☑ Equipo FT-NIR: 1



☑ Equipo D-NIR portátil: 1



### Métodos cuantitativos NIR aprobados:

☑ Cuantificación ingrediente activo en medicamento: 6

☑ Determinación contenido en agua: 1

☑ Determinación polimorfismo: 2



## ***espectroscopía NIR: ventajas (1)***

- ❑ Técnica no destructiva y no invasiva
- ❑ Mínima o nula preparación de la muestra
- ❑ Rapidez de medida y obtención de resultados
- ❑ Bajo coste de análisis
- ❑ Determinación simultánea de varios analitos/propiedades
- ❑ Determinación de parámetros no químicos

## ***espectroscopía NIR: ventajas (2)***

- ❑ Técnica idónea para control en proceso
  - ❑ Medidas on-line y equipos robustos
- ❑ Posibilidad de medición con sondas de fibra óptica
- ❑ Exactitud comparable a otras técnicas analíticas, generalmente con mejor precisión por ausencia de tratamiento de la muestra

## **espectroscopía NIR: ventajas (3)**

- ❑ Disponibilidad de detalladas monografías oficiales en las farmacopeas de referencia:
  - ❑ EP: 2.2.40
    - ❑ Introducción
    - ❑ Aparatos
    - ❑ Métodos de medida
    - ❑ Preparación de la muestra / presentación
    - ❑ Factores que afectan la respuesta espectral
    - ❑ Control del funcionamiento del instrumento
    - ❑ Análisis cualitativo: identificación y caracterización
    - ❑ Análisis cuantitativo
    - ❑ Evaluación “on going”
    - ❑ Transferencia de bases de datos (calibraciones)
    - ❑ Almacenamiento de los datos

## **espectroscopía NIR: ventajas (4)**

- ❑ Disponibilidad de detalladas monografías oficiales en las farmacopeas de referencia:
  - ❑ USP: <1119>
    - Introducción
    - Aparatos
    - Validación de métodos
    - Evaluación “on going”
    - Transferencia de métodos
    - Glosario
  
- ❑ Disponibilidad de un documento guía de la EMEA:
  - ❑ EMEA/CVMP/961/01 de 20/feb./2003
    - ❑ Introducción
    - ❑ Métodos cualitativos: desarrollo, validación, control de cambios
    - ❑ Métodos cuantitativos: desarrollo, validación, control de cambios
    - ❑ Requisitos de los datos para nuevos registros y variaciones
    - ❑ Glosario

# espectroscopía NIR: ventajas (y 5)

## ❑ Nuevo borrador del documento guía de la EMEA:

### ❑ EMEA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 1

#### ❑ Introducción

#### ❑ Alcance

#### ❑ Base legal

#### ❑ Requisitos generales

- Desarrollo
- Calibración
- Control de cambios y mantenimiento
- Recogida de datos
- Validación

#### ❑ Métodos cualitativos

- Desarrollo
- Selección del modelo de calibración
- Recogida de datos
- Validación

#### ❑ Métodos cuantitativos

- Desarrollo
- Calibración
- Recogida de datos
- Validación

#### ❑ Aspectos sujetos a GMP

#### ❑ Control de cambios y requisitos de aprobación

#### ❑ Definiciones

#### ❑ Referencias (científicas y/o legales)

## ***espectroscopía NIR: inconvenientes (1)***

- ❑ Complejidad señal NIR, comporta obligación de aplicar técnicas quimiométricas
- ❑ Imprescindible utilizar calibración (cuantitativo) o bibliotecas (cualitativo), para extraer los resultados de los espectros
- ❑ Imposibilidad de analizar tipos de muestra que presenten variabilidad no contemplada en la calibración/biblioteca
- ❑ Complejidad en la preparación de los calibrados

## **espectroscopía NIR: inconvenientes (y 2)**

- ❑ Método no absoluto. Precisa de una segunda técnica analítica para “entrenar” al método NIR
- ❑ Técnica poco sensible (reflectancia difusa)
  - ❑ dificultad para componentes minoritarios
- ❑ Dificultad transferencia calibraciones entre equipos
  - ❑ cada vez menos (FT-NIR)
- ❑ Coste equipo NIR
- ❑ Necesidad perfil técnico especializado



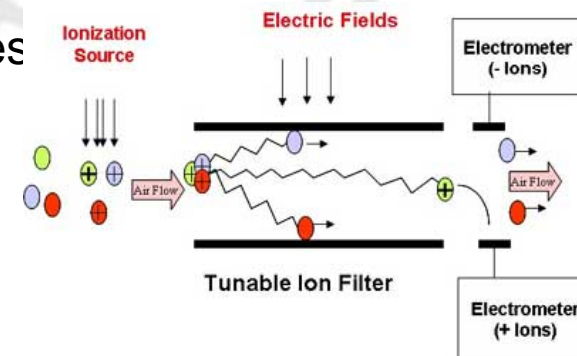
## ***otras técnicas analíticas rápidas (1)***

- ❑ Microbiología rápida
  - ❑ Monografía EP 5.1.6 (informativa)
  - ❑ Tecnología disponible para:
    - ❑ bioluminiscencia (ATP)
    - ❑ citometría de flujo
  - ❑ Tecnología incipiente para:
    - ❑ amplificación ADN
  - ❑ Útil para control de:
    - ❑ bio-burden en aguas farmacéuticas
    - ❑ medicamentos estériles
    - ❑ medicamentos no estériles con baja carga microbiana.



## otras técnicas analíticas rápidas (2)

- ❑ Espectroscopía de movilidad iónica (IMS)
  - ❑ Técnica analítica capaz de detectar e identificar analitos a concentraciones extremadamente bajas, basada en la migración diferencial de sus iones en fase gas al atravesar un campo eléctrico homogéneo
  - ❑ Respuestas en tiempo real
  - ❑ Sensibilidad del orden de ppb, sin preconcentración
  - ❑ Versátil: respuesta universal/simultánea
  - ❑ Simplicidad instrumental (sin bombas de vacío o cromatógrafos)
  - ❑ Portátil (bajos consumo, peso y dimensiones)
  - ❑ Monitorización en remoto



## ***otras técnicas analíticas rápidas (y 3)***

### ❑ Espectroscopía de movilidad iónica (IMS)

Múltiples utilidades potenciales:

#### ❑ Ámbito farmacéutico:

- ❑ Trazas después de procesos de limpieza
- ❑ Identificación y cuantificación de componentes minoritarios
- ❑ Niveles en ambientes de trabajo (det

#### ❑ Otros ámbitos

- ❑ Electrónica
- ❑ Semiconductores
- ❑ Petroquímica
- ❑ Seguridad
- ❑ Aeroespacial



## *conclusiones (1)*

- ❑ La introducción de técnicas analíticas rápidas en el control de calidad de medicamentos es una decisión estratégica básica.
- ❑ De entre las diversas técnicas posibles, la espectroscopía NIR es una técnica de elección por:
  - ❑ La disponibilidad de equipos adecuados
  - ❑ La disponibilidad de una regulación específica
  - ❑ Comportar mejoras significativas y medibles respecto a las metodologías convencionales
- ❑ Existen otras técnicas analíticas rápidas de interés complementario:
  - ❑ Microbiología rápida
  - ❑ Espectroscopía de movilidad iónica (IMS)
  - ❑ ...

## ***conclusiones (2)***

- ❑ En curso un proyecto\*, presupuestado en 1.8 millones de euros y que incluye la implantación durante los próximos 3 años de:
  - ❑ Rediseño según QbD y PAT de los procesos de fabricación de 5 de los medicamentos principales fabricados en la planta de MENARINI España
  - ❑ Puesta a punto y validación de un mínimo de 10 métodos NIR para la cuantificación del(de los) API(s) en medicamentos a los que aplica el nuevo ensayo de uniformidad de dosis
  - ❑ Puesta a punto y validación de técnicas de microbiología rápida en el control microbiológico del agua purificada y de diversos medicamentos de interés
  - ❑ Aplicación de la tecnología IMS en el control de trazas, tras los procesos de limpieza.

(\*): Obtenida ayuda de CDTI como proyecto de nuevo desarrollo tecnológico

## ***conclusiones (y 3)***

- ❑ Retorno de la inversión del proyecto:
  - ❑ Presupuesto: 0.6 M€ x 3 años
  
  - ❑ Partidas con ahorro previsto:
    - ❑ aumento capacidad planta de fabricación
    - ❑ reducción de existencias (intermedios)
    - ❑ minimización de reprocesos
    - ❑ control de calidad
  
- ❑ Previsión de recuperación de la inversión en 2013
  
- ❑ A partir de 2014, ahorro anual previsto: 0.9 M€

muchas gracias  
por su atención



GRUPO  
**MENARINI**

---

[www.menarini.es](http://www.menarini.es)