

REGULACIÓ I FABRICACIÓ D'UN FÀRMAC GENÈRIC

Treball Fi de Màster en Tècniques Cromatogràfiques Aplicades

Mariona Roigé Galceran

Tutora: Eva Pocerull



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI

Tarragona

2021

INDEX

1. Objectiu	1
PART I. INTRODUCCIÓ	2
2. La indústria farmacèutica	3
3. Els medicaments	3
3.1. Passos a seguir per a comercialitzar un nou medicament genèric	4
4. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris	5
4.1. Control de qualitat i inspeccions	6
4.2. L'AEMPS en àmbit internacional.....	7
5. Normes de Correcta Fabricació	7
6. <i>International Conference on Harmonisation</i>	9
PART II. PART EXPERIMENTAL	10
1. Estudi del producte de referència	11
1.1. Producte de referència A	11
2. Desenvolupament inicial dels mètodes analítics	12
2.1. Producte de referència A	13
3. Formulació i fabricació de lots pilot	14
3.1. Producte B 100 mg/ml, solució injectable.....	15
4. Validació del mètode analític	20
4.1. Producte E 100 mg/ml, solució injectable.....	20
4.2. Resultats obtinguts	21
4.2.1. Idoneïtat del sistema.....	21
4.2.2. Selectivitat.....	22
4.2.3. Linealitat i interval	23
4.2.4. Precisió.....	26
i. Repetibilitat del sistema instrumental	26
ii. Repetibilitat del mètode	26
iii. Precisió intermitja	27
4.2.5. Exactitud	27
4.2.6. Robustesa	28
4.3. Conclusions	30
5. Estudi de l'estabilitat en condicions variables de temperatura, llum i humitat	31
5.1. Producte F 85 mg/ml, solució injectable	31
5.1.1. Disseny de l'estudi	31
i. Condicions d'emmagatzematge i freqüència	31
ii. Lots subjectes a l'estudi d'estabilitat.....	32

iii.	Propietats a determinar	32
5.1.2.	Especificacions del producte	33
5.1.3.	Resultats	33
5.1.4.	Conclusions	34
6.	Conclusions finals	34
7.	Bibliografia	35
ANNEX I.	37

1. Objectiu

L'objectiu d'aquest treball és fer un seguiment de totes les etapes a dur a terme a l'hora de la comercialització de nous productes genèrics, per part de la indústria farmacèutica, per un llançament amb èxit en el mercat, a nivell de qualitat, seguretat i eficàcia.

Per fer-ho, se centrarà en la regulació i fabricació de nous productes en aquesta indústria. Per poder il·lustrar les peculiaritats de la comercialització de fàrmacs, es farà un estudi mostrant les fases del desenvolupament real.

PART I. INTRODUCCIÓ

2. La indústria farmacèutica

La indústria farmacèutica és un sector dedicat a la fabricació, preparació i comercialització de productes químics medicinals pel tractament i la prevenció de malalties. Les companyies farmacèutiques duen a terme moltes tasques per assegurar la innovació dels tractaments i el més important del procés d'investigació d'un nou medicament és que aquest arribi a comercialitzar-se al públic.

La producció de nous fàrmacs en el sector comporta una sèrie de fases i autoritzacions característiques i pròpies que ens permetran l'estudi del procés, ja que per tal que la comercialització sigui efectiva, els medicaments han de seguir un estricte procés de recerca i, posteriorment, han de ser aprovats.

El desenvolupament de nous productes i la innovació d'aquests, es considera una activitat imprescindible perquè les empreses puguin sobreviure i avançar en un entorn de canvis constants. La indústria farmacèutica no és aliena a aquesta necessitat, amb la recerca constant per adaptar-se a l'alta rivalitat dels mercats en els quals opera, ja que es troba al capdavant dels sectors que acumulen el major percentatge de despesa empresarial en I+D al món.

Aquest treball de final de màster s'ha dut a terme a l'empresa S.P. Veterinaria, un laboratori que es dedica a la fabricació i comercialització de **productes farmacèutics genèrics** d'ús veterinari i ramader. Està autoritzada per la AEMPS (Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris) i disposa del certificat de GMP (*good manufacturing practices*).

3. Els medicaments

Els medicaments es descriuen com substàncies amb propietats per prevenir, diagnosticar, tractar, alleujar o curar tot tipus de malalties. Aquest efecte prové dels principis actius que contenen, ja que són molècules actives. Sovint, van acompanyades de substàncies inactives, els excipients, que no tenen efecte terapèutic. Poden ser estabilitzants del medicament, facilitar l'alliberament de les substàncies actives, aromes, etc.

Si es parla en termes generals, es podria dir que hi ha dos tipus de medicaments: els originals i els genèrics.

Un medicament original és un producte farmacèutic que conté una nova molècula per una finalitat determinada, és un principi actiu innovador desenvolupat per tractar alguna malaltia.

El desenvolupament d'aquest medicament comença amb la síntesi química del producte i inclou una estricta fase d'investigació, preclínica i clínica, altament complexes. El temps que acostuma a necessitar un nou medicament per estar disponible pels pacients és de, com a mínim, 10 anys, des que s'inicia la fase d'investigació. Aquest procés d'investigació és costós i arriscat, per aquest motiu, quan les empreses aconsegueixen tenir aprovat un nou fàrmac, hi ha implicada una patent per aquest medicament, per cobrir totes les despeses del procés, que acostuma a estar vigent durant 20 anys.

Un medicament genèric és tot aquell que compleix els requisits següents:

1. Té la mateixa composició qualitativa i quantitativa en principis actius que el medicament original que s'utilitza com a referència. Els diferents derivats d'un principi actiu determinat es consideren el mateix principi actiu, llevat que tinguin propietats significativament diferents amb relació a la seva seguretat i/o eficàcia.
2. Té la mateixa forma farmacèutica (càpsules, comprimits, xarops...) que el medicament original i la mateixa via d'administració.
3. És bioequivalent respecte al medicament de referència. Això vol dir que, mitjançant un anàlisi de biodisponibilitat, s'ha demostrat que el genèric s'absorbeix a una velocitat i en una quantitat similar al medicament original, de manera que es pot assumir que tots dos medicaments presenten la mateixa eficàcia i seguretat.

No obstant aquests tres punts, no vol dir que els medicaments genèrics i els originals siguin idèntics. A nivell general, les principals característiques que poden variar entre els dos medicaments són les següents:

1. **El nom.** El medicament genèric adopta el nom del principi actiu que conté seguit del nom del laboratori fabricant, i sempre inclou les sigles EFG (Equivalent Farmacèutic Genèric).
2. **Els excipients.** Els components del medicament diferents al principi actiu, com ara els aglutinants, conservants, colorants o aromes, podrien variar entre el medicament original i el genèric.
3. **L'aparença:** no necessàriament ha de ser la mateixa que en el medicament original.

Per descomptat, cap d'aquests aspectes influeix en la qualitat, eficàcia o seguretat del medicament.

Per altra banda, els medicaments genèrics ofereixen una sèrie d'avantatges respecte als originals de marca:

1. Milloren l'accés al tractament.
2. Suposen un estalvi. Un medicament genèric comporta una reducció de preus d'entre el 40% i el 60% respecte a l'import del medicament original.
3. Contribueixen a la sostenibilitat del Sistema Nacional de Salut. La reducció en el preu final del medicament també contribueix a reduir la despesa farmacèutica sense afectar el benefici rebut pel pacient. D'aquesta manera, es poden destinar més recursos a altres àmbits de la salut.

En resum, els medicaments genèrics tenen la mateixa eficàcia i seguretat que els originals, i **estan sotmesos als mateixos requeriments que qualsevol altre medicament**, incloent el compliment de les normes de correcta fabricació i l'autorització i inspecció periòdica dels fabricants per part de les autoritats sanitàries.

3.1. Passos a seguir per a comercialitzar un nou medicament genèric

Per poder comercialitzar un medicament genèric, la patent del medicament original (i la seva extensió, si n'hi ha), així com el període d'exclusivitat de comercialització, han d'haver expirat. A més, s'ha d'estar autoritzat per les autoritats competents, que posteriorment es comentaran, per això, els laboratoris fabricants han de seguir els següents passos generals per poder posar un nou medicament genèric en el mercat:

1. Estudi de les patents que protegeixen el medicament de referència per a respectar la propietat industrial durant la comercialització del medicament genèric.
2. Estudi i selecció de subministrador del principi actiu. Aquesta fase comprèn una auditoria al fabricant del principi actiu i dels productes intermedis emprats per fabricar el mateix, per tal de garantir el compliment de les normes de correcta fabricació i l'anàlisi de les propietats químico-farmacèutiques del principi actiu triat.
3. Formulació i fabricació de lots pilot. En aquesta etapa es realitzen diverses proves per desenvolupar el procés de fabricació del nou medicament i obtenir la seva formulació. Posteriorment, es realitza la validació del procés de fabricació desenvolupat.
4. Desenvolupament i validació de les tècniques analítiques per valorar el producte acabat.
5. Estudi de l'estabilitat de les matèries primeres i del producte acabat en condicions variables de temperatura, llum i humitat.
6. Posada a punt i validació dels mètodes analítics a emprar en l'assaig de bioequivalència.
7. Assaig clínic de bioequivalència respecte al medicament de referència en voluntaris sans.

No obstant, els punts 6 i 7 no sempre es duen a terme, ja que no sempre és necessari realitzar estudis de bioequivalència.

Un cop superades amb èxit les etapes anteriors, se sol·licita l'autorització del medicament a l'**AEMPS**, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, presentant un dossier de registre que inclou les dades administratives del medicament, la fitxa tècnica, l'etiquetatge i el prospecte proposats, els informes d'expert i la informació que avala la qualitat del medicament (desenvolupament farmacèutic, procés de fabricació, estabilitat...). Aquest dossier és avaluat minuciosament. Un cop obtinguda l'autorització per a la comercialització del medicament, l'AEMPS manté una avaluació continuada, a l'igual que amb la resta de medicaments comercialitzats ^{[1][2]}.

4. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), com a agència estatal adscrita al Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat és l'organisme que garanteix als ciutadans i als professionals sanitaris la qualitat, seguretat, eficàcia i correcta informació dels medicaments i productes sanitaris que es comercialitzen a Espanya. Des de l'inici de les seves activitats el 1999, l'AEMPS desenvolupa un ampli ventall d'activitats responnent a la demanda dels ciutadans sobre la garantia dels medicaments i productes sanitaris. Aquest alt grau d'exigència, al costat de noves necessitats com ara assegurar l'accés a aquests, agilitat per disposar de nous tractaments i l'ús racional de medicaments, són alguns dels reptes que l'AEMPS, en nom de l'Administració General de l'Estat, afronta.

L'AEMPS protegeix la salut pública a través de l'autorització prèvia, el registre i control de la fabricació i comercialització dels medicaments d'ús humà, els medicaments

veterinaris, els productes sanitaris, els cosmètics i productes de cura personal i el suport a la investigació clínica.

La seva missió és garantir a la societat, des de la perspectiva de servei públic, la qualitat, seguretat, eficàcia i correcta informació dels medicaments i productes sanitaris, en el més ampli sentit, des de la seva investigació fins a la seva utilització, en interès de la protecció i promoció de la salut de les persones i dels animals.

Com s'avaluen i autoritzen els medicaments?

Els medicaments estan regulats al llarg de tot el seu cicle de vida. Tots els medicaments utilitzats a Espanya, han de comptar amb una autorització de comercialització que concedeix l'AEMPS un cop ha avaluat favorablement la seva qualitat, seguretat i eficàcia, i qualsevol variació que es produeixi ha de ser igualment autoritzada o notificada a l'AEMPS. Aquestes avaluacions permeten assegurar que es manté una relació positiva entre el benefici i el risc de el medicament al llarg de tot el seu cicle de vida al mercat.^[3]

4.1. Control de qualitat i inspeccions

El medicament està sotmès a estrictes garanties de qualitat des que s'inicia la seva fabricació fins que es dispensa. Per garantir el seguiment d'aquests aspectes de qualitat, l'AEMPS realitza inspeccions als fabricants tant dels principis actius com dels medicaments. A més, intervé de forma immediata davant qualsevol problema de qualitat que es detecti, arribant a ordenar la retirada del medicament de mercat quan hi ha un risc per a la salut. Aquests controls exhaustius del producte estan dirigits a protegir la salut del ciutadà.

Dins el sector farmacèutic i veterinari, **les bones pràctiques de fabricació (GxP)** són fonamentals per aconseguir que els medicaments compleixin amb els estàndards de qualitat imprescindibles i puguin ser utilitzats de manera segura.

En la indústria de fabricació de medicaments, la GMP és la norma més coneguda i la més utilitzada en els laboratoris farmacèutics, està inclosa dins de les bones pràctiques de fabricació (GxP), que és un acrònim que es refereix a:

- 1- Normes de correcta fabricació (*good manufacturing practices, GMP*):** Les normes de correcta fabricació es defineixen com la part de la garantia de qualitat que assegura que els medicaments són fabricats i controlats d'acord amb els requisits de qualitat apropiats per a l'ús a què estan destinats.

L'AEMPS i les comunitats autònomes amb competència en aquesta matèria, verifiquen que es compleixen els paràmetres de qualitat recollits a la Guia de Normes de Correcta Fabricació de medicaments d'ús humà i veterinari i en les seves autoritzacions de comercialització en els processos de fabricació a través de les inspeccions als fabricants de medicaments o principis actius ubicats a Espanya.

- 2- Bones pràctiques de distribució (*good distribution practices, GDP*):** Les Bones Pràctiques de Distribució són les directrius que asseguren que la distribució de medicaments es realitza adequadament per protegir la seva qualitat i la seva integritat, des de la seva fabricació o importació fins a la seva dispensació, garantint en tot moment les condicions òptimes de conservació, transport i subministrament.

- 3- Bones pràctiques de laboratori (*good laboratory practices, GLP*):** Les Bones Pràctiques de Laboratori es refereixen al sistema de qualitat i les condicions que s'apliquen als assajos no clínics de seguretat, per assegurar la qualitat i fiabilitat de les dades generades en els mateixos. Aquests estudis no clínics formen part de la informació que s'avalua abans d'autoritzar els medicaments, per conèixer la seguretat dels productes continguts en els medicaments d'ús humà i veterinari sobre la salut humana i el medi ambient. El compliment de les Bones Pràctiques de Laboratori es verifica a través d'inspeccions dels estudis no clínics de seguretat realitzats en diferents laboratoris.

Inspeccions de normes de bona pràctica clínica i farmacovigilància. Mitjançant aquestes inspeccions es verifica que els assajos clínics es realitzen d'acord amb la normativa vigent i seguint les normes de Bona Pràctica Clínica. D'aquesta manera es garanteix la seguretat i el benestar dels subjectes participants en els assajos i la fiabilitat dels resultats.

Programes de control de qualitat dels medicaments en el mercat: Anualment l'AEMPS, desenvolupa un programa de control de qualitat dels medicaments en el mercat per controlar que la seva qualitat es manté en la cadena de distribució i dispensació. La inclusió de medicaments en aquest programa es realitza en base a criteris de risc. En base als resultats de les anàlisis poden adoptar diverses mesures, que poden incloure, entre d'altres, la retirada de medicaments de mercat si es detecten incompliment dels requisits de qualitat autoritzats.^{[4][3]}

4.2. L'AEMPS en àmbit internacional

L'Agència Europea de Medicaments és un organisme Europeu en què s'integren totes les agències nacionals per posar en comú decisions i autoritzacions vàlides per a tota la Unió Europea. D'altra banda, l'AEMPS també participa activament en les reunions tècniques i especialitzades de el Consell d'Europa, en particular les relacionades amb la **Farmacopea Europea**.

La Farmacopea Europea estableix en els seus textos i monografies uns estàndards comuns que proporcionen base legal i científica per al control de qualitat dels medicaments. Són textos necessaris per a les autoritats reguladores, els responsables de control de qualitat de medicaments i els seus constituents i els fabricants de matèries primeres i medicaments. Constitueix un element bàsic en l'harmonització europea en matèria de fabricació i control de qualitat, seguint l'objectiu d'establir criteris comuns a tots els estats membres de la UE en qualsevol de les activitats pròpies de les garanties relacionades amb el medicament.

5. Normes de Correcta Fabricació

Com s'ha introduït anteriorment, les normes de correcta fabricació (NCF o GMP) són les directrius fonamentals per definir els estàndards de qualitat en la fabricació de medicaments, així com per assegurar que la seva producció i control es realitza amb les garanties adequades al seu ús previst i segons els requisits de l'autorització de comercialització del medicament.^[5]

Així mateix, el disposar d'un sistema d'autoritzacions de fabricació garanteix que tots els medicaments que hi ha al mercat europeu han estat fabricats únicament per fabricants autoritzats, les activitats són inspeccionades regularment per les autoritats competents.

L'article 64 de l'esmentada llei (29/2006) estableix que els laboratoris farmacèutics **han de complir** les Normes de Correcta Fabricació de medicaments d'acord amb les directrius establertes en el marc europeu i que els fabricants de substàncies actives utilitzades en la fabricació de medicaments han de complir les Normes de Correcta Fabricació de substàncies actives.^[6]

La guia de GMP s'estructura en dues parts de requisits bàsics i en annexos específics. La part I abasta els principis per a la fabricació de medicaments i la part II els aplicables a les substàncies actives emprades com a materials de partida. Cada un dels termes que s'apliquen a la guia tenen la finalitat de ser consistents amb la terminologia de les ICH, que s'explicarà en el següent punt.

Els capítols de la part I sobre "requisits bàsics" estan encapçalats pels següents principis que es definiran breument:

- **Sistema de qualitat farmacèutic:** S'ha de fabricar medicaments garantint que són adequats per a l'ús al què estan destinats, que compleixen amb els requisits de l'autorització de comercialització o autorització i que no suposen cap risc per als pacients a causa d'una inadequada seguretat, qualitat o eficàcia^[7].
- **Personal:** Hi ha d'haver personal qualificat per dur a terme totes les tasques, entendre les seves responsabilitats i rebre informació inicial i contínua^[8].
- **Locals i equips:** Han d'adequar-se a les operacions a realitzar. La seva disposició i disseny ha de tenir per objectiu evitar qualsevol efecte advers sobre la qualitat dels productes^[9].
- **Documentació:** Una bona documentació constitueix una part fonamental de sistema de Garantia de Qualitat i és clau per treballar complint els requeriments de les GMP, s'han de definir completament dins el Sistema de Gestió de Qualitat del fabricant^[10].
- **Producció:** Les operacions de producció han de seguir procediments clarament definits; han de complir amb els principis de les normes de correcta fabricació per tal d'obtenir productes de la qualitat requerida i ser conformes a les autoritzacions de fabricació i comercialització pertinents^[11].
- **Control de qualitat:** Afecta el mostreig, especificacions i assaigs així com a la organització, documentació i procediments d'alliberament que garanteixin la realització dels assajos pertinents i necessaris^[12].
- **Activitats subcontractades:** Qualsevol activitat que sigui subcontractada ha d'estar adequadament definida, acordada i controlada per evitar malentesos que puguin donar com a resultat un producte o operació de qualitat insatisfactòria^[13].
- **Reclamacions, defectes de qualitat i retirada de productes:** Per tal de protegir la salut pública i la salut animal, s'ha d'establir un sistema i procediments apropiats per a registrar, avaluar, investigar i revisar reclamacions que incloguin defectes potencials de qualitat, i si cal, retirar d'una forma ràpida i eficaç els medicaments^[14].

- **Autoinspecció:** Serà necessari realitzar autoinspeccions per comprovar el grau d'aplicació i compliment de les GMP i proposar les necessàries mesures correctores^[15].

Cada capítol conté un principi que assenyala els objectius de la garantia de qualitat d'aquest capítol, i un text dirigit als fabricants que detalla els aspectes essencials a tenir en compte per implantar aquest principi.

La part II sobre "requisits bàsics" pretén proporcionar una guia sobre l'aplicació de les normes de correcta fabricació per a la fabricació de substàncies actives sota un sistema apropiat de gestió de la qualitat. El seu propòsit inclou també assegurar que les substàncies actives compleixin les exigències pertinents de qualitat i puresa^[16].

6. *International Conference on Harmonisation*

El Consell Internacional per a l'Harmonització (ICH) dels requisits tècnics dels productes farmacèutics és l'únic que reuneix les autoritats reguladores i de la indústria farmacèutica per debatre els aspectes científics i tècnics del registre de medicaments. Des de la seva creació, la ICH ha evolucionat gradualment per respondre a la creixent globalització de el desenvolupament de medicaments. La missió de la ICH és aconseguir una major harmonització a tot el món per garantir que es desenvolupin i registrin medicaments segurs, eficaços i d'alta qualitat de la manera més eficient pel que fa a recursos. L'harmonització s'aconsegueix mitjançant el desenvolupament de les directrius de la ICH a través d'un procés de consens científic en què treballen colze a colze experts en reglamentació i indústria^[17].

Les directrius es basen fonamentalment en 4 guies:

- **Quality Guidelines.** Els assoliments a l'àrea de qualitat inclouen fites fonamentals com la realització d'estudis d'estabilitat, la definició de límits rellevants per a la prova d'impureses i un enfocament més flexible de la qualitat farmacèutica basat en la gestió del risc de bones pràctiques de fabricació (GMP).
- **Safety Guidelines.** S'ha elaborat un conjunt complet de pautes de seguretat per descobrir riscos potencials com la carcinogenicitat, la genotoxicitat i la reprotoxicitat.
- **Efficacy Guidelines.** Es refereix al disseny, la realització, la seguretat i la notificació d'assaigs clínics. També cobreix nous tipus de medicaments derivats de processos biotecnològics i l'ús de tècniques de farmacogenètica/genòmica per produir medicaments millor orientats.
- **Multidisciplinary Guidelines.** Aquests són els temes transversals que no encaixen de manera única en cap de les categories de qualitat, seguretat i eficàcia.

La *Quality Guideline* serà la principal guia que ens donarà les directrius per dur a terme el procés de fabricació i comercialització de fàrmacs.

PART II. PART EXPERIMENTAL

En aquesta segona part, s'estudia cada etapa en un procés real per arribar a la comercialització de diversos fàrmacs. Degut al temps que comporta tota l'avaluació d'un medicament i el temps limitat per fer aquest treball, s'ha optat per ficar diferents exemples en lloc de centrar-ho en un de sol.

Les etapes que he realitzat des del laboratori durant aquests mesos han estat les següents:

- Estudi d'un producte de referència
- Desenvolupament inicial d'un mètode analític
- Formulació i fabricació de lots pilot
- Validació d'un mètode analític
- Estudi de l'estabilitat en condicions variables de temperatura, llum i humitat

A continuació s'explicarà el motiu de dur a terme cada una de les etapes de manera breu i, en forma d'exemple, les dificultats trobades i els resultats que s'han obtingut.

Per temes de confidencialitat de l'empresa, s'ordenarà els productes amb lletres i els principis actius amb números.

1. Estudi del producte de referència

El primer pas pel desenvolupament d'un nou medicament genèric és l'elecció d'un producte de referència per investigar la seva composició, el tipus d'envàs i el temps que és estable. D'aquesta manera tindrem una petita referència de què es necessitarà per la nova fabricació que es pretén.

Un producte de referència es defineix com un medicament ja registrat i comercialitzat durant més de 10 anys, el qual hagi estat justificat en eficàcia i seguretat. El medicament genèric nou ha de contenir el mateix principi actiu i la mateixa dosi que el medicament de referència, encara que pot diferir en els excipients.

Un medicament de referència pot ser tant un altre genèric, com un amb patent vigent. S'ha de tenir en compte que la formulació exacta dels excipients, en el cas d'un medicament patentat, no es podrà copiar. En canvi, en el cas que el nostre producte de referència sigui un medicament genèric, es podrà copiar la formulació.

En les fitxes tècniques dels medicaments, que es pot trobar a la web de la AEMPS, hi ha el llistat d'excipients que porta cada fàrmac, però no la concentració. Trobar la concentració adequada serà feina del departament de galènica de cada laboratori farmacèutic, del qual es parlarà més endavant.

A mode d'exemple s'explicarà com s'ha fet aquesta etapa aplicada a un medicament de referència.

1.1. Producte de referència A

Aquest primer pas és només teòric, ja que no se li fa cap anàlisi químic ni físic. El producte de referència escollit té 2 substàncies actives. Aquest, és un medicament en pols per l'administració en aigua de beguda per porcíns i pollastres. Els principis actius són antibiòtics i s'utilitzen per al tractament d'infeccions bacterianes.

El que es va fer va ser investigar la seva fitxa tècnica per conèixer la composició del medicament i estudiar quins principis actius i excipients conté, per començar a desenvolupar el mètode analític en forma d'adquisició de material, com podria ser aconseguir la columna cromatogràfica necessària, reactius i patrons. També es va mirar el període de validesa per tenir una idea aproximada del temps que duraria l'estudi i les proves del medicament que es vol desenvolupar per tal d'enviar un pressupost de l'estudi al departament comercial i a la direcció tècnica. Finalment, es va mirar el tipus d'envàs primari del producte de referència per comprovar si l'empresa disposava d'aquest o calia buscar-ne un fabricant.

Les dades del resultat de la recerca sobre el producte són les que es recull a la Taula 1.

Taula 1. Propietats Producte de referència A.

PRODUCTE DE REFERÈNCIA A	Cada g conté:	
	Substàncies actives:	
	Principi actiu 1	222 mg
	Principi actiu 2	444,7 mg
	Excipients:	
	Benzoat sòdic	-
Lactosa	-	
Període de validesa	5 anys	
Envàs primari:	Envàs de polietilè que conté 150 g de pols amb tapa de seguretat.	

2. Desenvolupament inicial dels mètodes analítics

Aquesta primera etapa es du a terme per comprovar que el laboratori té els recursos necessaris per fer l'anàlisi del fàrmac o s'ha de plantejar adquirir nou material, reactius, patrons o equips. El que es pretén és crear un mètode analític que sigui suficient sensible i selectiu per identificar i quantificar la substància activa en un medicament.

A partir del producte de referència i/o de la formulació galènica, es començaran a fer proves del desenvolupament analític. Sempre que sigui possible es seguirà un mètode de la Farmacopea, o estarà basat en aquest, ajustant la preparativa de les mostres a la concentració del producte a utilitzar.

El mètode que es dona per vàlid en aquestes primeres proves no necessàriament acabarà sent el definitiu, ja que posteriorment s'avaluarà més rigorosament i és possible que s'hagin de fer alguns canvis.

A mode d'exemple s'explicarà com s'ha fet aquesta etapa aplicada a un medicament de referència.

2.1. Producte de referència A

En aquestes primeres proves, l'objectiu va ser aconseguir emprant LC-DAD, cromatografia líquida amb un detector de díodes en fila, un mètode amb bon perfil cromatogràfic, de patrons i mostres, sense cues, amb bona eficàcia i resolució i una bona linealitat dels patrons per poder quantificar correctament el principi actiu de les mostres.

A la Taula 2 es mostren les condicions cromatogràfiques del mètode utilitzat. Aquest, es va basar en el que descriu Farmacopea per la molècula de **principi actiu 1** i en un mètode que hi ha establert a SP Veterinaria, S.A. per l'anàlisi d'un altre producte en forma de pols que conté el mateix principi actiu. Es va adaptar la pesada de mostra perquè s'injectés la mateixa quantitat que en el cas dels patrons i el volum d'injecció de la mostra per estar ben centrat en la recta de calibratge.

Taula 2. Condicions cromatogràfiques.

	Condicions cromatogràfiques
Solució patró:	25 mg principi actiu 1 HCl/ 10 ml
Solució test:	1,030 g producte acabat / 100 ml
Columna	Kromasil 100 C8 (250 x 4.6 mm, 5 µm).
Flux	1 ml/min
Fase mòbil	Metanol: Acetonitril: solució tampó pH 6.1 (6:14:80 v/v/v)
Temperatura	50°C
Diluent	Fase mòbil
Longitud d'ona	210 nm, 20 nm. Ref=500 nm, 200 nm
Temps cromatograma	20 minuts
Volum d'injecció	STD: 18, 20 i 22 µl Mostra: S'ha provat 18 i 20 µl

Resultats:

Els resultats de la prova són favorables. Tal i com s'observa en la Figura 1 i la Figura 2, s'ha obtingut bona forma del pic de **principi actiu 1**, tant en patrons com en mostra i la recta de calibratge presenta un coeficient de correlació de 0.99978 i, per tant, es considera correcta.

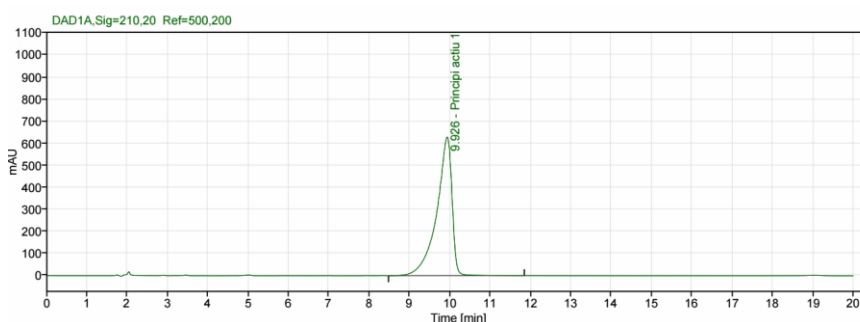


Figura 1. Patró central.

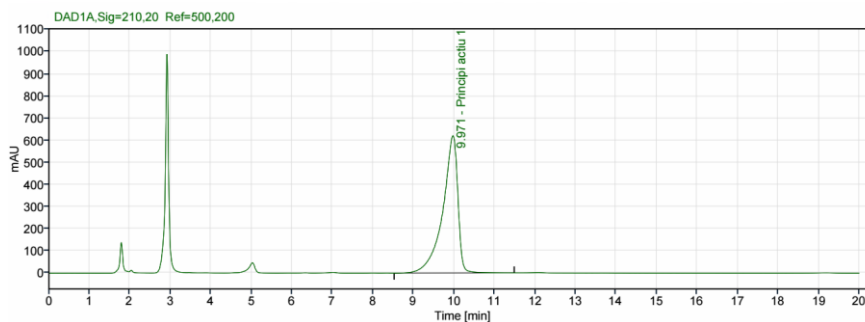


Figura 2. Producte de referència A.

La relació entre els patrons és del 99.2%. Sempre es preparen dos patrons, patró A i patró B. Aquest percentatge és el resultat del càlcul de l'Equació 1:

$$\frac{\frac{\text{Àrea patró central A}}{\text{pes patró A}}}{\frac{\text{Àrea patró central B}}{\text{pes patró B}}} = 98 - 102\%$$

Equació 1. Càlcul de la relació entre patrons.

Aquest càlcul s'aplica ja que només es prepara un patró i s'injecta en tres volums diferents (18, 20 i 22 μL) per fer la recta de calibratge. Degut a la possibilitat de cometre un error en la preparativa d'un únic patró, se'n prepara un altre i es mira la relació entre els dos. Si és menor al 98% o major al 102%, segons els criteris de l'empresa, s'hauria de repetir la preparativa del patró i tornar a injectar els tres volums per crear una nova recta de calibratge.

Els resultats de principi actiu donen una mica alts, entre 226 mg/g i 229 mg/g, però no hi ha informació de la fabricació del producte. Quan es fabriqui una galènica s'acabarà de comprovar si dona alt o és el producte de referència.

En el cas de la prova dels volums d'injecció, els resultats obtinguts són similars. En la injecció de 20 μL s'ha obtingut un resultat de 226.09 mg/g i en la injecció de 18 μL de 228.73 mg/g. S'establirà un volum d'injecció de 20 μL perquè fent els càlculs, queda més centrat en la recta (s'injecten 45.88 μg en el cas del patró i 45.73 μg de mostra).

En el cas del patró, es disposa en forma de sal, però es fa la transformació de sal a base perquè l'especificació del producte està expressat en forma de base, i per tant, el resultat s'ha d'expressar en aquesta fórmula.

Les conclusions a priori, serien que el mètode és vàlid, però s'ha de tenir en compte que el fet d'utilitzar excipients o envasos diferents al producte de referència, pot originar la presència d'impureses o productes de degradació i provocar el solapament de pics o qualsevol altre afectació.

3. Formulació i fabricació de lots pilot

Aquesta, acostuma a ser l'etapa més llarga del procés, ja que s'han de realitzar diverses proves per desenvolupar el procés de fabricació del nou medicament i obtenir la seva formulació.

El desenvolupament galènic és part fonamental del desenvolupament farmacèutic. La transformació dels principis actius en formes farmacèutiques adequades per a la seva administració i el seu alliberament de manera terapèutica i que s'asseguri l'estabilitat, és bàsica en el desenvolupament de nous medicaments.

L'objectiu del desenvolupament farmacèutic és dissenyar un producte de qualitat i el seu procés de fabricació perquè ofereixi sistemàticament el rendiment previst del producte. Ha de descriure els coneixements que estableixen que el tipus de forma farmacèutica seleccionada, la formulació proposada i el tipus d'envàs són adequats per a l'ús previst. S'ha d'incloure suficient informació en cada part per a proporcionar una comprensió del desenvolupament del producte farmacèutic i el seu procés de fabricació^[18].

Una vegada es defineixen la formulació, l'envàs i les propietats fisicoquímiques definitives, es farà un escalat de les matèries primeres que s'han utilitzat a les proves galèniques per fabricar-ho a escala més gran. Posteriorment, s'analitzarà aquest lot de prova, i si surt bé, el següent pas serà fer una validació del procés de fabricació.

3.1. Producte B 100 mg/ml, solució injectable

Aquest, és un exemple de producte que no ha passat a l'etapa següent, ja que després de varies proves de diferents formulacions no se n'ha obtingut una d'estable al llarg del temps.

L'objectiu serà realitzar el desenvolupament galènic d'un producte genèric que porta com a principis actius **principi actiu 3** i vitamina B12.

Els compostos de fòsfor, com el **principi actiu 3**, influeixen sobre quasi tots els processos d'assimilació de l'organisme, per això se'ls ha denominat estimulants metabòlics; així mateix intervenen en moltes reaccions enzimàtiques. Pel seu contingut en vitamina B12, aquests tipus de medicaments, fomenten el metabolisme dels carbohidrats i lípids, de tal forma que influeix favorablement en el creixement corporal, en la formació de globus vermells i també demostra una acció protectora pel fetge. Generalment, s'administra aquests tipus de fàrmacs a animals amb deficiències o trastorns metabòlics.

S'han de determinar les substàncies farmacològiques, els excipients, els sistemes de tancament dels envasos i els processos de fabricació que són crítics per a la qualitat del producte.

Es disposa de 2 productes de referència: **producte de referència C** i **producte de referència D**. El recull de les seves propietats s'observen a la Taula 3 i a la Taula 4.

Taula 3. Propietats del Producte de referència C.

PRODUCTE DE REFERÈNCIA C	Cada ml conté:	
	Substàncies actives:	
	Principi actiu 3	100 mg
	Cianocobalamina (vitamina B ₁₂)	0,05 mg
	Excipients:	
	n-butanol	30 mg
	Hidròxid sòdic	-
Aigua per preparacions injectables	-	
Període de validesa	5 anys	
Envàs primari:	Vial de vidre ambar tipus II de 100 ml.	

Taula 4. Propietats del Producte de referència D.

PRODUCTE DE REFERÈNCIA D	Cada ml conté:	
	Substàncies actives:	
	Principi actiu 3	100 mg
	Cianocobalamina (vitamina B ₁₂)	0,05 mg
	Excipients:	
	Alcohol benzílic	10 mg
	Hidròxid sòdic	-
Aigua per preparacions injectables	-	
Període de validesa	2 anys	
Envàs primari:	Vial de vidre ambar tipus II de 100 ml.	

A partir dels productes de referència, es fan galèniques amb diferents formulacions i envasos, d'aquesta manera es comprovarà si algun d'aquests és estable en el temps i es pot avançar en el procés per dur a terme la comercialització del fàrmac.

Els principis actius que han estat utilitzats en totes les formulacions han estat **principi actiu 3**, vitamina B12 i alcohol benzílic com a excipient principal, intentant copiar la fórmula del **Producte de referència D**. En el cas del **Producte de referència C**, que la única diferència és el n-butanol com a excipient principal, no és possible fer proves amb la formulació idèntica perquè té una patent vigent en aquest.

A continuació, es mostra a la Taula 5 una llista de les últimes galèniques realitzades.

Taula 5. Galèniques de Producte B 100 mg/ml, solució injectable.

	Formulació
G21048	10% de sobredosificació de B12 i correcció per riquesa.
G21049	10% de sobredosificació de B12, 1 mg/L Metabisulfit com a conservant i correcció per riquesa.
G21050	10% de sobredosificació de B12, tampó d'àcid cítric i correcció per riquesa.

Quan es parla de correcció per riquesa, s'està referint a què la matèria primera que s'utilitza per la fabricació del producte, s'analitza prèviament per comprovar la puresa associada. S'haurà de tenir en compte per calcular la quantitat que cal afegir de cada principi actiu per arribar a la concentració desitjada. D'aquesta manera, la concentració afegida serà més acurada.

Just a l'acabar la fabricació de cada galènica, es va fer l'anàlisi de les propietats físico-químiques: densitat i pH. La densitat es va dur a terme amb un picnòmetre, un instrument de mesura el qual el seu volum és conegut i permet conèixer la densitat o pes específic de qualsevol líquid. El pH es va mesurar amb un pH-metre.

També es va dur a terme l'anàlisi cromatogràfica, emprant tècniques de UHPLC-DAD i UHPLC-RID. En el cas de la vitamina B12 el mètode estava a la monografia de la

Farmacopea, pel que va ser senzill el desenvolupament. Per altra banda, el mètode del **principi actiu 3** es va obtenir del fabricant d'aquesta matèria primera, ja que aquesta molècula, ara mateix, encara no està registrada a la Farmacopea. Es van obtenir els resultats que es recullen a la Taula 6.

Taula 6. Resultats inicials

		G21048	G21049	G21050
	Especificacions	0M	0M	0M
Aspecte de la solució	Solució rosa transparent	Compleix	Compleix	Compleix
Densitat relativa	g/ml	1,018	1,019	1,022
pH	-	5,39	5,31	5,08
Principi actiu 3	95.0 – 105.0 mg/ml	98,6	100,0	100,0
Vitamina B12	0.0523 - 0.0578 mg/ml	0,0547	0,0257	0,0567
Alcohol benzílic	9.00 – 10.50 mg/ml	9,98	10,21	9,79

La galènica G21049 s'observa que dona molt baixa de Vitamina B12. Sembla que s'ha degradat completament en una altre molècula amb un espectre molt semblant.

Comparant la Figura 3 i 4, es pot observar que en el cas de la Figura 3, comparant la Vitamina B12 amb la galènica G21049 és molt similar, i podria confondre's. Però en el cas de la Figura 4, comparant-ho amb una altra mostra, es confirma que l'espectre no era igual. Per tant, la galènica G21049 ja es descarta.

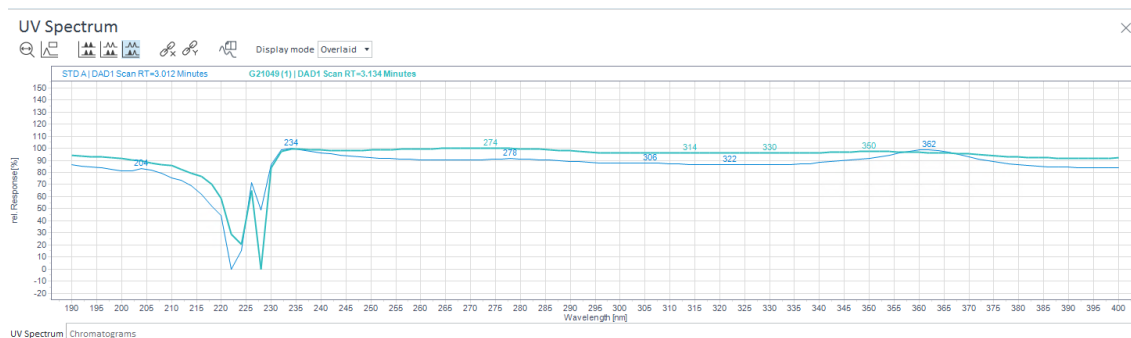


Figura 3. Espectre de l'estàndard de Vitamina B12 i G21049.

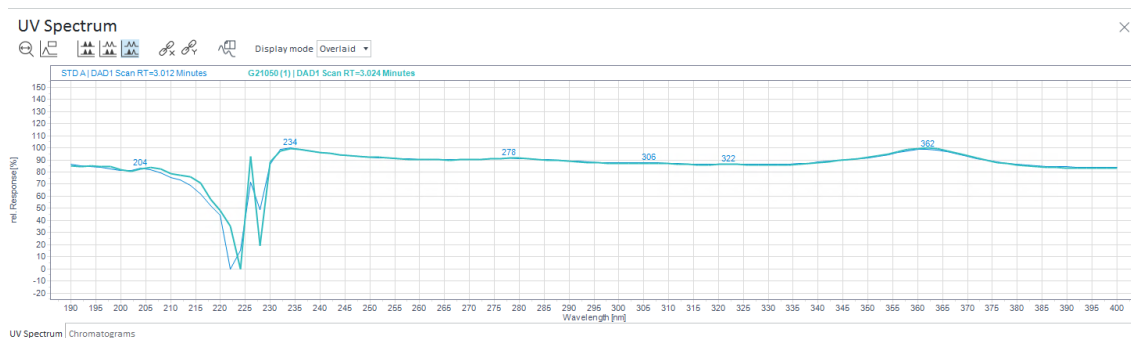


Figura 4. Espectre de l'estàndard de Vitamina B12 i G21050.

A través de la bibliografia^[19], s'arriba a la conclusió que el metabisulfit degrada la Vitamina B12, ja que en solució aquosa el metabisulfit reacciona amb la cianocobalamina per formar sulfitocobalamina.

A continuació, s'hauria d'envasar en diferents materials, per comprovar si afecta a l'estabilitat del producte. Es disposa d'envasos de polipropilè, polietilè, vidre, copolímer d'olefina cíclica i politereftalat d'etilè, tots de 100 ml i ambres. Aquestes proves van ser anteriors a la realització d'aquest treball i els resultats obtinguts van ser que el millor material per envasar-ho era el vidre de tipus I.

Es posen durant 3 mesos a unes cambres climàtiques de 25°C, 30°C i 40°C per comprovar l'estabilitat dels principis actius de cada formulació i es tornen a analitzar per cromatografia. També es posen a les cambres climàtiques els productes de referència per poder comparar els resultats de les galèniques.

Es van obtenir els resultats que es mostren a la Taula 7, 8, 9 i 10.

Taula 7. Resultats G21048 3 mesos.

		25°C/60%HR	30°C/65%HR	40°C/75%HR
G21048 Vidre	Especificacions	3M	3M	3M
Aspecte de la solució	Solució rosa transparent	Compleix	Compleix	Compleix
Densitat relativa	g/ml	1,015	1,015	1,015
pH	-	5,20	5,20	5,20
Principi actiu 3	95.0 – 105.0 mg/ml	98,6	98,6	98,4
Vitamina B12	0.0523 - 0.0578 mg/ml	0,0494	0,0497	0,0490
Alcohol benzílic	9.00 – 10.50 mg/ml	10,04	10,04	10,05

Taula 8. Resultats G21050 3 mesos.

		25°C/60%HR	30°C/65%HR	40°C/75%HR
G21050 Vidre	Especificacions	3M	3M	3M
Aspecte de la solució	Solució rosa transparent	Compleix	Compleix	Compleix
Densitat relativa	g/ml	1,020	1,020	1,020
pH	-	5,04	5,03	5,04
Principi actiu 3	95.0 – 105.0 mg/ml	99,8	100,1	99,6
Vitamina B12	0.0523 - 0.0578 mg/ml	0,0513	0,0516	0,0502
Alcohol benzílic	9.00 – 10.50 mg/ml	10,05	10,02	10,05

Taula 9. Resultats Producte de referència D 3 i 12 mesos.

Producte de referència D	Especificacions	L003	M008
		3M - 25°C	12M - 25°C
Aspecte de la solució	Solució rosa transparent	Compleix	Compleix
Densitat relativa	g/ml	1,016	1,018
pH	-	-	5,89
Principi actiu 3	95.0 – 105.0 mg/ml	100,5	99,0
Vitamina B12	0.0475 – 0.0525 mg/ml	0,055	0,049
Alcohol benzílic	9.00 – 10.50 mg/ml	9,92	9,92

Taula 10. Resultats Producte de referència C 3 i 24 mesos.

Producte de referència C	Especificacions	KP0DGL2	KP0E8GA
		3M - 25°C	24M - 25°C
Aspecte de la solució	Solució rosa transparent	Compleix	Compleix
Densitat relativa	g/ml	1,013	1,012
pH	-	-	5,52
Principi actiu 3	95.0 – 105.0 mg/ml	100,5	100,2
Vitamina B12	0.0475 – 0.0525 mg/ml	0,057	0,051

En el cas dels productes de referència, tan el C com el D, als 3 mesos de la seva fabricació, s'observa que la Vitamina B12 dona resultats elevats, fora d'especificacions. Aquest fet fa pensar que podrien estar sobredosificats.

En general, es recomana l'ús d'un excés d'una substància farmacològica per compensar la degradació durant la fabricació o la vida útil d'un producte o per ampliar la vida útil. Qualsevol excés en la fabricació del producte farmacèutic, ja sigui que aparegui o no en el producte formulat final, s'hauria de justificar tenint en compte la seguretat i l'eficàcia del producte.

Analitzant la Vitamina B12 d'un lot als 12 mesos del Producte de referència C i als 24 mesos de Producte de referència D, els resultats mostren que s'ha degradat més d'un 10% respecte als 3 mesos. Aquests productes tenen una caducitat més àmplia de les mostres que s'han analitzat i, per tant, no quadra amb els resultats que s'han obtingut, ja que no pot haver-hi canvis en un principi actiu de més del 5% respecte el valor inicial.

La degradació de la Vitamina B12 en les fórmules galèniques G21048 i G21050 després de 3 mesos d'estabilitat en vidre tipus I és de gairebé el 10%. Unes proves anteriors amb una formulació diferent en vidre de tipus II, es va degradar només un 4% en 6 mesos i, per tant, aquests resultats són molt dolents.

Anteriorment a aquestes proves, quan encara no estava realitzant el meu treball de final de màster, ja se n'havien fet d'altres amb diferents envasos i formulacions. Després d'un any, s'atura el projecte perquè no s'ha trobat una fórmula estable.

4. Validació del mètode analític

En cada punt es descriuen els passos a seguir per dur a terme la validació del mencionat mètode analític, per així establir una evidència documental de que aquest procediment analític conduirà, amb un alt grau de seguretat, a la obtenció de resultats precisos i exactes, dins de les especificacions i als atributs de qualitat prèviament establerts.

Per fer-ho, s'han seguit les directrius marcades per l'Associació Espanyola de Farmacèutics de la Indústria^[20], amb petites modificacions permeses en base a criteris propis de l'empresa.

4.1. Producte E 100 mg/ml, solució injectable

L'objectiu serà la validació d'un mètode d'anàlisi per la identificació i quantificació per les substàncies de **principi actiu 4** i alcohol benzílic del **Producte E 100 mg/ml solució injectable** per HPLC. Aquest, és un medicament que s'utilitza principalment en les infeccions bacterianes de l'aparell respiratori en bovins, porcins i gossos.

Els resultats s'obtindran mitjançant cromatografia líquida amb un detector de díodes en fila (HPLC Agilent 1100). Més concretament, es treballarà amb cromatografia líquida de partició, en fase inversa, amb una columna de grups C₈ d'empaquetament. La fase mòbil estarà constituïda per 3 dissolvents: metanol, acetonitril i aigua tamponada a pH 6,1 i en mode isocràtic. Es treballa amb una bomba quaternària i injector automàtic. Finalment, la cel·la del detector DAD és una cel·la de 10 mm de camí òptic. Les condicions cromatogràfiques de tot el mètode es mostren a la Taula 11.

Taula 11. Condicions cromatogràfiques de la validació.

	Condicions cromatogràfiques
Columna:	Kromasil 100 C8 (250 mm x 4.0 mm, 5 µm)
Fase mòbil:	Metanol: Acetonitril: solució tampó pH 6.1 (8:17:75 v/v/v)
Diluent de mostres:	Fase mòbil
Flux:	1.0 ml/min
Detecció:	210 nm, 20 nm – 500 nm, 200 nm
Volum d'injecció:	Patrò: 18, 20 i 22 µl Mostres i blanc: 20 µl
Temperatura columna:	50°C
Temps d'anàlisi:	20 minuts

En la validació d'un mètode d'anàlisi d'un analit en producte acabat, des de l'empresa s'estipula que s'estudiaran els següents paràmetres:

- Idoneïtat del sistema
- Selectivitat
- Linealitat i interval
- Precisió: precisió instrumental, precisió del mètode i precisió intermèdia
- Exactitud
- Robustesa

Definicions prèvies

Mostra primària: es consideren mostres primàries aquelles solucions o substàncies generades amb les mateixes característiques que el medicament. Aquestes, també poden ser amb uns nivells de principi actiu menors o majors respecte la concentració del producte acabat per considerar diferents situacions que es puguin trobar amb un producte.

Mostra secundària: són mostres destinades a ser injectades, preparades a partir de mostres primàries i havent-les tractat segons indica el mètode cromatogràfic.

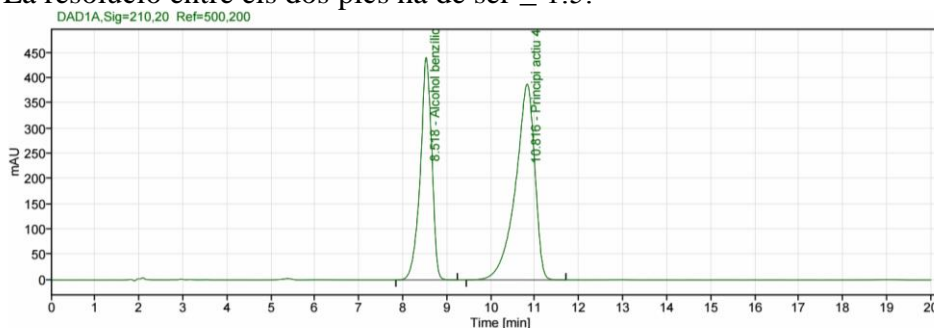
Els reactius que s'han utilitzat han estat acetonitril, àcid fosfòric, aigua destil·lada, amoníac concentrat al 25% i metanol, juntament amb els patrons emprats en la validació que eren **principi actiu 4** en hidrocloreu (patró oficial de Farmacopea), amb una puresa associada de 95.6% en forma de sal i 87.8% en forma de base i alcohol benzílic amb una puresa associada de 99.9%.

4.2. Resultats obtinguts

4.2.1. Idoneïtat del sistema

El procediment per avaluar aquest paràmetre serà comprovar que es compleixen els criteris d'acceptació indicats a continuació per la injecció central del patró de **principi actiu 4** i alcohol benzílic:

- El pic de l'alcohol benzílic ha d'eluir abans que el pic de principi actiu 4.
- La resolució entre els dos pics ha de ser ≥ 1.5 .



Name	RT [min]	RRT	Area	Plates	Symmetry	Resolution
Alcohol benzílic	8.52	1.000	7983.540	5390.8	1.07	
Principi actiu 4	10.82	1.270	11809.214	3187.8	1.56	3.75

Figura 5. Informe de la idoneïtat del sistema.

Tal i com s'observa a la Figura 5, el pic de l'alcohol benzílic elueix a un temps de retenció aproximat de 8.5 minuts i el pic del **principi actiu 4** a un temps aproximat de 11 minuts. La resolució entre ambdós és de 3.75. La idoneïtat del sistema és correcta ja que s'han demostrat tots els criteris d'acceptació establerts.

Encara que els pics dels dos analits no es desplacen al llarg de la seqüència, s'ha observat una lleugera variació en els temps de retenció d'aquests entre les diferents seqüències de la validació:

- Alcohol benzílic: 7.5 – 9 minuts aproximadament
- Principi actiu 4: 10.0 – 11.5 minuts aproximadament

La resolució observada entre ambdós pics també varia segons la seqüència, havent-se obtingut resolucions des de 2.6 a 5.0. Per l'estudi de la robustesa (secció "4.2.6. Robustesa") aquests canvis en els temps de retenció es consideren acceptables per aquesta tècnica, ja que s'ha demostrat que dins d'aquest interval de temps i resolucions no es veu afectada l'exactitud de la quantificació.

4.2.2. Selectivitat

El procediment per avaluar aquest paràmetre serà injectar per triplicat mostres secundàries preparades a partir de les següents mostres primàries:

- Matriu (M)
- Analit 100% (A100), que en aquest cas és equivalent a la mostra primària Matriu + analit 100% (MA100).
- Blanc de diluent de mostra, que en aquest cas és equivalent a la fase mòbil.

Els criteris d'acceptació que es tindran en compte seran els següents:

- La resposta obtinguda per la mostra matriu i el blanc/fase mòbil no hauran de presentar cap tipus de senyal en el temps de retenció en el que apareixen els analits d'interès.
- S'haurà de demostrar que els pics corresponents als analits d'interès de les mostres A100 i MA100 són cromatogràficament purs.
- En el cas d'existir alguna interferència de matriu, blanc i/o fase mòbil, s'haurà de calcular el grau de discrepància segons l'Equació 2.

$$\% \text{ de discrepància} = \frac{D_i - D_s}{D_s} \times 100$$

Equació 2. Fórmula del grau de discrepància.

on:

D_i = resposta mitjana de la interferència en la matriu, blanc i/o fase mòbil

D_s = resposta mitjana de l'analit en la mostra MA100

El grau de discrepància haurà de ser menor de 4.0%.

La selectivitat del mètode s'ha confirmat amb la injecció per triplicat d'un blanc i dos tipus de mostres diferents: A100 (mostra analit 100%), que en aquest cas és equivalent a la mostra MA100 (mostra matriu + analit 100%), i M (matriu):

- **A100=MA100**

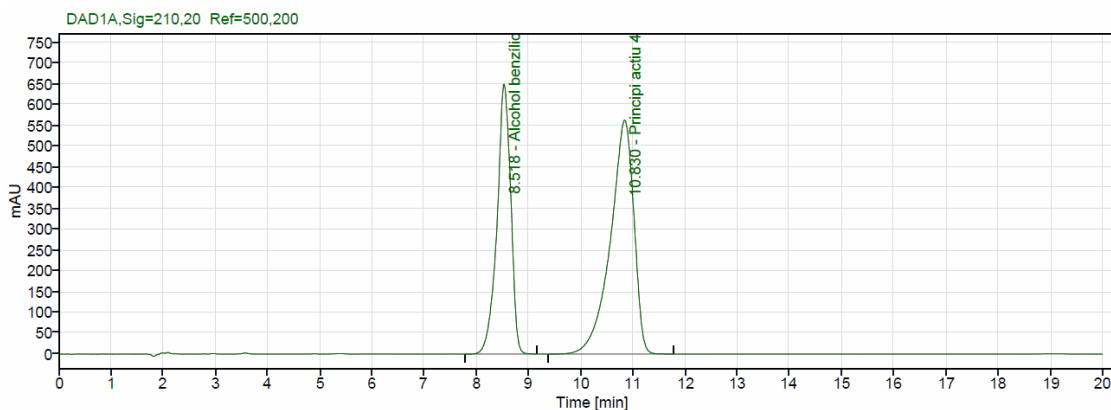


Figura 6. Cromatograma de la mostra A100=MA100 durant l'estudi de selectivitat.

En una mostra de producte acabat el pic de l'alcohol benzílic elueix a un temps de retenció aproximat de 8.5 minuts i el pic de **principi actiu 4** a un temps aproximat de 11 minuts, tal com s'observa a la Figura 6. Ambdós pics presenten unes relacions senyal/soroll acceptables, són estrets, simètrics i estan ben definits. En conseqüència, la seva integració no suposa cap problema.

A través de la prova de puresa pot verificar-se que la puresa dels pics és correcta. Per tant, es demostra que no hi ha impureses no específiques que coelueixin amb els pics d'interès.

- **Blanc**

El diluent de mostra en aquest mètode analític coincideix amb la fase mòbil pel que s'injecta per triplicat un blanc de fase mòbil. El cromatograma de blanc mostra que la fase mòbil no presenta cap senyal que interfereixi amb el pic de l'alcohol benzílic o el pic de **principi actiu 4**. Al mateix temps, és possible verificar que la línia base no presenta pràcticament soroll ni deriva.

- **Matriu**

La matriu d'aquest medicament és aigua per a preparacions injectables, amb el que no es tracta d'una matriu complexa que pugui donar interferències cromatogràfiques. El cromatograma de matriu confirma que l'aigua no presenta cap senyal que interfereixi amb els pics dels analits.

4.2.3. Linealitat i interval

Per realitzar l'estudi d'aquest paràmetre, s'ha realitzat una recta que consta de 5 nivells i cada un s'ha preparat per triplicat, amb un total de 15 punts. Les concentracions d'aquests nivells aniran del 80% del valor nominal d'analit al 120% del valor nominal d'analit.

Equació de la recta de regressió

La Taula 12 i 13 demostren que el mètode analític presenta una excel·lent linealitat en l'interval estudiat (80 – 120% de la concentració nominal de alcohol benzílic i **principi actiu 4**) en ambdós analits. La columna “x” representa el percentatge de la concentració nominal dels dos principis actius en les mostres A80 fins a A120 i, la columna “y” representa les àrees obtingudes.

El coeficient de correlació (r) és superior a 0.99 en els dos casos i, per tant, compleix amb els requisits establerts.

Taula 12. Dades de la prova de linealitat pel principi actiu 4.

x	y
80	6039.56
80	6032.68
80	6033.60
90	6680.38
90	6672.07
90	6662.50
100	7350.02
100	7298.76
100	7092.67
110	7672.20
110	7955.26
110	7961.80
120	8576.69
120	8520.44
120	8555.12
$y = 1051.21 + 62.22x$	$R^2=0.99117$

Taula 13. Dades de la prova de linealitat per l'alcohol benzílic.

x	y
80	4076.02
80	4063.32
80	4065.38
90	4530.27
90	4531.13
90	4519.03
100	5017.66
100	4964.01
100	4825.07
110	5264.44
110	5466.50
110	5466.14
120	5899.86
120	5870.66
120	5891.18
$y = 453.18 + 45.10x$	$R^2=0.99142$

Representació de la gràfica de la recta de regressió i dels resultats experimentals

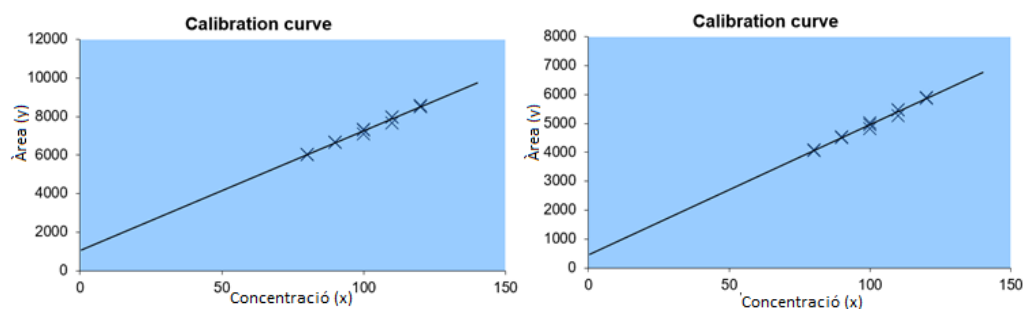


Figura 7. Corba de calibratge de l'estudi de linealitat pel principi actiu 4.

Figura 8. Corba de calibratge de l'estudi de linealitat per l'alcohol benzílic.

A la Figura 7 i 8 es pot veure de manera més visual que totes les mostres són lineals ja que no n'hi ha cap que es vegi que surt fora de la recta.

És un punt interessant a comentar el perquè no hi ha mostres a baixes concentracions a la recta de la linealitat. Això és degut a què s'està estudiant la concentració del principi actiu d'un medicament, per tant les concentracions d'aquest mai seran tant baixes. Només que el principi actiu es degradi un 5% del seu valor nominal, el medicament no s'aprovarà i, per tant, mai s'arribarà a comercialitzar. En conseqüència d'això, no cal afegir mostres a concentracions baixes, és suficient en què es faci al 80% i 120% del valor nominal, ja que estàs ampliant un 15% (tenint en compte que només pot variar aquest 5%) l'interval permès.

A la Figura 9 i 10, es pot comprovar que les gràfiques de residuals presenten punts completament aleatoris i no existeixen tendències de cap tipus.

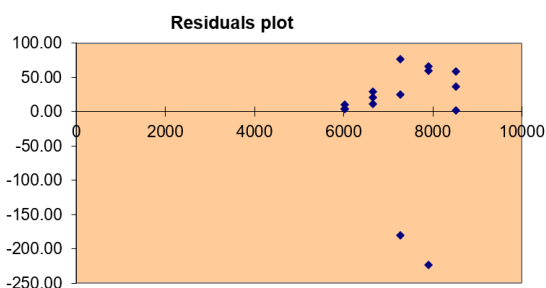


Figura 9. Gràfic de residuals d'estudi de linealitat pel principi actiu 4.

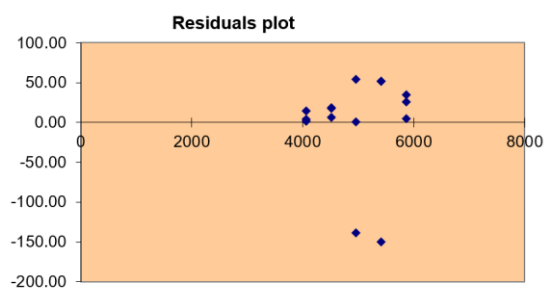


Figura 10. Gràfic de residuals d'estudi de linealitat per l'alcohol benzílic.

Anàlisi de la variància ANOVA

Es comprova que es compleixen els suposats d'homogeneïtat de les variàncies i normalitat dels resultats i, per tant, que la pendent és significativament diferent a 0 i que existeix linealitat entre resultats.

- Es determina mitjançant el test de Cochran que les variàncies són homogènies i que no existeix homoscedasticitat comprovant que la G experimental és inferior a la G teòrica. En aquest cas la G teòrica és 0.68 i la G experimental és 0.54 pel **principi actiu 4** i 0.52 per l'alcohol benzílic.

- Es determina que la pendent és diferent a zero comprovant que la F_1 teòrica és inferior a la F_1 experimental. En aquest cas la F_1 teòrica és de 4.67 i la F_1 experimental és 1459.61 pel **principi actiu 4** i 1502.91 per l'alcohol benzílic.
- La linealitat entre els resultats es determina comprovant que la F_2 teòrica és major a la F_2 experimental. En aquest cas la F_2 teòrica és de 3.71 i la F_2 experimental és 0.35 pel **principi actiu 4** i 0.37 per l'alcohol benzílic.

Test de linealitat

- Es pot afirmar que els factors de resposta són semblants entre sí i que, per tant, es compleix el factor de resposta ja que el coeficient de variació és de 1.31% pel **principi actiu 4** i 1.29% per l'alcohol benzílic, sent un 2% el màxim permès.
- Es demostra que es compleix el test de la pendent ja que la t experimental és 38.20 pel **principi actiu 4** i 38.77 per l'alcohol benzílic, superiors al valor tabulat que és 2.16.

4.2.4. Precisió

i. Repetibilitat del sistema instrumental

Per l'estudi d'aquest paràmetre s'ha injectat 6 vegades de manera consecutiva la mateixa mostra secundària. A partir de les àrees es calcularà el coeficient de variació, sent el valor màxim un 2% perquè el paràmetre es consideri vàlid.

Taula 14. Resultats de la repetibilitat del sistema instrumental.

Lincomicina		Alcohol benzílic	
CV (%)	0.3	CV (%)	0.2

Tal i com es mostra a la Taula 14, la repetibilitat del sistema instrumental és adequada ja que el coeficient de variació en ambdós casos està molt per sota del màxim valor permès (2.0%).

ii. Repetibilitat del mètode

Per l'estudi d'aquest paràmetre s'ha preparat 6 mostres secundàries i s'ha injectat de manera consecutiva. A partir del factor resposta, calculat tal i com es mostra a l'Equació 3, es calcularà el coeficient de variació, sent el valor màxim un 2.8% perquè el paràmetre es consideri vàlid.

$$Factor\ resposta = \frac{\text{\textit{Àrea}}}{\text{\textit{Pes mostra (g)}}}$$

Equació 3. Fórmula del factor resposta.

Els resultats de la repetibilitat del mètode són satisfactoris ja que el coeficient de variació en ambdós casos es troba molt per sota del màxim permès, sent de 0.4% pel **principi actiu 4** i 0.2% en el cas de l'alcohol benzílic.

iii. Precisió intermitja

Per avaluar aquest paràmetre s'injectaran 9 mostres secundàries repartides en 3 dies diferents (3 mostres secundàries cada dia) preparades a partir de la mostra primària MA100. Per a que s'accepti com a vàlid aquest paràmetre el coeficient de variació global màxim haurà de ser de 5.6%.

Les àrees obtingudes per cada una de les preparacions i dies s'interpolen sobre la seva corresponent recta de calibratge i s'obtenen els valors de la taula 15 i 16:

Taula 15. Resultats de precisió intermitja pel principi actiu 4.

	Dia 1	Dia 2	Dia 3
CV(%)	1.3	0.1	1.5
CV(%) precisió intermitja	1.2		

Taula 16. Resultats de precisió intermitja per l'alcohol benzílic.

	Dia 1	Dia 2	Dia 3
CV(%)	1.0	0.1	1.5
CV(%) precisió intermitja	1.4		

Els resultats obtinguts per la precisió intermitja són òptims ja que el coeficient de variació global en ambdós casos està per sota del valor màxim permès (5.6%).

4.2.5. Exactitud

Aquest paràmetre es determinarà injectant 3 mostres secundàries de cada una de les 3 mostres primàries MA80, MA100 i MA120, és a dir un total de 9 mostres.

La concentració de cada mostra s'interpolava a la recta de calibratge pertinent per obtenir les àrees teòriques. A continuació, es calcula la recuperació segons l'Equació 4.

$$\text{Recuperació (\%)} = \frac{\text{Àrea experimental}}{\text{Àrea teòrica}} \times 100$$

Equació 4. Fórmula per la recuperació.

Taula 17. Resultats de l'exactitud pel principi actiu 4.

	Recuperació (%)
Nivell 80%	100.0
	99.9
	100.4
Nivell 100%	100.0
	97.4
	98.7
Nivell 120%	99.4
	99.0
	99.7
Mitjana (%)	99.4
CV (%)	0.9

Taula 18. Resultats de l'exactitud per l'alcohol benzílic

	Recuperació (%)
Nivell 80%	101.2
	101.4
	101.8
Nivell 100%	100.6
	97.7
	99.1
Nivell 120%	100.2
	99.3
	100.4
Mitjana (%)	100.2
CV (%)	1.3

Els resultats s'observen a la Taula 17 i 18. La recuperació mitjana és de 99.4% pel **principi actiu 4** i 100.2% per l'alcohol benzílic, quedant en ambdós casos dins de l'interval 97.0% – 103.0% establert en els criteris d'acceptació. A més, el test de Cochran demostra que les variàncies són equivalents al ser les G experimentals (0.698 pel **principi actiu 4** i 0.731 per l'alcohol benzílic) inferiors a la G tabulada (0.8709), mostrant que el factor de concentració no influeix en la variabilitat dels resultats.

El test t de Student indica que no existeixen diferències significatives entre el valor mitjà obtingut per la recuperació i el 100% al ser les t experimentals (1.982 pel **principi actiu 4** i 0.424 per l'alcohol benzílic) inferiors a la t tabulada (2.31).

Per tant, els resultats obtinguts mostren una recuperació satisfactòria i compleixen amb el rang establert, demostrant que el mètode analític és exacte i precís.

4.2.6. Robustesa

En l'anàlisi de la robustesa, els factors estudiats han sigut: **A** la composició de la fase mòbil, **B** la temperatura de la columna, **C** el flux de la fase mòbil, **D** el lot de la columna, **E** la longitud d'ona i **G** el volum d'injecció. S'ha avaluat l'efecte de cada un d'aquests factors mitjançant un disseny factorial Plackett-Burman, el qual permet estudiar la influència de fins a 7 factors amb només 8 experiments.

S'ha preparat una solució test de riquesa i s'ha analitzat repetidament variant els paràmetres mencionats anteriorment d'acord amb les variacions mostrades a la Taula 19.

Taula 19. Factors a estudiar.

	Valor nominal (0)	(+)	(-)
A: Composició (MeOH/ACN/Tampó) FM	8:17:75	7.5:17:75.5	8:17.5:74.5
B: Temperatura columna	50°C	52°C	48°C
C: Flux	1.0 ml/min	0.95 ml/min	1.05 ml/min
D: Lot columna	B	A	B
E: Longitud d'onda	210 nm	212 nm	208 nm
F: Factor fictici "dummy"	-	-	-
G: Volum injecció	20 µl	21 µl	19 µl

Els resultats obtinguts per cada un dels experiments s'expressen en percentatge a la Taula 20. S'afegeixen també els temps de retenció d'ambdós analits i la resolució entre ells per realitzar un estudi de robustesa més exhaustiu.

Taula 20. Resultats obtinguts en l'estudi de la robustesa.

Experiment	Temps de retenció (min)		Resolució Alcohol Benzilic- principi actiu 4	Concentració (%)	
	Alcohol benzilic	Principi actiu 4		Alcohol benzilic [0.81–0.99%]	Principi actiu 4 [9.5 – 10.5%]
0	7.9	9.3	2.5	0.91%	10.01%
1	7.4	8.2	1.5	0.90%	9.94%
2	7.8	9.9	5.9	0.91%	9.94%
3	8.6	10.9	5.7	0.92%	10.10%
4	7.5	8.9	2.8	0.91%	9.91%
5	8.1	9.1	1.5	0.91%	10.05%
6	6.7	8.1	3.0	0.91%	10.00%
7	8.4	9.2	2.4	0.90%	9.93%
8	7.6	8.4	2.5	0.92%	10.09%
			Promig	0.91%	10.00%
			CV%	0.8%	0.8%

A continuació, a la Taula 21, es mostra l'efecte de cada factor.

Taula 21. Efecte (%) de cada un de los factors estudiats en la robustesa.

Factor	Descripció	% Efecte en alcohol benzílic	% Efecte en principi actiu 4
A	Composició FM	0.0%	0.3%
B	Temperatura columna	0.5%	-0.2%
C	Flux	0.0%	0.1%
D	Lot columna	-0.5%	-0.4%
E	Longitud d'onda	-0.5%	-0.3%
F ¹	Factor fictici "dummy"	-0.5%	-0.1%
G	Volum d'injecció	-1.1%	-1.3%

Cap dels paràmetres estudiats presenta una influència significativa per la quantificació de **principi actiu 4** ni de l'alcohol benzílic ja que tots els percentatges d'influència en valor absolut estan per sota del 2%. El paràmetre que més influència té és el volum d'injecció (-1.1% per l'alcohol benzílic i -1.3% per la lincomicina).

S'ha observat una certa variabilitat en els temps de retenció i resolucions dels pics de l'alcohol benzílic i **principi actiu 4**. L'alcohol benzílic ha eluït entre el minut 6.7 i 8.6 mentre que el **principi actiu 4** ha eluït entre el minut 8.1 i 10.9. S'obtenen resolucions entre ambdós pics entre 1.5 i 5.9.

Les resolucions majors s'obtenen en els experiments amb major temperatura de columna i les resolucions menors s'obtenen pels experiments de menor temperatura de columna. Així doncs, es conclou que la resolució entre pics augmenta a l'augmentar la temperatura de la columna.

En conclusió, es demostra que el mètode analític és robust i que proporcionarà fiabilitat en el seu ús rutinari, independentment de la resolució dels pics. No obstant, s'establirà una resolució mínima de 1.5 entre aquests dos pics, ja que és la mínima resolució obtinguda durant l'estudi de robustesa i, per tant, la mínima resolució que s'ha demostrat ser robusta.

4.3. Conclusions

Ja que tots els paràmetres es consideren adequats i compleixen amb els requisits establerts, el mètode d'anàlisi de **principi actiu 4** i alcohol benzílic en el medicament Producte E 100 mg/ml, solució injectable es considera validat.

¹ Aquest factor no té cap influència analítica (factor "dummy"). Lògicament, la diferència d'aquesta variable és irrellevant.

5. Estudi de l'estabilitat en condicions variables de temperatura, llum i humitat

El propòsit de les proves d'estabilitat és proporcionar evidències sobre com la qualitat d'un producte farmacològic varia amb el temps sota la influència de diversos factors ambientals com la temperatura, la humitat i la llum i establir un període de vida útil del producte farmacèutic i les condicions d'emmagatzematge recomanades.

Per als estudis a llarg termini, la freqüència de les proves hauria de ser suficient per establir el perfil d'estabilitat del producte farmacològic. Han de cobrir un mínim de 12 mesos de durada i han de continuar durant un període de temps suficient per cobrir la vida útil proposada.

Com a conclusió, l'objectiu de l'estudi d'estabilitat és establir, basant-se en la prova d'un mínim de tres lots de producte farmacèutic, una vida útil i instruccions d'emmagatzematge d'etiquetes aplicables a tots els futurs lots de medicaments fabricats i envasats en circumstàncies similars. El grau de variabilitat dels lots individuals afecta la confiança que un lot de producció futur es mantindrà dins de les especificacions al llarg de la seva vida útil^[21].

5.1. Producte F 85 mg/ml, solució injectable

Com a forma d'exemple s'explica el cas del Producte F 85 mg/mL solució injectable, que va superar les proves de l'estabilitat i, per tant, es va aprovar la comercialització d'aquest. És un producte que conté **principi actiu 5**, un derivat de la urea que és utilitzat en la medicina veterinària com a agent antiprotozoari o antiparasitari.

L'objectiu és la determinació experimental de l'estabilitat física i química del producte farmacèutic, segons les indicacions de la directriu ICH Q1A (R2)^[20] per determinar la seva vida útil i les instruccions de l'etiqueta.

Amb aquest propòsit, es conserven mostres d'aquest producte durant 24 mesos a diferents condicions de temperatura i humitat, avaluant diferents paràmetres crítics a intervals regulars.

D'aquests 24 mesos he participat en els últims 3 mesos de l'estabilitat i la resolució d'aquesta, sent partícip de la custòdia i gestió de les mostres a les cambres climàtiques, realitzant els anàlisis pertinents, fisico-químics i cromatogràfics, i en la interpretació de resultats d'aquests.

5.1.1. Disseny de l'estudi

i. Condicions d'emmagatzematge i freqüència

En general, s'ha d'avaluar un producte farmacèutic en condicions d'emmagatzematge que provin la seva estabilitat tèrmica i, si s'escau, la seva sensibilitat a la humitat o el potencial de pèrdua de dissolvent.

Els lots sota estabilitat s'emmagatzemen en cambres climàtiques durant 24 mesos, en el seu envàs comercial i protegits de la llum. Es regeixen per diferents tipus d'estudi segons les seves condicions d'emmagatzematge, en aquest cas s'han dut a terme els següents, tal com indica la Taula 22.

Taula 22. Tipus d'estudi, condicions d'emmagatzematge i freqüència d'anàlisi del lot en estabilitat.

Tipus d'estudi	Condicions d'emmagatzematge	Freqüència d'anàlisi
Estabilitat a llarg termini	25°C ± 2°C / 60% ± 5%HR	Cada tres mesos el primer any, cada sis mesos el segon any i, posteriorment, anualment durant la vida útil proposada.
Estabilitat intermèdia	30°C ± 2°C / 65% ± 5%HR	Cada tres mesos durant un any.
Estabilitat accelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5%HR	Cada tres mesos durant sis mesos.

Els envasos s'identifiquen individualment amb una etiqueta adhesiva que conté com a mínim el nom de la formulació, el número de lot, la data d'inici de l'estabilitat, la temperatura de la cambra climàtica a la qual es sotmet i la humitat associada.

Les dades de la condició d'emmagatzematge accelerat i, si s'escau, de la condició d'emmagatzematge intermedi es poden utilitzar per avaluar l'efecte que provoca estar fora de les condicions d'emmagatzematge habitual a curt termini (com pot produir-se durant l'enviament).

ii. Lots subjectes a l'estudi d'estabilitat

S'haurien de proporcionar dades d'estudis d'estabilitat en almenys tres lots principals del producte. Els lots primaris haurien de tenir la mateixa formulació i estar empaquetats en el mateix sistema de tancament de contenidors que es proposa per a la comercialització. En aquest cas només es posa d'exemple un dels tres lots que es va utilitzar per a l'estudi d'estabilitat, ja que és el lot del producte en el que he pogut participar.

iii. Propietats a determinar

Tenint en compte les característiques de la solució Producte F 85 mg/mL, els paràmetres controlats durant l'estudi d'estabilitat van ser els següents:

L'aparença, que s'avalua de manera visual. Es compara el color i la transparència de la solució amb unes solucions a diferents escales de color que ja estan preparades seguint un procediment que descriu farmacopea. La densitat relativa, que es du a terme amb un picnòmetre, explicat anteriorment a l'apartat "3.1 Producte B 100 mg/ml, solució injectable". El pH, mesurat amb pH-metre. Finalment, la identificació i quantificació de **principi actiu 5**, s'avalua emprant un mètode cromatogràfic mitjançant UHPLC-DAD.

Les proves d'identificació han d'establir la identitat de les noves substàncies farmacèutiques en el nou producte farmacèutic i han de ser capaços de discriminar entre compostos d'estructura estretament relacionats que probablement hi siguin presents. Les proves d'identitat han de ser específiques per a la nova substància farmacològica.

5.1.2. Especificacions del producte

Una especificació es defineix com una llista de proves, referències a procediments analítics i criteris d'acceptació adequats que són límits numèrics, intervals o altres criteris per a les proves descrites. Estableix el conjunt de criteris als quals s'ha de conformar una nova substància farmacològica o un nou producte farmacològic per considerar-se acceptable per al seu ús previst. "Conformitat amb les especificacions" significa que la substància farmacològica i/o producte farmacològic, quan es prova segons els procediments analítics indicats, complirà els criteris d'acceptació indicats. Les especificacions són estàndards de qualitat crítics proposats i justificats pel fabricant i aprovats per les autoritats reguladores com a condicions d'aprovació.

Les especificacions proposades pel producte Producte F 85 mg/mL solució injectable es mostren a la Taula 23:

Taula 23. Especificacions Producte F 85 mg/mL solució injectable.

ANÀLISI	ESPECIFICACIÓ
Aspecte de la solució	Solució transparent, de color lleugerament groc, no més intens que el color A1.
Densitat relativa	1,000 - 1,100 g/mL
pH	3,50 - 5,50
Identificació de principi actiu 5	Positiva
Contingut de principi actiu 5	80,75 - 89,25 mg/mL

En qualsevol moment de l'estabilitat que es produeixi algun canvi significatiu, implicarà la realització d'una investigació per trobar la causa d'aquest i prendre les mesures adequades. En general, el concepte de canvi significatiu d'un producte farmacèutic es defineix com:

1. Un canvi del 5% en el principi actiu respecte del seu valor inicial.
2. Qualsevol producte de degradació que superi el seu criteri d'acceptació.
3. No complir els criteris d'acceptació de l'aspecte o els atributs físics. No obstant això, es poden esperar alguns canvis en els atributs físics segons correspongui per a la forma de dosificació.
4. No complir el criteri d'acceptació del pH.

5.1.3. Resultats

Per facilitar l'estudi i la interpretació dels resultats, s'agrupen en taules de resultats al llarg del temps que dura la prova a l'Annex I.

Els resultats obtinguts en les proves d'estabilitat accelerada demostren que el producte no és estable emmagatzemat a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$. El contingut de **principi actiu 5** disminueix per sota de l'especificació després de 3 mesos d'estabilitat per a la presentació de 50 ml i després de 6 mesos d'estabilitat per a la presentació 20 ml.

Els resultats obtinguts en les proves d'estabilitat intermèdia mostren que, després de 12 mesos d'estabilitat a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\%$ HR, les propietats físiques no s'han vist alterades, encara que el contingut de **principi actiu 5** disminueix lleugerament.

Els resultats obtinguts en les proves d'estabilitat a llarg termini demostren que el producte és estable emmagatzemat a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\%$ HR durant 24 mesos. Les propietats físiques i romanen inalterades, el contingut de **principi actiu 5** es manté estable, en tots els casos dins dels límits d'especificació.

5.1.4. Conclusions

D'acord amb els resultats obtinguts, a 40°C el producte no és estable a partir dels 3 mesos a l'envàs de 50 ml i a partir dels 6 mesos a l'envàs de 20 ml. A partir dels 12 mesos el contingut de **principi actiu 5** disminueix en les condicions de 30°C i, per tant, no és del tot estable per marcar aquestes condicions d'emmagatzematge.

Finalment, d'acord amb la continua estabilitat del producte a 25°C , es proposa una vida útil de 2 anys, des de la data de fabricació, recomanant no emmagatzemar a més de 30°C .

6. Conclusions finals

En aquest treball s'han avaluat les diferents etapes que s'han de dur a terme per la comercialització d'un fàrmac genèric, des de l'estudi d'un producte de referència, passant per trobar una formulació en el que els analits siguin estables a les concentracions desitjades, fins a l'estudi de l'estabilitat d'aquesta nova formulació per a marcar una data de caducitat i unes condicions d'emmagatzematge.

Veient els diferents productes que s'han estudiat, he comprovat que aquest procés és molt complicat, costós i llarg, i encara que s'hi dediquin grans inversions, no sempre s'obtidran els resultats desitjats.

Un genèric, encara que sigui un medicament el qual es pot copiar la formulació i sigui més fàcil de desenvolupar que un medicament nou, té molts aspectes a considerar. L'estabilitat del producte no només depèn de les quantitats de principi actiu o d'excipients, sinó que depèn també en gran mesura de la qualitat d'aquestes matèries primeres, ja que els resultats poden variar significativament d'un proveïdor a un altre.

Finalment, concloure aquest treball amb l'aprenentatge d'haver participat en totes les etapes del procés, amb una gran satisfacció degut a la motivació que m'ha suposat fer-lo i el gran interès que m'ha generat per seguir coneixent la indústria farmacèutica.

7. Bibliografía

- [1] En genérico. (s.f.). *¿Cómo se fabrica un medicamento genérico?* <https://www.engenerico.com/fabricacion-medicamentos-genericos/> (darrera consulta maig 2021).
- [2] Asociación Española de Medicamentos Genéricos. (s.f.). *Fichas informativa sobre medicamentos genéricos.* de <https://www.aeseg.es/es/> (darrera consulta abril 2021).
- [3] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2014). *Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. *Agencia Española Medicam. y Prod. Sanit.*, pp. 8–18.
- [4] Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. (s.f.). *Guía de normas de correcta fabricación.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. de <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/guia-de-normas-de-correcta-fabricacion/> (darrera consulta maig 2021)
- [5] Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. (s.f.). *Fabricación de medicamentos.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/fabricacion-de-medicamentos/?lang=ca> (darrera consulta maig 2021).
- [6] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s.f.). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Prólogo.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.
- [7] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (31 de enero de 2013). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Capítulo 1. Sistema de Calidad Farmacéutico.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.
- [8] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (16 de febrero de 2014). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Capítulo 2. Personal.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.
- [9] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (1 de marzo de 2015). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Capítulo 3. Locales y equipos.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.
- [10] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (30 de junio de 2011). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Capítulo 4. Documentación.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.
- [11] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (1 de marzo de 2015). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Capítulo 5. Producción.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.
- [12] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (1 de octubre de 2014). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y*

Veterinario. Capítulo 6. Control de Calidad. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.

[13] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (31 de enero de 2013). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Capítulo 7. Actividades subcontratadas.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.

[14] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (1 de marzo de 2015). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Capítulo 8. Reclamaciones, defectos de calidad y retiradas de productos.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.

[15] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s.f.). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Capítulo 9. Autoinspección.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.

[16] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (1 de septiembre de 2014). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Parte II. Requisitos básicos para sustancias activas usadas como materiales de partida.* Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.

[17] The International Council for Harmonisation. (s.f.). *About ICH. Mission.* <https://www.ich.org/> (darrera consulta maig 2021)

[18] International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. (2009). *Pharmaceutical development Q8(R2).* ICH Expert Working Group, Harmonised Tripartite Guideline, 4, pp 3-6.

[19] Okamoto, N., Bito, T., Hiura, N., Yamamoto, A., Iida, M., Baba, Y., Fujita, T., Ishihara, A., Yabuta, Y., & Watanabe, F. (2020). Food Additives (Hypochlorous Acid Water, Sodium Metabisulfite, and Sodium Sulfite) Strongly Affect the Chemical and Biological Properties of Vitamin B12 in Aqueous Solution. *ACS Omega*, 5(11), 6207–6214. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.0c00425>

[20] Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. *Validación de métodos analíticos.* Ediciones A.E.F.I., Barcelona, març 2001.

[21] International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. (2009). *Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2).* ICH Expert Working Group, Harmonised Tripartite Guideline, 4, pp 6-12.

ANNEX I.

Taula 24. Resultats Producte F 85 mg/ml Solució injectable a les condicions 25°C ± 2°C / 60% ± 5%HR.

Condicions 25°C ± 2°C / 60% ± 5%HR		Producte F mg/mL Solució Injectable						Lot: 19/3	
Especificacions		Freqüència d'anàlisi							
Presentació: 20 mL		Inicial Maig 2019	3 mesos Agost 2019	6 mesos Nov 2019	9 mesos Febrer 2020	12 mesos Maig 2020	18 mesos Nov 2020	24 mesos Maig 2021	
Aspecte de la solució	Solució transparent, de color lleugerament groc, no més intens que el color A1.	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix	
Densitat relativa	1,000 - 1,100 g/mL	1,032	1,032	1,032	1,031	1,032	1,032	1,032	
pH	3,50 - 5,50	4,61	4,65	4,61	4,56	4,59	4,65	5,62	
Identificació de principi actiu 5	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Contingut de principi actiu 5	80,75 - 89,25 mg/mL	86,21	86,1	86,3	86,29	85,53	85,1	85,26	
Presentació: 50 mL									
Aspecte de la solució	Solució transparent, de color lleugerament groc, no més intens que el color A1.	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix	
Densitat relativa	1,000 - 1,100 g/mL	1,032	1,032	1,032	1,031	1,032	1,032	1,032	
pH	3,50 - 5,50	4,61	4,65	4,61	4,56	4,59	4,65	5,62	
Identificació de principi actiu 5	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Contingut de principi actiu 5	80,75 - 89,25 mg/mL	86,21	86,1	86,3	86,29	85,53	85,1	85,26	

Taula 25. Resultats Producte F 85 mg/ml Solució injectable a les condicions 30°C ± 2°C / 65% ± 5%HR.

Condicions 30°C ± 2°C / 65% ± 5%HR		Producte F mg/mL Solució Injectable					Lot: 19/3
Especificacions		Freqüència d'anàlisi					
Presentació: 20 mL		Inicial Maig 2019	3 mesos Agost 2019	6 mesos Nov 2019	9 mesos Febrer 2020	12 mesos Maig 2020	
Aspecte de la solució	Solució transparent, de color lleugerament groc, no més intens que el color A1.	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix	
Densitat relativa	1,000 - 1,100 g/mL	1,032	1,032	1,032	1,031	1,032	
pH	3,50 - 5,50	4,61	4,61	4,63	4,56	4,59	
Identificació de principi actiu 5	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Contingut de principi actiu 5	80,75 - 89,25 mg/mL	86,21	86,74	85,61	85,55	83,28	
Presentació: 50 mL							
Aspecte de la solució	Solució transparent, de color lleugerament groc, no més intens que el color A1.	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix	
Densitat relativa	1,000 - 1,100 g/mL	1,032	1,032	1,032	1,031	1,032	
pH	3,50 - 5,50	4,67	4,55	4,61	4,58	4,59	
Identificació de principi actiu 5	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Contingut de principi actiu 5	80,75 - 89,25 mg/mL	86,38	85,47	85,48	84,07	83,43	

Taula 26. Resultats Producte F 85 mg/ml Solució injectable a les condicions 40°C ± 2°C / 75% ± 5%HR.

Condicions 40°C ± 2°C / 75% ± 5%HR		Producte F mg/mL Solució Injectable			Lot: 19/3
Especificacions		Freqüència d'anàlisi			
Presentació: 20 mL		Inicial Maig 2019	3 mesos Agost 2019	6 mesos Novembre 2019	
Aspecte de la solució	Solució transparent, de color lleugerament groc, no més intens que el color A1.	Compleix	Compleix	Compleix	
Densitat relativa	1,000 - 1,100 g/mL	1,032	1,032	1,032	
pH	3,50 - 5,50	4,61	4,59	4,66	
Identificació de principi actiu 5	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Contingut de principi actiu 5	80,75 - 89,25 mg/mL	86,21	81,33	79,34	
Presentació: 50 mL					
Aspecte de la solució	Solució transparent, de color lleugerament groc, no més intens que el color A1.	Compleix	Compleix	Compleix	
Densitat relativa	1,000 - 1,100 g/mL	1,032	1,032	1,032	
pH	3,50 - 5,50	4,67	4,59	4,67	
Identificació de principi actiu 5	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Contingut de principi actiu 5	80,75 - 89,25 mg/mL	86,38	78,49	76,32	

