

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFÍA
“ALBERTO CAZORLA TALLERÍ”



Evaluación del Diseño y Desarrollo de una formulación de
Fluconazol 200 mg cápsula basado en el enfoque de ICH Q8(R2)

Trabajo de Suficiencia Profesional para optar el Título profesional de
Químico Farmacéutico

Autor:

Elvis Alberto Adriano Franco

Asesor:

Q.F. Carlos Enrique Cabrera García

LIMA - PERÚ
2023

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo a Dios por concederme la vida y por darme fortaleza, a mi familia por su cariño y paciencia que me brindaron en mi etapa universitaria, a mi enamorada por brindarme su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor Carlos Cabrera por su apoyo y compromiso en la realización del presente trabajo. Al programa Beca 18 por brindarme la oportunidad de convertirme en un profesional de la salud. A los docentes de la Universidad Peruana Cayetano Heredia por sus enseñanzas, experiencias y asesoramiento brindado durante mi etapa de pregrado.

TSP FINAL

INFORME DE ORIGINALIDAD

15%

INDICE DE SIMILITUD

15%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repository.udca.edu.co

Fuente de Internet

1%

2

hdl.handle.net

Fuente de Internet

1%

3

bdigital.unal.edu.co

Fuente de Internet

1%

4

prezi.com

Fuente de Internet

1%

5

dspace.unitru.edu.pe

Fuente de Internet

1%

6

repositorio.unal.edu.co

Fuente de Internet

1%

7

www.revistafarmaycosmetica.com

Fuente de Internet

1%

8

www.grafiati.com

Fuente de Internet

<1%

9

kerwa.ucr.ac.cr

Fuente de Internet

<1%

TABLA DE CONTENIDO

I.	RESUMEN	1
II.	ABSTRACT.....	3
III.	INTRODUCCIÓN	
	3.1.Problema	5
	3.2.Justificación	6
	3.3.Estado del Arte.....	7
IV.	OBJETIVOS	
	4.1.Objetivo General.....	12
	4.2.Objetivos Específicos	12
V.	MARCO TEÓRICO	13
VI.	METODOLOGÍA.....	14
	6.1.Tipo de investigación	
	6.2.Variables	
	6.3.Diseño metodológico	
VII.	RESULTADOS	28
VIII.	DISCUSIÓN	34
IX.	CONCLUSIONES	38
X.	RECOMENDACIONES.....	39
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
XII.	ANEXOS	44

RESUMEN

El medicamento constituye un elemento fundamental para la salud de las personas y para su uso se deben cumplir con los estándares de calidad. El laboratorio farmacéutico MEDFARMA se orienta a la comercialización de medicamentos de formas farmacéuticas sólidas y líquidas, siendo el área de Investigación y Desarrollo encargada del diseño y desarrollo de productos nuevos basado en el enfoque de Calidad por Ensayo conocido como Quality by Test (QbT). La aplicación del QbT se orienta en el análisis de los atributos de calidad asociado al producto terminado. No obstante, se ha evidenciado frecuentemente problemas relacionado con el proceso de manufactura, así como con el diseño y desarrollo del medicamento.

Por lo tanto, el presente estudio propone la evaluación del diseño y desarrollo de una formulación de Fluconazol 200 mg cápsula basado en los principios establecidos en la guía ICH Q8 (R2). La implementación de ICH Q8 (R2) permitirá una mayor comprensión del medicamento y de su proceso de fabricación al identificar los atributos críticos de calidad y parámetros críticos de proceso basado en el enfoque científico, lo cual conllevará a la reducción de costos, mejora de procesos e incremento de la productividad.

El desarrollo del estudio constó de cuatro etapas: Primero, se estableció el perfil de calidad del producto objetivo y sus atributos críticos de calidad. Luego, se identificó los atributos de calidad del principio activo y los parámetros críticos de proceso para realizar la evaluación de análisis de riesgo. Seguidamente, se desarrolló una matriz de variables, experimentos y pilotos con el fin de obtener una formulación que cumpla con los objetivos planteados y la verificación de las especificaciones se realizó mediante el

análisis de control de calidad. Finalmente, se desarrolló la estrategia de control con la finalidad de garantizar la calidad del medicamento y la optimización del proceso.

Palabras claves: diseño y desarrollo, formulación, gestión de riesgo, aplicación ICH Q8, fluconazol capsula.

ABSTRACT

The medicine constitutes a fundamental element for people's health and for its use quality standards must be met. The MEDFARMA pharmaceutical laboratory is oriented towards the commercialization of medicines in solid and liquid pharmaceutical forms, with the Research and Development area in charge of the design and development of new products based on the Quality by Test approach known as Quality by Test (QbT). The application of the QbT is oriented towards the analysis of the quality attributes associated with the finished product. However, problems related to the manufacturing process, as well as the design and development of the drug, have frequently been evidenced.

Therefore, the present study proposes the evaluation of the design and development of a Fluconazole 200 mg capsule formulation based on the principles established in the ICH Q8 (R2) guideline. The implementation of ICH Q8 (R2) will allow a better understanding of the drug and its manufacturing process by identifying the critical quality attributes and critical process parameters based on the scientific approach, which will lead to cost reduction, process improvement and increased productivity.

The development of the study consisted of four stages: First, the quality profile of the target product and its critical quality attributes were established. Then, the quality attributes of the active principle and the critical process parameters were identified to carry out the risk analysis evaluation. Next, a matrix of variables, experiments and pilots was developed in order to obtain a formulation that meets the stated objectives and the verification of the specifications was carried out through the quality control analysis. Finally, the control strategy was developed in order to guarantee the quality of the drug and the optimization of the process.

Keywords: design and development, formulation, risk management, application ICH Q8, fluconazole capsule.

III. INTRODUCCIÓN

1. PROBLEMA

La industria farmacéutica se enfoca en el diseño, producción y comercialización de medicamentos que sean de calidad, seguros y eficaces basados en el marco normativo de las Buenas Prácticas de Manufactura. Actualmente, el laboratorio farmacéutico MEDFARMA presenta importante participación en el mercado farmacéutico mediante la fabricación de medicamentos en formas farmacéuticas sólidas (tabletas, cápsulas, polvos efervescentes, polvos para suspensión oral) y líquidas (jarabes, suspensiones, soluciones).

El área de Investigación y Desarrollo del laboratorio farmacéutico MEDFARMA se encarga del diseño y desarrollo de productos basado en el enfoque de Calidad por Ensayo (QbT, por sus siglas en inglés). El QbT se enfoca en garantizar la calidad del medicamento mediante el análisis del producto final y su proceso de manufactura definido. El cumplimiento de los resultados determina si la materia prima es adecuada para la fabricación del producto. Sin embargo, los análisis realizados no han resultado ser suficientes para asegurar la calidad del producto, lo cual se evidencia con los problemas frecuentes relacionados al diseño, desarrollo del producto farmacéutico y su proceso de manufactura. Los problemas presentados se deben principalmente a la falta de conocimiento del proceso y las características de los insumos empleados, lo cual termina afectando la calidad del producto, generando no conformidades y gastos para la empresa.

2. JUSTIFICACIÓN

Debido a la recurrencia de problemas que afecta la calidad del producto y se relaciona con el diseño, desarrollo de producto y el proceso de manufactura. Asimismo, los problemas durante la transferencia de tecnología de lote piloto a lote industrial, el incumplimiento de las especificaciones del producto terminado y las no conformidades evidenciadas en los procesos.

El presente trabajo tiene como propósito la evaluación del diseño y desarrollo de una formulación de Fluconazol 200 mg cápsula basado en los principios establecidos en la guía ICH Q8 (R2).

El enfoque de la guía ICH Q8 (R2) referida al desarrollo farmacéutico se basa en el diseño de un producto de calidad y su proceso de fabricación mediante la evaluación del impacto de la materia prima y parámetros de proceso que pueden afectar el perfil de calidad del producto. La implementación de la ICH Q8 (R2) beneficiaría a la empresa en la mejora de calidad de los medicamentos en desarrollo y la reducción de costos debido a que, es posible asegurar la calidad del producto en el proceso de manufactura incluyendo la etapa del diseño. Asimismo, la optimización de fórmulas y la mejora de procesos de fabricación de los productos farmacéuticos que ya se encuentran siendo comercializados.

3. ESTADO DEL ARTE

Antes del siglo XX, la calidad del medicamento se centraba en la inspección del producto terminado. ⁽¹⁾ En 1920 se origina el concepto de Control de Calidad, donde la calidad del medicamento se enfoca en la inspección del producto terminado y el control de procesos. ⁽²⁾ Para 1960, los aportes de

Edwards Deming y Kaoru Ishikawa permitieron concebir la calidad como un compromiso de todas las áreas de la empresa. La coordinación es considerada como un elemento fundamental para la resolución de problemas y la implementación de acciones preventivas/correctivas, surgiendo el concepto de aseguramiento de calidad. ⁽³⁾ Para 1990, los aportes de Edwards Deming y teniendo en consideración la idea de calidad como estrategia de diferenciación entre las empresas aparece el concepto de Gestión Total de la Calidad, cuya perspectiva se relaciona con la satisfacción del cliente basado en la mejora continua. ⁽⁴⁾

En 1992, Joseph Juran mencionó que la calidad de un producto debe diseñarse debido a que, recurrentemente los problemas de calidad se relacionan con la forma en el cual se diseñó el producto en primer lugar. Por tal motivo, surgieron los conceptos de gestión de conocimiento y gestión de riesgo, ya que es esencial basarse en la información y la experiencia adquirida en relación con el producto y su proceso de fabricación. ⁽⁵⁾

En el caso del sector farmacéutico, la gestión del conocimiento y la gestión de riesgo ha implicado la evolución del concepto de Calidad por Ensayo (QbT) a la implementación de la guía ICH Q8 (R2) para el diseño y desarrollo de productos farmacéuticos. ⁽⁵⁾

A nivel nacional, el Decreto Supremo N.º 021-2018-SA aprueba el “Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos”. En la sección I del Manual, se menciona que los productos farmacéuticos desarrollados y los procesos de fabricación deben ser definidos y revisados con relación a riesgos asociados a conocimientos científicos y experiencia. Asimismo, los procesos de fabricación deben ser consistentes para la

obtención de medicamentos seguros y que cumplan con las especificaciones de calidad. ⁽⁶⁾

En la sección VI, inciso 6.29, se indica que la transferencia de tecnología referido a la manufactura involucra verificar el cumplimiento de los atributos críticos de calidad y parámetros críticos de proceso establecidos durante la etapa del desarrollo. ⁽⁶⁾ Sin embargo, el marco normativo de las Buenas Prácticas de Manufactura no detalla los procedimientos o lineamientos referido al desarrollo farmacéutico, lo cual permite que el laboratorio farmacéutico establezca sus lineamientos a criterio.

El método clásico empleado para la etapa de diseño y desarrollo de medicamentos en las industrias farmacéuticas nacionales ha sido el enfoque de calidad por ensayo, lo cual ha conllevado a la incidencia de problemas referido al diseño y transferencia del medicamento. Frente a ello, la propuesta de mejora para asegurar la calidad del medicamento desde el diseño y realizar adecuadamente la transferencia de tecnología sería la implementación de la ICH Q8(R2) para el desarrollo de medicamentos.

Respecto a la información referida a la aplicación de la ICH Q8 en la industria farmacéutica, se encontraron los siguientes estudios:

Montenegro M. desarrolló el estudio titulado “Aplicación del enfoque de calidad por diseño en el desarrollo galénico de comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto” en el Laboratorio Maver. La finalidad del estudio se basa en la implementación de calidad por diseño debido a que, los comprimidos masticables elaborados en dicha empresa presentaban

problemas asociados al proceso de fabricación ocasionando el incumplimiento de las especificaciones del producto final. Las conclusiones del estudio refieren que la aplicación de calidad de diseño permitió la elaboración de un diseño de ensayos, lo cual favoreció en la disminución del tiempo para establecer el proceso de fabricación y la obtención de la fórmula. Asimismo, la información previa a la realización de ensayos y la identificación de los atributos críticos de calidad resultan importante en el desarrollo del medicamento. ⁽⁷⁾

Galí A, García E, Ascaso et al. desarrollaron el estudio sobre “Mejora de la solidez del recubrimiento de tabletas mediante la selección de parámetros críticos del proceso a partir de datos retrospectivos”, teniendo como objetivo la identificación de los parámetros críticos de proceso basado en el análisis retrospectivo de 36 lotes de un producto farmacéutico (seleccionados en función a los resultados de calidad), donde algunos lotes presentaban desviaciones de calidad respecto al aspecto del medicamento. La conclusión del estudio confirma la posibilidad de determinar los parámetros críticos de proceso y crear espacios de diseño basados en datos retrospectivos convirtiendo este tipo de análisis en una herramienta para optimizar procesos. ⁽⁸⁾

Rocha H, Cuadro J, Mora C. realizaron el estudio titulado “Aplicación de la calidad basada en el diseño en la reformulación de tabletas masticables”, donde se evaluó el impacto de la implementación del enfoque de calidad por diseño para la manufactura de tabletas masticables. Se evidenció que el enfoque de calidad por diseño resultó fundamental para el desarrollo de la formulación y el proceso de fabricación debido a que, permite integrar la base

científica y la experiencia del investigador con la finalidad de identificar de factores críticos que afecten al producto. Respecto a los resultados, se obtuvo una fórmula robusta y reproducible que permite el cumplimiento de las especificaciones de calidad y la reducción de tiempo de proceso de fabricación. ⁽⁹⁾

Respecto a la información del medicamento de elección para la presente investigación, se encontraron los siguientes estudios:

Consiglieri O, Mourao S, Sampaio M, Granizo et al. realizaron el estudio titulado “Mejora de la fluidez de fluconazol y su efecto sobre la disolución de comprimidos y cápsulas”, teniendo como objetivo de estudio la mejora de la fluidez del fluconazol mediante el método de granulación húmeda y su impacto sobre la disolución del fármaco en presentación de tabletas y cápsulas. Para la realización de los ensayos se empleó como agente aglutinante a la polivinilpirrolidona K30 (PVP K30) y polivinilpirrolidona K90 (PVP K90). Los resultados obtenidos demuestran que los gránulos de fluconazol por vía granulación húmeda presentan mejora en la fluidez en comparación con el polvo del principio activo. Asimismo, las cápsulas de fluconazol con PVP K30 presentaron un perfil de disolución superior al 85% a los 30 minutos, lo cual implicaría el incremento de la biodisponibilidad del fármaco. ⁽¹⁰⁾

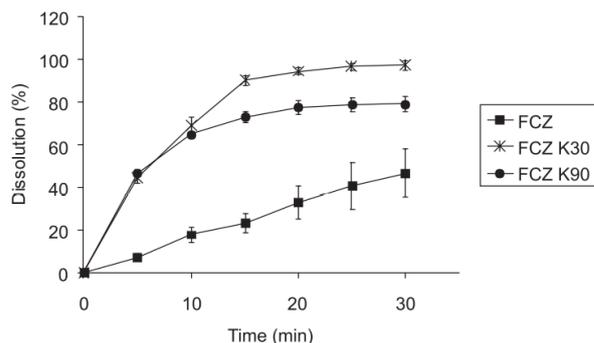


Figura 1. Perfil de disolución de cápsulas con fluconazol, fluconazol granulado con K30 y K90 ⁽¹⁰⁾

Consiglieri V, Rivas P, López et al. desarrollaron el estudio titulado “Desarrollo de granulados de Fluconazol obtenidos en lecho fluido para producción de cápsulas y tabletas”. El método empleado en el estudio fue granulación de lecho fluido con el objetivo de mejorar las características reológicas del fluconazol. Para el desarrollo de los ensayos se emplearon dos tipos de aglutinantes: almidón de maíz e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los resultados obtenidos demuestran mejora en las características reológicas (índice de compresibilidad, ángulo de reposo, fluidez) con la formulación de HPMC. Asimismo, el proceso de granulación húmeda favorece la hidratación de las partículas del fármaco dispersas en el granulado, aumentando el perfil de disolución. ⁽¹¹⁾

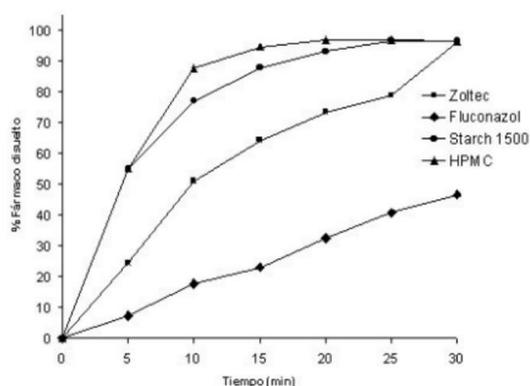


Figura 2. Perfil de disolución de cápsulas con fluconazol, granulado con Almidón de maíz y HPMC ⁽¹¹⁾

IV. OBJETIVOS

4.1.OBJETIVOS GENERAL

- Evaluar el diseño y desarrollo de un proceso de formulación de Fluconazol 200 mg cápsula basado en el enfoque de ICH Q8(R2).

4.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer el perfil objetivo del producto y los atributos críticos de calidad.
- Identificar los atributos de calidad del principio activo y los parámetros críticos de proceso de fabricación.
- Analizar una fórmula cuali-cuantitativa robusta para la fabricación del Fluconazol 200 mg cápsula.
- Analizar las especificaciones de control de calidad del producto terminado.
- Determinar la estrategia de control para asegurar la calidad del producto farmacéutico.

V. MARCO TEÓRICO

ICH Q8 (R2): Desarrollo Farmacéutico

En 1990 se crea la Conferencia Internacional de Armonización como una iniciativa entre las entidades reguladoras y las industrias farmacéuticas con el objetivo de acordar los documentos técnicos necesarios para el registro de medicamentos. ⁽¹²⁾ La ICH ha emitido guías referido al Desarrollo Farmacéutico, Gestión de Riesgo y Sistema de Calidad. ⁽¹³⁾ La guía ICH Q8 (R2) tiene como objetivo el diseño de un producto de calidad mediante la identificación de los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos de proceso. Asimismo, la implementación de la guía permite garantizar la calidad desde el entendimiento del producto y su proceso de fabricación basado en el conocimiento científico y la gestión de riesgo. La guía sobre el desarrollo farmacéutico incluye los siguientes elementos: ⁽¹⁴⁾

- Información sobre el perfil de calidad del producto objetivo (QTPP) basado en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.
- La identificación de los posibles atributos críticos de calidad del producto farmacéutico para controlar durante el proceso.
- La identificación de atributos críticos de calidad del principio activo y selección adecuada del proceso de fabricación.
- Estrategia de control para asegurar la calidad del medicamento.

VI. METODOLOGÍA

1. Tipo de estudio

El presente trabajo es un estudio operativo referido a la evaluación del diseño y desarrollo de fluconazol 200 mg cápsula basado en los principios de la guía ICH Q8 (R2).

2. Variables

6.2.1. Variable independiente

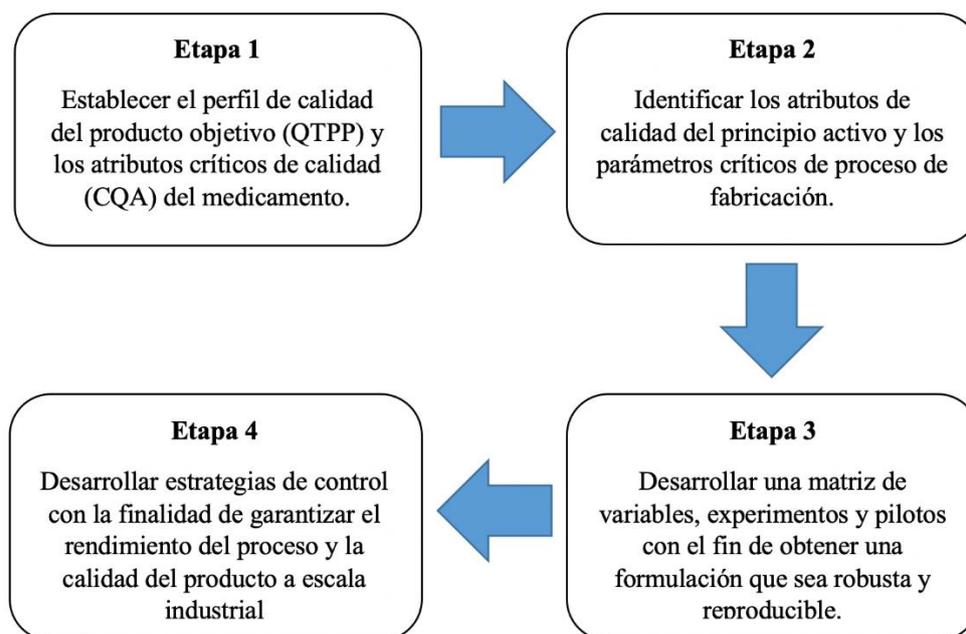
- Factores de la formulación y/o proceso de fabricación.

6.2.2. Variable dependiente

- Atributos críticos de calidad del Fluconazol 200 mg cápsula.

3. Diseño Metodológico

El diseño metodológico del estudio es descriptivo y se realizó en el laboratorio MEDFARMA. El desarrollo del trabajo consta de cuatro etapas que se describen en el siguiente recuadro.



Fuente: Elaboración propia

6.3.1. Etapa 1: Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP) y atributos críticos de calidad (CQA) para la cápsula genérica de Fluconazol 200 mg

En el perfil de calidad del producto objetivo (QTPP, por sus siglas en inglés) se resume las características de calidad del producto farmacéutico que se pretende alcanzar para garantizar su calidad, eficacia y seguridad. Por lo tanto, el QTPP constituye la base del diseño de un producto farmacéutico debido a que, se describen los atributos de calidad para garantizar la equivalencia al producto innovador. (Tabla 1).

Tabla 1. Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP) para la cápsula genérica de Fluconazol 200 mg

Perfil de producto objetivo de calidad	Objetivo	Justificación
Forma de dosificación	Cápsula	Equivalencia farmacéutica (misma forma farmacéutica en referencia al innovador)
Diseño de dosificación	Cápsula de Liberación Inmediata	Diseño de liberación inmediata para cumplir con las especificaciones
Vía de administración	Oral	Equivalencia farmacéutica (misma vía de administración en referencia al innovador)
Potencia	200 mg	Equivalencia farmacéutica (misma potencia en referencia al innovador)
Disolución	No menos de 75% en 45 min en HCl 0.1N usando Aparato 1 (canastillas) 100 rpm	Requisito de equivalencia farmacéutica. Siendo necesario para garantizar eficacia del medicamento.

Perfil de producto objetivo de calidad		Objetivo	Justificación
Estabilidad		24 meses de vida útil a temperatura ambiente	Equivalente o mayor tiempo de vida útil que el medicamento innovador
Atributos de calidad	Atributos Físicos	Requisito de equivalencia farmacéutica: debe cumplirse con los mismos estándares de calidad aplicables al medicamento innovador.	
	Identificación		
	Valoración		
	Uniformidad de contenido		
	Degradación de productos		
	Limite microbiano		
Sistema de cierre del envase		sistema de cierre de envase adecuado para este medicamento	Necesario para lograr la vida útil deseada y garantizar la integridad de la cápsula durante su transporte.

El atributo crítico de calidad se define como una propiedad física, química o biofarmacéutica que debe mantenerse dentro de un rango con la finalidad de garantizar la calidad del producto. La identificación de un atributo crítico de calidad se basa en la gravedad del daño al paciente si el producto se encuentra fuera de rango aceptable para dicho atributo.

La Tabla N°2, describe los atributos de calidad del producto y se identifica los atributos críticos de calidad que pueden ser afectados por la formulación o variaciones del proceso basado en juicio de expertos.

Tabla N°2. Atributos Críticos de Calidad de Fluconazol 200 mg cápsula

Atributos de calidad del producto farmacéutico		Objetivo	¿Es atributo crítico de calidad?	Justificación
Atributos Físicos	Apariencia	El color y la forma tolerable para el paciente. No se observan defectos en la cápsula	NO	El color y la forma se orientan a la aceptabilidad del paciente, no siendo relacionado con la seguridad y eficacia del fármaco. Por lo tanto, no es considerado como atributo crítico.
	Olor	No debe presentar olor desagradable	NO	El olor no se relaciona con la seguridad y la eficacia, No se considera como atributo crítico.
	Peso	439,4 – 510,6 mg/cap.	SI	La variación de peso fuera del rango establecido afectaría sobre la uniformidad de contenido y la eficacia del medicamento.
Identificación		A. La mancha principal obtenida con la solución A se corresponde en posición apariencia e intensidad con la obtenida con la solución. ⁽¹⁵⁾ B. El tiempo de retención del pico principal obtenido en la cromatografía con la solución 1 corresponde al del pico principal obtenido en la cromatografía con la solución 2. ⁽¹⁵⁾	NO	La identificación del principio activo no es crítica puesto que, se verifica antes de la liberación del producto farmacéutico. La identificación del principio activo permite garantizar la seguridad y eficacia del medicamento.
Valoración		180.0 – 220.0 mg/cap. 90% - 110% ⁽¹⁵⁾	SI	La variabilidad del resultado de valoración afectaría la eficacia del medicamento. En caso de sobredosis se podría evidenciar efectos adversos. Mientras que, en dosis baja no se evidenciaría eficacia terapéutica.
Disolución		No menos de 75% en 45 min en HCl 0.1N usando Aparato 1 (canastillas) 100 rpm ⁽¹⁵⁾	SI	El valor menor a la especificación podría afectar la biodisponibilidad del fármaco. Teniendo en cuenta que la formulación y el proceso afectan en la disolución

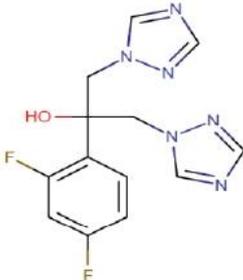
Atributos de calidad del producto farmacéutico	Objetivo	¿Es atributo crítico de calidad?	Justificación
Uniformidad de contenido	Valor de aceptación (AV) $\leq L1\%$; $L1=15.0$. ⁽¹⁵⁾	SI	La uniformidad de contenido sirve para determinar la variación del contenido de principio activo en el proceso de manufactura. Por tanto, la variabilidad de contenido afectaría la seguridad y eficacia del medicamento.
Degradación de productos	Impureza A: No mayor que 0.4% Impureza B: No mayor que 0.3% Impureza C: No mayor que 0.2% Impurezas Totales: No mayor que 1.0%. ⁽¹⁵⁾	SI	La degradación de productos puede afectar en la seguridad del medicamento.
Límites microbiano	Recuento Total de Microorganismos Aerobios: No mayor que 1000 ufc/g. ⁽¹⁵⁾ Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras: No mayor que 100 ufc/g	SI*	El incumplimiento de los límites microbianos podría afectar la seguridad del paciente.

* Es improbable que las variables relacionadas a la formulación y el proceso de fabricación afecten el atributo crítico de calidad. Por tanto, no será considerado para la posterior evaluación de riesgos.

6.3.2. Etapa 2: Determinar los atributos de calidad del principio activo y los parámetros críticos de proceso

Previo a la determinación de los atributos de calidad del principio activo y parámetros críticos de proceso, se realizó la caracterización del principio activo con la finalidad de obtener información sobre sus propiedades físicas, químicas, biológicas y biofarmacéuticas para el diseño y desarrollo del medicamento.

Tabla N°3: Caracterización del Principio Activo (P.A.)

PRINCIPIO ACTIVO	FLUCONAZOL
⁽¹⁶⁾ Nombre IUPAC	2- (2,4-difluorofenil) -1,3-bis (1,2,4-triazol-1-il) propan-2-ol
⁽¹⁶⁾ Estructura química	
⁽¹⁶⁾ Fórmula Química	C ₁₃ H ₁₂ F ₂ N ₆ O
⁽¹⁶⁾ Peso Molecular	306,271 g/mol
Lote	FLP0550419US
Aspecto	Polvo fino de color blanco a blanco cremoso
Potencia	99.8% (rango: 98%-102%)
Solubilidad	Fácilmente soluble en metanol; soluble en alcohol y en acetona; moderadamente soluble en isopropanol y en cloroformo; poco soluble en agua; muy soluble en tolueno.
⁽¹⁶⁾ Punto de Fusión	138-140 ° C
Pérdida por secado	Menor al 1.0%
Densidad aparente	0.400 g/mL
Densidad Compactada	0.691 g/mL
Índice de Hausner	1.73 (fluidez extremadamente pobre)
Índice de Carr	42 (fluidez extremadamente pobre)
⁽¹⁷⁾ Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	Pertenece a la Clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (alta solubilidad, alta permeabilidad)
Condiciones de almacenamiento	Conservar en envases impermeables y almacenar a una temperatura inferior a 30 °C.
Observación	La información obtenida de la caracterización permite inferir que el principio activo presenta problema de fluidez y probablemente se puedan tener inconvenientes durante la fabricación.

Fuente: Elaboración Propia

Evaluación inicial de riesgo de los atributos de calidad del principio activo sobre los atributos críticos de calidad del producto farmacéutico

Posterior a la caracterización del principio activo, se realizó la evaluación de riesgo de los atributos de calidad del principio activo para determinar el impacto sobre los atributos críticos de calidad del producto farmacéutico. (Tabla N°5). Asimismo, la escala de riesgo de cada atributo críticos de calidad se clasificó como: bajo, medio o alto. Los atributos de riesgo bajo no requieren de investigación. Caso contrario, los atributos de riesgo alto requieren mayor investigación. (Tabla N°4)

Tabla N°4. Descripción general del sistema de clasificación de riesgo

BAJO	El riesgo es ampliamente aceptable. No se requiere de investigación
MEDIO	El riesgo es aceptable. Probablemente se requiera de más investigación para reducir el riesgo.
ALTO	El riesgo es inaceptable. Resulta necesario realizar mayor investigación para reducir el riesgo.

Tabla N°5. Evaluación inicial de riesgo de los atributos del principio activo sobre los atributos críticos de calidad del producto farmacéutico

Atributos Críticos de Calidad del producto farmacéutico	Atributos del Principio Activo				
	Distribución de tamaño de partícula	Solubilidad	Impurezas de proceso	Punto de fusión	Potencia
Disolución	ALTO	ALTO	BAJO	BAJO	BAJO
Valoración	MEDIO	BAJO	BAJO	BAJO	ALTO
Uniformidad de Contenido	ALTO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Productos de degradación	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Peso	MEDIO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO

Tabla N°6. Justificación de la evaluación inicial de riesgo de los atributos del principio activo

Atributo de Principio Activo	Atributos Críticos de Calidad del producto farmacéutico	Justificación
Distribución de tamaño de partícula	Disolución	La distribución del tamaño de partículas puede afectar la disolución del medicamento. A menor tamaño de partícula se incrementa la velocidad de disolución puesto que, aumenta la superficie de contacto entre el principio activo y disolvente. Sin embargo, la disminución del tamaño de partículas podría afectar la fluidez del fármaco. Por lo tanto, el riesgo es considerado alto. ⁽¹⁸⁾
	Valoración	El tamaño de las partículas afecta en la uniformidad de contenido. Por consiguiente, podría impactar en el análisis de valoración ocasionando resultados fuera de especificación. Por tal motivo, el riesgo es considerado medio ⁽¹⁸⁾
	Uniformidad de Contenido	La distribución del tamaño de las partículas tiene un impacto directo sobre la fluidez del fármaco, afectando en la uniformidad de contenido. Por ello, el riesgo es considerado alto. ⁽¹⁹⁾
	Peso	La distribución del tamaño de las partículas tiene un impacto directo sobre la fluidez del fármaco, lo cual podría provocar variación de peso del medicamento fuera del rango establecido. Por lo tanto, el riesgo es medio. ⁽¹⁹⁾
Solubilidad	Disolución	La solubilidad depende de la forma física del sólido. La baja solubilidad afectaría la disolución del medicamento. El principio activo pertenece a la Clase I (alta solubilidad). Sin embargo, la interacción del principio activo con los excipientes puede ocasionar polimorfismo, lo cual afectaría el grado de solubilidad del principio activo y la disolución del medicamento. El riesgo es alto. ^(17, 20)
Impureza de proceso	Disolución	Las impurezas totales se pueden controlar con la especificación (No más de 1.0%). Por tanto, el riesgo es bajo.
	Valoración	
	Uniformidad de Contenido	
	Peso	
	Productos de degradación	

Punto de fusión	Disolución	Es poco probable que el punto de fusión afecte a los atributos críticos de calidad del medicamento. Por lo tanto, el riesgo es bajo.
	Valoración	
	Uniformidad de Contenido	
	Productos de degradación	
	Peso	
Potencia	Valoración	El ajuste de potencia incorrecto afectaría la valoración dando resultados fuera de especificación. Por tanto, el riesgo es alto.

En base a la información obtenida de la evaluación de riesgo del principio activo, se establecieron estrategias para controlar el riesgo alto de los atributos de calidad del principio activo:

- Distribución de tamaño de partícula (riesgo alto): Las medidas de control para dicho atributo puede ser la aplicación del método de granulometría por tamizado del principio activo previo a la realización de ensayos y/o solicitar al proveedor que la especificación del tamaño de partícula se incluya en el Certificado de Análisis.
- Solubilidad (riesgo alto): La estrategia de control para dicho atributo consiste en realizar la prueba de solubilidad con la finalidad de verificar que el principio activo cumple con lo especificado en la farmacopea.
- Potencia (riesgo alto): Como medida de control se realizará y verificará el ajuste de potencia del principio activo, previo a la fabricación del medicamento.

Método de Fabricación de cápsulas

- **Compresión Directa**

Método que consiste en el tamizado y el mezclado de los insumos (principio activo y excipientes). Para emplear dicho método es necesario que los insumos a utilizar posean buenas propiedades de flujo y una adecuada distribución del tamaño de partículas.

- **Granulación Húmeda**

El método consiste en una mezcla de polvos y la incorporación de una solución aglutinante para dar la formación de gránulos. La finalidad del método se basa en la mejora de las propiedades de flujo y lograr una adecuada distribución del tamaño de partículas.

Excipientes empleados en la industria farmacéutica

Los excipientes empleados frecuentemente para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas son:

Tabla N°7. Listado de excipientes empleados en la industria ¹⁸

Excipiente	Función	Estabilidad
Lactosa Monohidrato	Relleno y diluyente para fabricación de tabletas y cápsulas	En condiciones de HR>80%, puede darse crecimiento de moho
Almidón de Maíz	Diluyente, desintegrante, aglutinante	Estable, si es protegido de humedad alta
Polivinilpirrolidona K30	Aglutinante	Estable
Hidroxipropilmetilcelulosa	Aglutinante	Estable
Dióxido de Silicio Coloidal	Deslizante, desintegrante	Higroscópico
Talco	Lubricante y diluyente	Estable
Estearato de Magnesio	Lubricante	Estable
Sodio lauril Sulfato	Humectante	Estable

Evaluación inicial de riesgo de las variables de formulación y proceso sobre los atributos críticos de calidad del producto farmacéutico

Para el desarrollo de dicha etapa, se realizó la evaluación inicial de riesgo de las variables de formulación y proceso para estimar el impacto sobre los atributos críticos de calidad del medicamento. Las variables de formulación y proceso que se consideraron fueron: Método de Fabricación (mezcla directa o granulación húmeda), Tipo de Aglutinante (hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona), Porcentaje de Dióxido de Silicio, Porcentaje de Estearato de Magnesio, Tipo de Diluyente y Porcentaje de Talco (Tabla N°8). En la Tabla N°9, se menciona la justificación de las variables de formulación y proceso con riesgo alto para su posterior evaluación.

Tabla N°8. Evaluación inicial de riesgos de las variables de formulación y proceso

Atributos Críticos de Calidad del producto farmacéutico	Variables de Formulación y Proceso					
	Método de Fabricación	Tipo de Aglutinante	Porcentaje de Dióxido de Silicio	Porcentaje de Estearato de Magnesio	Tipo de diluyente	Porcentaje de Talco
Disolución	ALTO	ALTO	MEDIO	ALTO	BAJO	BAJO
Valoración	MEDIO	MEDIO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Uniformidad de Contenido	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Productos de Degradación	BAJO	BAJO	MEDIO	MEDIO	BAJO	ALTO
Peso	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO

Tabla N°9. Justificación de la evaluación de inicial riesgo de las variables de formulación y proceso

Variables de formulación	Atributos Críticos de Calidad del producto farmacéutico	Justificación
Método de Fabricación	Disolución	Basado en la recopilación de artículos revisados, se evidenció que mediante el proceso de granulación húmeda se mejora la fluidez del producto y la disolución del fármaco lo cual incrementaría su biodisponibilidad. ⁽¹⁰⁾
Tipo de aglutinante	Disolución	Basado en la información de artículos, se evidenció mejora de la fluidez del producto mediante el empleo de aglutinante como HPMC o PVP(K30) para el proceso de granulación húmeda. ⁽¹¹⁾
Porcentaje de Estearato de Magnesio	Disolución	El exceso de lubricante puede retardar la disolución del medicamento. El riesgo es alto. ⁽²¹⁾
Porcentaje de Talco	Productos de Degradación	El talco puede presentar impurezas como tremolita, clorito, calcita, óxido de hierro, cuarzo de carbono y dióxido de manganeso. Por tanto, el riesgo es alto. ⁽²²⁾

6.3.3. Etapa 3: Desarrollar matriz de variables y experimentos

Con base en la información recopilada y el análisis de riesgo, se desarrolló la matriz de variables y niveles donde se evaluaron las siguientes variables: Método de Fabricación, Tipo de Aglutinante, Porcentaje de Talco, Porcentaje de Dióxido de Silicio Coloidal y Porcentaje de Estearato de Magnesio. Tener en consideración que para la variable cualitativa de Método de Fabricación se considera la vía de Mezcla Directa o Granulación Húmeda y para la variable cualitativa de Tipo de Aglutinante se emplea agentes aglutinantes como Polivinilpirrolidona (PVP K30), Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o

Almidón de Maíz. En el caso de las 3 variables restantes (cuantitativas), se considera como el nivel mínimo a (-1) y el nivel máximo a (+1). (Tabla N°10)

Tabla N°10. Matriz de variables y niveles

Matriz de variables y niveles						
Variables		Método de Fabricación	Tipo de Aglutinante	Porcentaje de Talco	Porcentaje Dióxido de Silicio Coloidal	Porcentaje de Estearato de Magnesio
Niveles	-1	Mezcla Directa	HPMC	0%	0%	0.5%
	0		ALMIDÓN		0.5%	1.0%
	1	Granulación Húmeda	PVP	1%	1.0%	2.5 % - 3.0%

Posterior a lo establecido en la matriz de variables y niveles, se realizaron 10 experimentos para evaluar el diseño y desarrollo del producto farmacéutico. En la Tabla N°11, se describe los ensayos realizados y las variables evaluadas en cada uno de ellos. Los seis primeros experimentos se fabricaron mediante la vía de Mezcla Directa y los 4 experimentos restantes por Granulación Húmeda. Los factores de formulación y proceso se consideraron como variables independientes. Mientras que, los atributos críticos del producto farmacéutico como variables dependientes. Para la etapa de elaboración de ensayos, se considerará a la disolución y la interferencia analítica como variables de interés para la evaluación de la metodología analítica.

Tabla N°11. Matriz de experimentos

ENSAYOS		FACTORES DE FORMULACIÓN Y PROCESO (VARIABLES INDEPENDIENTES)												
		Método		Tipo de Aglutinante			Talco		Dióxido de Silicio Coloidal			Estearato de magnesio		
		MD	GH	HPMC	PVP	ALMIDÓN	-1	1	-1	0	1	-1	0	1
1	P2081612	x	-				-	1.00%	0%	-	-	0.50%	-	-
2	P2081652	x	-				-	1.00%	-	-	1.00%	0.50%	-	-
3	P2081672	x	-				-	1.00%	-	-	1.00%	-	1%	-
4	P2081732	x	-				-	1.00%	-	-	1.00%	-	1%	-
5	P2081792	x	-				0%	-	-	-	1.00%	-	-	2.50%
6	P2081832	x	-				0%	-	-	-	1.00%	-	-	3.00%
7	P2091872	-	x	x	-	-	0%	-	-	0.50%	-	0.50%	-	-
8	P2091912	-	x	x	-	-	0%	-	-	0.50%	-	0.50%	-	-
9	P2091932	-	x	-	x	-	0%	-	0%	-	-	0.50%	-	-
10	P2091982	-	x	-	-	x	0%	-	0%	-	-	0.50%	-	-

Determinación del material para el sistema de cierre de envase

Un apartado importante del desarrollo farmacéutico es la elección del material de empaque primario debido a que, podría determinar la estabilidad del producto farmacéutico. Tener en consideración que el empaque primario es el envase que entra en contacto directo con el medicamento durante su vida útil. Por lo tanto, el material de empaque no debe de interactuar física ni químicamente con el producto para garantizar su calidad. La industria farmacéutica presenta una variedad de tipos de materiales de empaque como: plástico, vidrio, entre otros. En el caso del envasado de tabletas, el material empleado para formar el blíster es un plástico, entre los cuales son: PVC, PVDC, ALUPOL, PE, entre otros. ⁽²³⁾

Basado en la tesis titulada “Estudio comparativo de la influencia del material de empaque primario sobre las tabletas recubiertas de lamivudina 150 mg”, se examinaron cuatro tipos de materiales de empaque (PVC/PVDC/Aluminio, PVC/Aluminio, Alu/Alu, Aclar/Aluminio) para comprobar sus efectos en la formulación de lamivudina 150 mg tabletas recubiertas. La conclusión del estudio menciona que, considerando el costo y la calidad, el material de empaque PVC/Aluminio resulta ser el adecuado a emplearse. ⁽²⁴⁾

Por lo tanto, considerando la información obtenida para fines del presente estudio se empleará como material de empaque primario al PVC/Aluminio.

VII. RESULTADOS

ENSAYOS	FACTORES DE FORMULACIÓN Y PROCESO (VARIABLES INDEPENDIENTES)														RESPUESTA (DEPENDIENTE)	
	Método		Tipo de Aglutinante			Talco		Dióxido de Silicio Coloidal			Estearato de magnesio			Disolución	Interferencia	
	MD	GH	HPMC	PVP	ALMIDÓN	-1	1	-1	0	1	-1	0	1	-	-	
1	P2081612	x	-				-	1.00%	0%	-	-	0.50%	-	-	100	Mayor a 2
2	P2081652	x	-				-	1.00%	-	-	1.00%	0.50%	-	-	100	Mayor a 2
3	P2081672	x	-				-	1.00%	-	-	1.00%	-	1%	-	99	Mayor a 2
4	P2081732	x	-				-	1.00%	-	-	1.00%	-	1%	-	99	Mayor a 2
5	P2081792	x	-				0%	-	-	-	1.00%	-	-	2.50%	98	4
6	P2081832	x	-				0%	-	-	-	1.00%	-	-	3.00%	95	5
7	P2091872	-	x	x	-	-	0%	-	-	0.50%	-	0.50%	-	-	98	6.08
8	P2091912	-	x	x	-	-	0%	-	-	0.50%	-	0.50%	-	-	98	6.75
9	P2091932	-	x	-	x	-	0%	-	0%	-	-	0.50%	-	-	101	1.35
10	P2091982	-	x	-	-	x	0%	-	0%	-	-	0.50%	-	-	101	1.86

De los ensayos realizados, se puede evidenciar que los resultados del ensayo 9 y 10 cumplen con los resultados de disolución (No menor de 75% en 45 minutos) e interferencia analítica (No mayor a 2%). Ambos ensayos se fabricaron por el método de Granulación Húmeda empleándose al aglutinante Polivinilpirrolidona K30 (PVP K30) y Almidón de maíz respectivamente. A la mezcla final de los ensayos se le realizaron controles de proceso para determinar sus características reológicas. (Tabla N°12).

Tabla N°12. Controles de proceso de mezcla y encapsulado

FASE	ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	Ensayo 9	Ensayo 10
MEZCLA	Aspecto	Polvo fino de color blanco a blanco cremoso.	CONFORME	CONFORME
	Densidad aparente	Por definir	0.624 g/mL	0.520 g/mL
	Densidad compactada	Por definir	0.713 g/mL	0.654 g/mL
	Humedad	Por definir	0.95%	1.24%
	Índice de Hausner	1.0 - 1.11 (Excelente) 1.12 - 1.18 (Buena) 1.19 - 1.25 (Adecuada) 1.26 - 1.34 (Aceptable) 1.35 - 1.45 (Pobre) 1.46 - 1.59 (Muy Pobre)	1.14	1.25

	Índice de Carr	≤ 10 (excelente) 11 - 15 (Buena) 16 - 20 (Adecuada) 21 - 25 (Aceptable) 26 - 31 (Pobre) 32 - 37 (Muy Pobre)	12.4	20.4
ENCAPSULADO	Aspecto	Cápsula N°0, con tapa y cuerpo de color azul conteniendo polvo de color blanco a blanco cremoso	CONFORME	CONFORME
	# Capsula	N° 0	CONFORME	CONFORME
	Peso	439,4 mg – 510,6 mg	CONFORME	CONFORME
	Desintegración	No más de 10 minutos	03 min 35 s	03 min 48 s

Los resultados obtenidos de la Tabla N°12 demuestran que el ensayo 9 presenta mejor característica reológica en comparación del ensayo 10. Por lo tanto, el ensayo 9 se consideró como fórmula aprobada para la elaboración de los 3 lotes pilotos. En la Tabla N°13 se describe la composición cuali-cuantitativa y función de los excipientes empleados en la formulación aprobada. Asimismo, la Tabla N°14 detalla los equipos y accesorios utilizados durante el proceso de manufactura del producto farmacéutico.

Tabla 13. Composición Cuali-cuantitativa de Fórmula

COMPONENTES	PORCENTAJE	FUNCIÓN
Fluconazol	42.1%	Principio Activo (P.A.)
Lactosa Monohidrato	43.9%	Diluyente
Almidón de Maíz	12.0%	Diluyente / Desintegrante
Sodio Lauril Sulfato	1.0%	Humectante
Polivinilpirrolidona K30	0.5%	Aglutinante
Estearato de Magnesio	0.5%	Lubricante
Alcohol etílico 96°	-	Disolvente

Tabla N°14. Equipos y accesorios utilizados para la elaboración de pilotos

EQUIPO	PROCESO
Granulador High Shear 100 Kg - STE	Granulación Húmeda
Molino Calibrador Cónico N°1 - STE	
Tamiz Cónico 8 mm	
Tanque de Preparación de 25 L - STE	
Estufa Lecho Estático Hogner N°1	Secado
Molino Calibrador Cónico N°2 - STE	Tamizado
Tamiz Cónico 1.7 mm	
Mezclador de Barriles N°1 - STE	Mezcla Final
Molino Calibrador Cónico N°3-STE	
Tamiz Cónico 1.7 mm	
Barril de acero inoxidable de 300 L	
Encapsuladora Bosch	Encapsulado
Balanza Analítica OHAUS	
Blistera Argentecnica MAC S 200 XL	Blisteadado

En la Tabla N°15 se resumen los resultados obtenidos de los análisis fisicoquímicos y los controles de proceso de los 3 pilotos elaborados. Tener en consideración que el tamaño de lote de cada piloto es de 50 000 cápsulas.

Tabla N°15. Matriz de Elaboración de Pilotos

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	PILOTO 1	PILOTO 2	PILOTO 3	
MEZCLA	Aspecto	Polvo fino de color blanco a blanco cremoso.	Conforme	Conforme	Conforme
	Densidad aparente	Por definir	0.718 g/mL	0.679 g/mL	0.734 g/mL
	Densidad compactada	Por definir	0.629 g/mL	0.590 g/mL	0.643 g/mL
	Humedad	Menor a 1.5%	0.97%	0.95%	0.99%
	Índice de Hausner	Referencial	1.14	1.15	1.14
	Índice de Carr	Referencial	12.39	13.10	12.39

ENCAPSULADO	Aspecto	Cápsula N°0, con tapa y cuerpo de color azul conteniendo polvo de color blanco a blanco cremoso.	Conforme	Conforme	Conforme
	# cápsula	N°0	Conforme	Conforme	Conforme
	Peso	439,4 mg – 510,6 mg	477,7 mg	478,5 mg	475,6 mg
	Desintegración	No más de 10 minutos	03 min 40 s	04 min 05 s	03 min 56 s
RESULTADOS FISICOQUÍMICO					
FISICOQUÍMICO	Disolución	No menos de 75% en 45 min en HCl 0.1N usando Aparato 1 (canastillas) 100 rpm.	100%	100%	99%
	Uniformidad de Contenido	Valor de aceptación (AV) ≤ L1%; L1=15,0	3,3%	3,5%	3,4%
	Identificación	A. La mancha principal obtenida con la solución A se corresponde en posición apariencia e intensidad con la obtenida con la solución B. El tiempo de retención del pico principal obtenido en la cromatografía con la solución 1 corresponde al del pico principal obtenido en la cromatografía con la solución 2.	Conforme	Conforme	Conforme
FISICOQUÍMICO	Valoración	190.0 – 210.0 mg/cap. 95% - 105%	200,5mg/cap. 100.3%	204,3mg/cap. 102.2%	205,5mg/cap. 102.8%
	Impureza A	No mayor que 0,4%	0.079%	0.079%	0.077%
	Impureza B	No mayor que 0,3%	0.005%	0.005%	0.005%
	Impureza C	No mayor que 0,2%	0.0003%	0.0003%	0.0003%
	Impurezas totales	Menor que 1,0%	0.165%	0.161%	0.157%

MICROBIOLOGÍA	Recuento Total de Microorganismos Aerobios	No mayor que 1000 ufc/g	Conforme	Conforme	Conforme
	Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras	No mayor que 100 ufc/g	Conforme	Conforme	Conforme

Estrategia de control

La estrategia de control es una visión integrada que se enfoca en la planificación de los controles establecidos con la finalidad de asegurar la calidad del medicamento en función del conocimiento actual del producto y su proceso de manufactura. En la Tabla N°16 se describe la estrategia de control a ejecutar para la etapa de manufactura del producto fluconazol 200 mg cápsula.

Tabla N°16. Estrategia de control

Etapa	Variable	Rango	Valor óptimo	Justificación	Observaciones
Mezcla Inicial	Velocidad del impulsor	60 – 100 rpm	60 rpm	Velocidad del impulsor y tiempo requerido para la mezcla homogénea.	La velocidad del impulsor mayor a 60 rpm ocasiona adherencia de la mezcla a las paredes del bowl. Caso contrario, la velocidad del impulsor a 60 rpm permite el adecuado mezclado.
	Tiempo de mezcla	-	20 minutos		
Preparación de sol. aglutinante	Velocidad de agitación	2 – 4 bar	4 bar	Velocidad de agitación necesario para la disolución del aglutinante (Anexo 1)	Velocidad de agitación a 2 bar, prolonga el tiempo de disolución del aglutinante (presencia de grumos). Por lo tanto, se considera trabajar a 4 bar.
	Tiempo de disolución	-	30 min		
	Observación: verificar disolución total (solución de color amarillo)				
Amasado	Velocidad del impulsor	60 – 100 rpm	80 rpm	Parámetro requerido para garantizar la formación de gránulos (Anexo 2)	Velocidad del impulsor (<80 rpm) no permite la distribución adecuada del sol. aglutinante con la mezcla de polvos. Caso contrario, la velocidad de impulsor a 80 rpm permite

					la distribución adecuada de sol. aglutinante y la formación del granulado.
	Velocidad del picador (chopper)	1400 - 1600 rpm	1500 rpm	Parámetro requerido para garantizar el tamaño de gránulo homogéneo y el amasado adecuado (Ver anexo 2)	Velocidad del chopper a 1500 rpm para cortar los aglomerados formados durante el proceso y garantizar el tamaño de gránulo homogéneo.
	Intensidad del impulsor	13.0 – 13.5 Amp	13.0 – 13.5 Amp		La intensidad del impulsor entre 13.0 - 13.5 Amp determina el punto final del proceso de granulación.
	Tiempo	10 min	10 min		
Secado	Temperatura de secado	65°C	65°C	Temperatura y tiempo de secado requerido para obtener el valor óptimo de humedad del producto.	Temperatura seteada por el equipo para el secado del producto.
	Tiempo de secado	-	45 min		
Determinar la humedad del granulado (Valor óptimo: 1.0% - 1.5%)					
Mezcla Final	Velocidad de mezclado	11 rpm	11 rpm	Velocidad seteada por el equipo y tiempo de mezcla al incorporar el almidón.	Al incorporar el almidón, el tiempo de mezclado es de 10 minutos para alcanzar la homogeneidad de polvos.
	Tiempo de mezclado	10 min	10 min		
	Velocidad de mezclado	11 rpm	11 rpm	Velocidad seteada por el equipo y tiempo de mezcla al incorporar el estearato.	Al incorporar el estearato de magnesio, el tiempo de mezclado es de 5 minutos para alcanzar la mezcla homogénea de polvos.
	Tiempo de mezclado	5 min	5 min		
Encapsulado	Velocidad de encapsulado	55 golpes/min	55 golpes/min	Velocidad de encapsulado requerido para mantener el peso de las cápsulas del producto farmacéutico dentro de las especificaciones de calidad.	Velocidad de encapsulado seteado por el equipo.
	Número de dosificadores	12 unidades	12 unidades		
	Peso promedio cap. vacías	98 mg	98 mg		Peso de cápsulas vacías y con contenido establecido para Fluconazol 200 mg cápsula.
	Peso promedio del contenido de cápsulas	475 mg/cap.	475 mg/cap.		
	Peso límite sup. aceptable (+5%)	499 mg/cap.	499 mg/cap.		
	Peso límite inf. aceptable (-5%)	451 mg/cap.	451 mg/cap.		

Blisteado	Temperatura de formado	120 – 150°C	140°C	Temperatura de formado requerido para el adecuado sistema de cierre de envase del medicamento. (Anexo 3)	Temperatura de formado (<140°C) no permite la adecuada formación del alveolo y temperatura de formado (150°C) perfora la formación del alveolo. Por lo tanto, el valor óptimo es 140°C.
	Temperatura de sellado	150 – 180°C	160°C	Temperatura de sellado requerido para el adecuado sistema de cierre de envase del medicamento. (Anexo 3)	Temperatura de sellado (150°C) no permite el adecuado sellado del blíster, afectando la calidad de medicamento. Temperatura de sellado (>160°C) deforma el material de empaque. Por lo tanto, el valor óptimo es 160°C para asegurar la calidad del producto.
CONTROL DE PROCESOS					
Mezcla	Aspecto		Polvo fino de color blanco a blanco cremoso.		
	Densidad aparente		No menos de 0.680 g/mL		
	Densidad compactada		No menos de 0.590 g/mL		
	Humedad		Menor a 1.5%		
Encapsulado	Aspecto		Cápsula N°0, con tapa y cuerpo de color azul conteniendo polvo de color blanco a blanco cremoso.		
	# cápsula		N°0		
	Peso (+/-3%)		460.8 mg – 489,3 mg		
	Desintegración		No más de 10 minutos		

VIII. DISCUSIÓN

La industria farmacéutica nacional requiere del cumplimiento de los estándares de calidad para la elaboración de productos farmacéuticos. Sin embargo, se evidencian problemas respecto a la calidad y relacionado con el diseño del producto. ^(2,3) Por ello, la industria farmacéutica requiere de estrategias que permitan asegurar la calidad del producto farmacéutico durante el ciclo de vida útil.

La presente investigación sigue los lineamientos establecidos en la ICH Q8(R2) con fines de evaluar el diseño y desarrollo de una formulación de fluconazol 200 mg cápsula.

En la Tabla N°1 referido al perfil de calidad del producto objetivo, se describe las características de calidad del producto farmacéutico necesarias para garantizar su eficacia y seguridad. En el caso de la Tabla N°2, se detalla los atributos críticos de calidad que pueden impactar sobre la calidad del producto farmacéutico. Los criterios aplicados para el desarrollo de ambas tablas son similares a lo contrastado con el artículo titulado “Aplicación de la calidad basada en el diseño en la reformulación de tabletas masticables”.⁽⁹⁾

En comparación con otros estudios realizados, la Tabla N°3 del presente estudio detalla la información obtenida sobre la caracterización del principio activo. Siendo un paso importante para el desarrollo del medicamento, ya que permite la identificación de los atributos de calidad del principio activo y su evaluación del impacto sobre los atributos críticos de calidad del producto objetivo basándose en el análisis de riesgo y estableciendo la estrategia de control para reducir el riesgo.

Para determinar las variables de formulación y proceso, la investigación se basó en la búsqueda bibliográfica referida al método de fabricación y la selección de excipientes que frecuentemente se emplea en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas. Los artículos seleccionados enuncian que empleando método de fabricación por vía granulación húmeda se mejora las características reológicas del producto farmacéutico, se incrementa el perfil de disolución y la biodisponibilidad del fármaco.^(10,11) Posterior a ello, se realizó el análisis de riesgo de las variables mencionadas con el objetivo de

determinar el impacto sobre los atributos críticos de calidad del producto farmacéutico. Basado en la información de la evaluación de riesgo, se estableció la matriz de niveles y variables (Tabla N°10), donde se determinó las variables cualitativas (método de fabricación y tipo de aglutinante) y variables cuantitativas (porcentaje de talco, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio).

Previo a la elaboración de los ensayos, se estableció la matriz de experimentos donde se detallan los 10 ensayos establecidos (6 ensayos por mezcla directa y 4 por granulación húmeda). Respecto a los resultados, el ensayo 9 y ensayo 10 cumplen con las especificaciones referidas a la prueba de disolución e interferencia analítica. Sin embargo, el ensayo 9 es la fórmula seleccionada debido a que, presenta mejor característica reológica respecto al ensayo 10. (Tabla N°12).

En la Tabla N°14 se detalla la información de los pilotos elaborados y los resultados obtenidos, donde se evidencian el cumplimiento de los controles de proceso y las especificaciones de control de calidad del producto terminado.

La implementación de los lineamientos de la ICH Q8 (R2) para el diseño y desarrollo del fluconazol 200 mg cápsula ha permitido la obtención de una fórmula robusta y reproducible basado en el conocimiento del producto, la experiencia del investigador y el análisis de riesgo para determinar los factores que podrían afectar la calidad del producto. Asimismo, la aplicabilidad de este método permitió la reducción de tiempo para la determinación del proceso de fabricación y la selección de excipientes en la formulación.

Comparando los resultados obtenidos en el presente estudio con artículos que evalúan la implementación de la ICH Q8 (R2) en la industria farmacéutica, se

observó que la implementación de este enfoque para el diseño y desarrollo de medicamentos resultaría beneficiosa debido a que, permite la fundamentación del estudio en base del enfoque científico y el análisis de riesgo, optimización de fórmulas, reducción de costos y tiempo. ^(7,8,9)

La Tabla N°16 describe la estrategia de control planteada para la etapa de manufactura a fin de garantizar a calidad, seguridad y eficacia del medicamento basado desde el conocimiento científico del medicamento y la experiencia del investigador.

Respecto a la legislación nacional, el decreto supremo N°021-2018-SA no contiene directrices referidas a la etapa de desarrollo del producto farmacéutico. ⁽⁶⁾ Por tal motivo, se propone la implementación de la ICH Q8 (R2) para el diseño y desarrollo de medicamentos en el marco normativo como una medida para asegurar la calidad del medicamento desde el diseño y evitar los problemas de manufactura y/o reprocesos en la transferencia de tecnología de lote piloto a lote industrial de los productos farmacéuticos.

IX. CONCLUSIONES

- La implementación de los lineamientos de la ICH Q8 (R2) ha permitido establecer el perfil de calidad del producto objetivo y los atributos críticos de calidad.
- Los lineamientos de la guía ICH Q8(R2) ha permitido identificar los atributos de calidad del principio activo y los parámetros críticos de proceso.
- Los resultados obtenidos de los pilotos demuestran que el producto fluconazol 200 mg cápsula cumple con las especificaciones de calidad de acuerdo con la farmacopea.
- La estrategia de control establecida para el proceso de manufactura del producto fluconazol 200 mg cápsula permite asegurar la calidad del producto durante su ciclo de vida a escala industrial.
- La aplicación de ICH Q8 (R2) ha permitido obtención de una fórmula cuali-cuantitativa robusta y reproducible para la fabricación del fluconazol 200 mg cápsula.

X. RECOMENDACIONES

- Evaluar la implementación los lineamientos de la ICH Q8 (R2) en el marco normativo para el diseño y desarrollo de medicamento.
- Considerar la estrategia propuesta para la óptima recolección de datos del principio activo y/o excipientes a fin realizar la evaluación de riesgo y complementar la información en el desarrollo del estudio.
- Considerar las condiciones empleadas del estudio a fin de realizar una adecuada transferencia de tecnología de lote piloto a nivel industrial.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres K, Solís L, Ruiz T, Martines F. Calidad y su evolución: una revisión. Dimensión empresarial. 2012; 10(2). Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4400435>
2. García O, Vallejo B, Mora C. La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Estudios Gerenciales. 2015; 33(134): 68-72. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123592314001867>
3. Yu L, Amidon G, Khan M, Hoag S, Polli J, Raju G, Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design. The APPS Journal. 2014; 16(4): 771-775. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070262/>
4. Cortázar N, Torres A. Revisión de literatura sobre la gestión de calidad en la industria farmacéutica. Fundación Universidad de América. 2021. Disponible en:
<https://repository.uamerica.edu.co/bitstream/20.500.11839/8713/1/511764-2021-2-GC.pdf>
5. Zhang L, Mao S. Application of quality by design in the current drug development. Asian journal of Pharmaceutical Sciences. 2017; 12(1): 1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104308/>
6. MINSA. Modifica el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. 2018. Disponible en:

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/DS-021-2018.pdf>

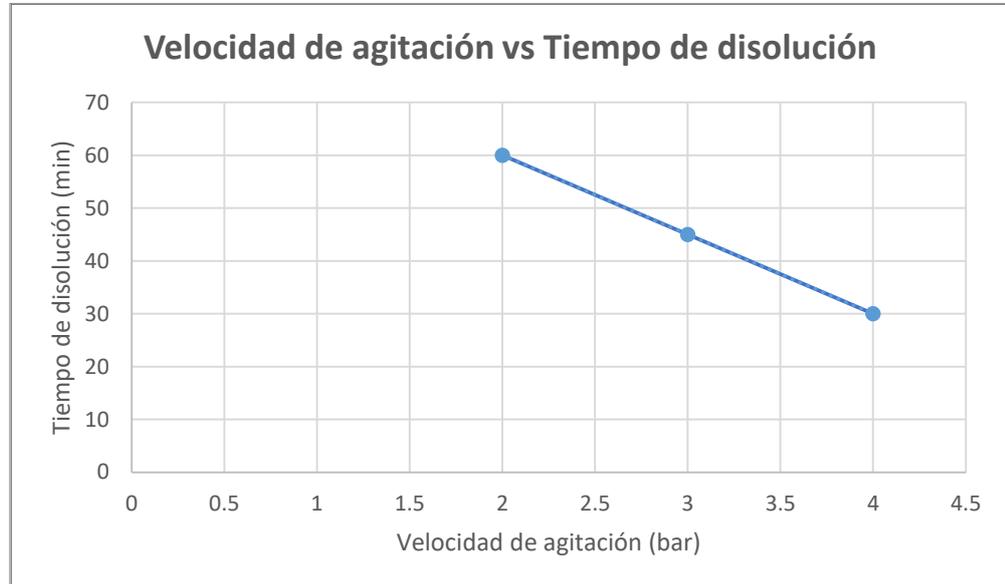
7. Montenegro M. Aplicación del enfoque de calidad por diseño (QbD) en el desarrollo galénico de comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto. Universidad de Chile. 2020. Disponible en:
<https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/178049>
8. Galí, A, García E, Ascaso M, Pérez P, Ticó R, Miñarro et al. Improving tablet coating robustness by selecting critical process parameters from retrospective data. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2016; 21(6): 688-697. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26017851/>
9. Rocha H, Cuadro J, Mora C. Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.* 2013; 42(2): 190-200. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v42n2/v42n2a03.pdf>
10. Consiglieri O, Mourao S, Sampaio M, Granizo et al. Improvement of fluconazole flowability and its effect on dissolution from tablets and capsules. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; 46(1): 115-120. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502010000100013>
11. Consiglieri V, Rivas P, López P, Sampaio M, Spricigo R, Ferraz H. Desarrollo de Granulados de Fluconazol obtenidos en Lecho Fluido para producción de Capsulas y Tabletas. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2007; 26(1): 20-25. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/7434>
12. Montpart E, Martin M. Las Conferencias Internacionales de Armonización y el Common Technical Document (CTD). *Offarm*. 2003; 22(8). Disponible

- en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-conferencias-internacionales-armonizacion-el-13051505>
13. Puñal D. Aplicación del sistema experto SeDeM a la optimización de la fabricación de medicamentos según ICH Q8, Q9 y Q10. Universidad de Barcelona. 2014. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/59445>
 14. EMA. ICH Guideline Q8 (R2) on Pharmaceutical Development. European Medicines Agency. 2018. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>
 15. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP 43-NF 38. United States Pharmacopeial Convention Inc. 2020.
 16. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3365, Fluconazole. 2022. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluconazole>.
 17. Del Carpio C, Gutiérrez G, Duran P. Perfiles de disolución de cinco medicamentos de fluconazol 150 mg cápsulas. Revista Ciencia Latina. 2021. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/953>
 18. Villafuerte L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2011; 42(1): 18-20. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57918590003>
 19. Velázquez Y, Nava A. Factores que afectan la absorción de los medicamentos en niños. Revista Mexicana de Pediatría. 2005; 72(3): 148-150. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2005/sp053j.pdf>

20. Martín A, Molina E. Polimorfismo farmacéutico. *Offarm*. 2006; 25(8). 94 - 100. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-polimorfismo-farmacautico-13094132>
21. Ariyasu A, Hattori Y, Otsuka M. Delay effect of magnesium stearate on tablet dissolution in acidic medium. *International journal of pharmaceutics*. 2016; 511(2): 757-758. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517316306640?via%3Dihub>
22. Jadhav N, Paradkar A, Salunkhe H, Karade S, Mane G. Talc: A versatile pharmaceutical excipient. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013; 2: 4649-4650. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/311562540_TALC_A_VERSATILE_PHARMACEUTICAL_EXCIPIENT
23. Das P, Saha P, Das R. Pharmaceutical packaging technology: a brief outline. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology*. 2018; 10(1): 23-24. Disponible en: <https://www.proquest.com/openview/a307b2efd921389fc131a1aeb4844c4b/1.pdf?pq-origsite=gscholar&cbl=1096444>
24. Espinoza N. Estudio comparativo de la influencia del material de empaque primario sobre las tabletas recubiertas de lamivudina 150 mg. UNMSM. 2005. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/2605>

XII. ANEXOS

Anexo 1. Velocidad de agitación



El gráfico refleja la influencia de la velocidad de agitación en el tiempo de disolución del aglutinante en el solvente. Para determinar velocidad de agitación, se consideró la siguiente escala cualitativa:

Escala	Velocidad de agitación	Tiempo de disolución	Observación
1	2 bar	60 min	Solución de color amarillo de aspecto opaco con presencia de grumos.
2	3 bar	45 min	
3	4 bar	30 min	Disolución total, sin grumos

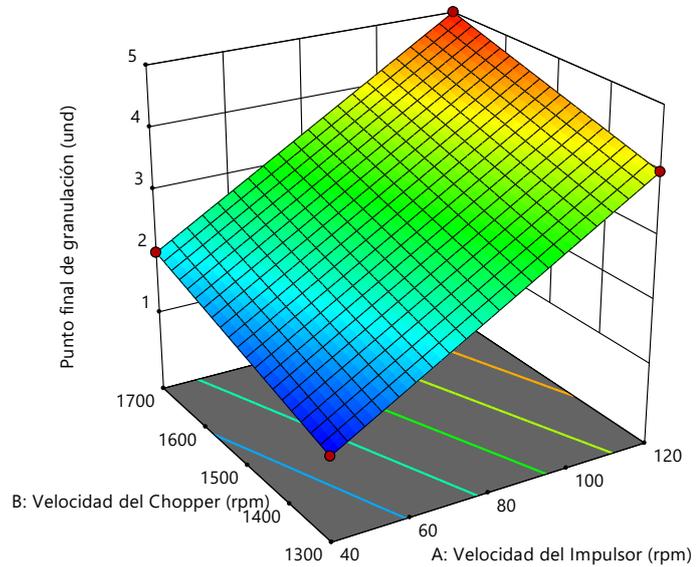
Considerando el tiempo de disolución del aglutinante y el tiempo de uso de equipo. El valor óptimo a considerar para la velocidad de agitación es de 4 bar.

Anexo 2. Punto Final de Granulación (Amasado)

Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual

Punto final de granulación (und)
1  5

X1 = A: Velocidad del Impulsor
X2 = B: Velocidad del Chopper



Para determinar el punto final de amasado, se consideró la siguiente escala cualitativa:

Escala	Descripción
1	Granulado escasamente humectado
2	Granulado humectado parcialmente
3	Punto óptimo
4	Ligero sobre amasado
5	Sobre amasado

El gráfico refleja la influencia de la velocidad del impulsor y la velocidad del picador en el punto final de granulación:

Región sombreada	Descripción
Verde	Granulación aceptable (escala: 2 - 4)
Rojo	Sobre amasado (escala: 5)
Azul	Granulado escasamente humectado (escala: 1)

Por lo tanto, los rangos establecidos para los parámetros evaluados son:

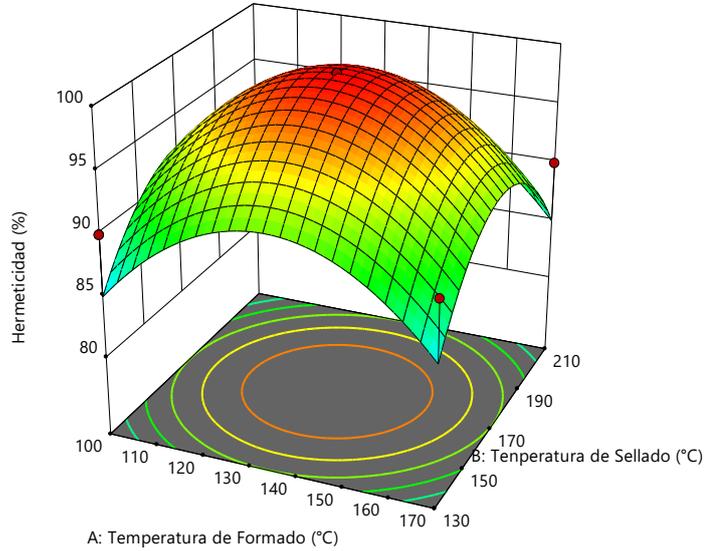
- Velocidad del impulsor: 60 – 100 rpm. (Valor óptimo: 80 rpm)
- Velocidad del picador: 1400 – 1600 rpm. (Valor óptimo: 1500 rpm)

Anexo 3. Prueba de Hermeticidad

Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual

Hermeticidad (%)
● Design points above predicted value
80 100

X1 = A: Temperatura de Formado
X2 = B: Temperatura de Sellado



Con el fin de determinar las temperaturas óptimas de formado y sellado. El siguiente gráfico muestra la relación de ambos factores frente a la hermeticidad del blíster.

Región sombreada	Hermeticidad
Roja	100 %
Amarillo	90 %
Verde	80 %

Dado que el requisito para la prueba de hermeticidad es 100%, los rangos de temperatura seleccionados fueron:

- Temperatura de formado: 120°C – 150°C (Valor óptimo: 140°C)
- Temperatura de sellado: 150°C – 180°C (Valor óptimo: 160°C)