

5 **Método automatizado para la determinación de concentración, uniformidad del contenido y degradación del principio activo en formulaciones farmacéuticas**

Campo de la invención

10 La siguiente invención pertenece al campo de la química farmacéutica. Específicamente en lo relacionado con uniformidad de los principios activos en las formulaciones.

Estado de la técnica

Dentro del estado de la técnica, se encontraron resultados que sirven de antecedentes
15 técnicos a la solución que se pretende proteger. Encontrándose como único resultado relevante el que se describe a continuación.

US2008228428 "Sistema y método para la determinación no destructiva de la distribución espacial cuantitativa de componentes de un producto médico". Un método y sistema para el análisis no destructivo de dispositivos médicos. Utiliza un microscopio Raman confocal y
20 otras herramientas analíticas no destructivas para evaluar la distribución espacial de los componentes de un objeto como la distribución de un ingrediente farmacéutico activo (API) dentro de un polímero matriz. En una realización preferida, se utilizó espectroscopia Raman confocal para diferenciar cada componente que se encuentra en el stent coronario liberador de sirolimus. Las características espectrales únicas identificadas para cada componente se
25 usaron luego para desarrollar tres curvas de calibración separadas para describir la fase sólida de distribución que se encuentra en los stents recubiertos con polímero de fármaco. Las curvas de calibración fueron obtenidas mediante el análisis de perfiles de profundidad espectral Raman confocal de un conjunto de 16 formulaciones únicas de recubrimientos de polímeros de fármacos rociados sobre stents y sustratos planos.

30

Este método comprende el uso de espectroscopía Raman e instrumentos del infrarrojo cercano. Con metodologías de este tipo, el grado de discriminación de las composiciones está limitado al existir solapamiento de las señales que emiten el resto de compuestos excipientes y tampoco permiten determinar el nivel de degradación del principio activo. Por

5 otra parte, analizar el espectro por medio de refractancia en el infrarrojo **medio**, conlleva la dificultad de que la cantidad de luz infrarroja reflejada es extremadamente baja, lo que dificulta sobremanera el análisis en ese espectro.

El método propuesto utiliza un láser de alta potencia que trabaja en el infrarrojo medio, lo que significa que no existe riesgo de solapamiento de señales con los excipientes y/o
10 impurezas en la formulación. Adicionalmente, los datos obtenidos por espectrometría son analizados a través de un modelo de cuadrados mínimos parciales (PLS) implementados a una inteligencia artificial entrenada. Esto facilita la determinación de la concentración de componente activo de manera inmediata, así como la homogeneidad de su distribución en la muestra analizada. Adicionalmente, a través de un proceso de sustracción entre los
15 espectros encontrados y un espectro base, es posible determinar si existe degradación en el ingrediente activo, así como identificar la causa de la misma. Al igual que con la detección de la concentración del principio activo, la determinación del factor degradante se realiza por medio de la inteligencia artificial que utiliza un modelo de aprendizaje de máquina del tipo bosques aleatorios.

20

Breve descripción de la invención

La presente solución consiste en un método que permite determinar la cantidad y
25 uniformidad de contenido de principio activo en una formulación farmacéutica. Dicho método comprende la lectura por espectroscopía de la señal infrarroja del principio activo, usando preferiblemente un láser de cascada cuántica (QCL), aunque otras técnicas de espectroscopía también son válidas. La data que se obtiene de la espectroscopía es analizada a través de un modelo de análisis multivariable de cuadrados mínimos parciales
30 (PLS) y con ello se entrena una inteligencia artificial que luego es capaz de determinar la concentración del principio activo en la formulación farmacéutica. Así, haciendo medidas en diferentes puntos físicos de la formulación es posible obtener también la distribución del principio activo dentro de la misma y por ende, su uniformidad.

35 **Breve descripción de las figuras**

Figura 1. La figura 1 muestra un diagrama de flujo del proceso.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se ubica en el sector de la química farmacéutica, específicamente en el ámbito de las técnicas analíticas no destructivas para el control de calidad de formulaciones farmacéuticas sólidas y en polvo. Involucra tecnologías de espectroscopía infrarroja, procesamiento multivariable de datos, e inteligencia artificial aplicada al análisis químico.

El problema que se pretende resolver radica en la dificultad para determinar la concentración y uniformidad en la distribución de un principio activo dentro de una formulación farmacéutica sin destruirla. Regularmente, la determinación de la concentración, degradación y uniformidad de una formulación, implica su disolución y análisis de los componentes que la integran, siendo necesario emplear tiempo y recursos en preparar una muestra que luego será destruida. Otras técnicas que también permiten el análisis sin preparación de muestra, trabajan con el espectro infrarrojo cercano como la espectroscopía del infrarrojo cercano, la espectroscopía de Raman y la espectroscopía convencional.

Sin embargo, con estas técnicas, el grado de discriminación de las composiciones está limitado al existir solapamiento de las señales que emiten el resto de compuestos excipientes y tampoco permite determinar el nivel de degradación del principio activo. Por otra parte, analizar el espectro por medio de refractancia en el infrarrojo medio, conlleva la dificultad de que la cantidad de luz infrarroja reflejada es extremadamente baja, lo que dificulta sobremanera el análisis en ese espectro.

La solución que se pretende proteger, resuelve el problema planteado usando un método que combina el uso de un láser de cascada cuántica (QCL) y el análisis de los datos obtenidos a través de un modelo de cuadrados mínimos parciales (PLS) implementado a través de módulo de procesamiento de datos por medio de una inteligencia artificial. Éste facilita resultados sin preparación de muestra, con tiempos de análisis más cortos y alta sensibilidad. Adicionalmente, el método puede ser aplicado en tiempo real, lo que facilita la

5 aplicación de medidas de control durante el proceso. Donde el módulo de procesamiento de datos es un procesador que puede estar integrado a un equipo de cómputo.

Para mayor claridad en la ejecución del método, se precisa que los elementos técnicos mencionados en las reivindicaciones, incluyendo la medición del espectro en al menos ocho puntos de la superficie, el uso de inteligencia artificial para el análisis de los datos, la
10 comparación entre espectros para determinar la uniformidad, la identificación del factor degradativo mediante modelos de aprendizaje de máquina y la posibilidad de realizar el procesamiento en un servidor en la nube, forman parte integral de la implementación del proceso descrito en los párrafos siguientes. Cada uno de estos elementos se detalla en las secciones subsiguientes de la presente descripción con el fin de asegurar su comprensión
15 técnica plena y su correspondencia con el alcance reivindicado.

Para llevar a cabo el proceso, se realiza una medición del espectro infrarrojo medio en múltiples zonas de la superficie de la formulación, con un mínimo de ocho mediciones para intentar cubrir la mayor cantidad de área posible. La selección de un número mínimo de ocho mediciones no corresponde a una elección arbitraria, sino a una decisión técnica
20 basada en la naturaleza espectral de las formulaciones farmacéuticas sólidas. La variabilidad superficial típica de tabletas y polvos presenta fluctuaciones locales que no pueden capturarse adecuadamente mediante una o pocas mediciones puntuales. Ocho mediciones permiten cubrir un conjunto de posiciones distribuidas radial o geométricamente sobre la superficie, lo que garantiza la detección de variaciones representativas en la señal
25 del analito. Este número constituye el punto en que se logra un equilibrio entre (i) sensibilidad suficiente para diferenciar cambios locales de concentración y (ii) eficiencia operativa sin necesidad de un mapeo exhaustivo. Ensayos preliminares mostraron que menos de ocho mediciones tienden a subrepresentar la variabilidad espacial, reduciendo la confiabilidad del análisis multivariable. Por tanto, ocho es el mínimo técnico necesario para
30 permitir que la IA y el modelo PLS identifiquen correctamente tendencias de concentración, uniformidad y posibles patrones de degradación. El área o superficie de la formulación, se entiende como el área superficial que ocupa la formulación en polvo o tableta. En una modalidad preferida de la solución, se realizan veinte mediciones sobre la superficie de la formulación.

35 La medición puede realizarse con cualquier fuente de alto poder de emisión infrarroja, pero en una aplicación preferida de la invención, el instrumento utilizado es un láser de cascada

5 cuántica (QCL). La medición buscar recolectar el espectro de un analito concreto que ha sido previamente diferenciado.

Los datos de los espectros recuperados, son analizados por medio del módulo de procesamiento de datos a partir del uso de un modelo de PLS para predecir el grado de concentración y la distribución del mismo a partir de la comparación de concentraciones en
10 diferentes puntos de la superficie de la formulación. La comparación entre espectros para determinar la uniformidad se realiza evaluando diferencias en parámetros espectrales derivados de cada una de las mediciones. Estos parámetros incluyen: (i) intensidad relativa de bandas características del analito, (ii) relación de áreas bajo picos definidos, (iii) similitud vectorial entre espectros mediante correlación espectral y (iv) variaciones en absorbancias
15 específicas seleccionadas por el modelo PLS. El análisis conjunto de estas métricas permite identificar si las mediciones presentan una composición homogénea (alta similitud espectral) o si existen regiones con concentraciones superiores o inferiores del principio activo (disimilitud espectral detectable). Este procedimiento es plenamente reproducible y constituye la base analítica para la evaluación de uniformidad superficial.

20 Por su parte, el módulo de procesamiento de datos puede estar integrado a cualquier equipo de cómputo y en una modalidad preferida de la invención, se trata de un servidor que realiza el proceso en la nube. Con ello se facilita el procesamiento de datos desde cualquier dispositivo que tenga conexión con el servidor. El procesamiento en la nube, además, resulta ventajoso porque la cantidad de datos generados por las mediciones múltiples, junto
25 con la ejecución de los modelos PLS e IA, requiere capacidades de cómputo que pueden exceder las de un equipo local estándar. La arquitectura en la nube permite distribuir la carga computacional, ejecutar modelos más complejos en menor tiempo y procesar múltiples espectros simultáneamente. La inmediatez del procesamiento se garantiza mediante la disponibilidad continua del servidor remoto y la transmisión en tiempo real de
30 los datos espectrales desde el equipo de medición hacia el módulo de cómputo, lo que permite obtener respuestas instantáneas en entornos de producción o control de calidad.

La inteligencia fue previamente entrenada con datos de formulaciones con diferentes concentraciones y el grado de concentración específico del analito en la formulación. Donde
35 las diferentes concentraciones provistas varían en un rango probable de eficacia de la formulación. El uso de inteligencia artificial resulta necesario porque el conjunto de datos

5 espectrales presenta alta dimensionalidad y correlación entre variables, lo cual dificulta su análisis mediante métodos univariados o incluso multivariados simples. La arquitectura implementada consiste en un modelo híbrido en el cual el PLS reduce dimensionalidad y extrae componentes latentes, mientras que un clasificador supervisado (bosques aleatorios) interpreta los patrones residuales generados por el proceso de sustracción
10 espectral. Los criterios de decisión están determinados por: (i) la coincidencia entre los vectores espectrales obtenidos y los patrones aprendidos, (ii) la contribución de variables espectrales relevantes dentro de cada árbol del bosque aleatorio y (iii) el voto mayoritario de los clasificadores para determinar la presencia de analito, uniformidad e identificación del tipo de degradación. Esta estructura permite obtener resultados robustos y
15 reproducibles.

Durante el análisis, la inteligencia comprende una entrada de información que incluye los datos de espectros obtenidos de la formulación y el grado de concentración del analito.

Luego, por medio de un procesamiento de la información a partir de un vector de regresión
20 que debe coincidir con el patrón de señales del espectro del analito en estado puro, la inteligencia es capaz de establecer si se trata del analito y determinar su grado de concentración.

Opcionalmente, es posible aplicar el procesamiento para espectros múltiples de tal forma que la inteligencia identifique diferentes analitos y sus concentraciones.

25 Asimismo, la inteligencia es capaz de determinar si existe degradación de la formulación, al identificar una desviación del estándar con respecto a los espectros aprendidos de formulaciones en estado puro, a partir de la identificación de nuevas señales que corresponden a productos resultantes de la degradación.

Para establecer los límites en la evaluación, se realizó una comparación entre los espectros
30 obtenidos de mezclas con concentraciones de 0% a 20% respectivamente, a fin de identificar los efectos en los cambios físicos de los datos espectroscópicos.

Para determinar si existe degradación se realizó una sustracción entre espectros medidos en cuanto a peso de la formulación en formato tableta y polvo respectivamente para

- 5 encontrar las diferencias entre las superficies de ambas. La siguiente ecuación fue usada para calcular la sustracción:

$$D[Y_A - Y_B] = Y_A - (\alpha + \beta \times Y_B)$$

- Donde Y_a es el espectro medido; Y_b el estándar que tiene aprendido; alfa es el parámetro de corrección de la línea base; y beta corrige las diferencias de concentración de los componentes propios de la formulación.
- 10

Opcionalmente, la sustracción anterior es aplicable a formulaciones farmacéuticas con otros tipos de estructura. Sólo se requiere tener una línea base de patrón espectroscópico identificada para poder realizar la sustracción respecto a la muestra analizada.

- Con el resultado de la sustracción, la inteligencia artificial es capaz de realizar una clasificación del espectro obtenido a partir de un modelo de aprendizaje de máquina de bosques aleatorios y de esa forma, identificar el producto de degradación específico. Ello es fundamental para determinar la causa de la degradación del principio activo de la formulación (e.g. temperatura, humedad, etc.).
- 15

- Para identificar el factor degradativo, el modelo de bosques aleatorios emplea como variables de entrada las diferencias espectrales generadas tras la sustracción $Y_a - Y_b$, incluyendo aparición de nuevas bandas, desplazamientos de picos y variaciones en intensidades relativas. Estas características son comparadas con un conjunto de espectros previamente etiquetados correspondientes a formulaciones sometidas a condiciones controladas de estrés (temperatura, humedad, oxidación, entre otras). El clasificador determina el factor degradativo mediante la evaluación del patrón de similitud entre el espectro residual de la muestra analizada y los espectros residuales asociados a cada mecanismo de degradación previamente aprendido. Este procedimiento permite relacionar directamente las variaciones espectrales con la causa físico-química de la degradación del principio activo.
- 20
- 25

- El módulo de procesamiento de datos ofrece una salida que refleja en cifras porcentuales el grado de concentración y de distribución del analito en la formulación.
- 30