



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
CALIDAD POR DISEÑO EN EL DESARROLLO
FARMACÉUTICO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGA**

**PRESENTA:
KARINA AGUADO CASTREJÓN**

**TUTOR DEL TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN:
JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERÓN**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX.

AÑO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

JURADO ASIGNADO:

- PRESIDENTE:** Profesor: María del Socorro Alpizar Ramos
- VOCAL:** Profesor: Jorge Esteban Miranda Calderón
- SECRETARIO:** Profesor: Andrea Saori Majuf Trejo
- 1° SUPLENTE:** Profesor: Elsa Flores Marroquín
- 2° SUPLENTE:** Profesor: Carlos Jaso Martínez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio N-106, Edificio N, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón

SUSTENTANTE:

Karina Aguado Castrejón

Firma

Firma

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Índice

Glosario de Siglas y Abreviaturas	5
Introducción	6
0.0 Origen de Calidad por Diseño.....	10
Guías de la ICH como estándar mundial.....	10
Ámbito de Regulación Farmacéutica.....	11
1.0 Perfil del producto deseado (TPP).....	14
Consideraciones previas a establecer un perfil de producto	17
Tabletas	18
Especificaciones.....	19
Evaluaciones a la Materia Prima API y Excipientes (Q6A Specifications, 1999).....	22
Evaluaciones de la forma farmacéutica en proceso.....	23
Evaluaciones en el producto farmacéutico terminado PT	25
Desempeño del Medicamento	35
2.0 Requerimiento para un Desarrollo de Calidad	36
Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	36
Evaluaciones Físicoquímicas.....	38
3.0 Identificación de atributos críticos de calidad.....	45
Atributos críticos de calidad	45
Establecimiento de parámetros críticos de calidad	46
Formulaciones de Liberación Modificada	48
4.0 Proceso de fabricación	54
5.0 Evaluación de Liberación del fármaco.....	61
6.0 Análisis de Riesgos.....	62
El Análisis de Riesgo.....	62
Estimación del Riesgo.....	67
Herramientas del Análisis de Riesgo	69
Análisis Modo Falla y Efecto (FMEA)	71
Análisis de Riesgo, Puntos de Control Críticos (HACCP).....	71

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Estrategias de Control de Riesgo..... 73

Regulación en México 74

Aplicaciones del Análisis de Riesgos..... 78

 Aplicación en la fase de Desarrollo 78

 Caso de estudio de Análisis de Riesgo..... 80

7.0 Espacio de Diseño..... 83

 Espacio de Diseño en QbD..... 83

 Diseño de Experimentos..... 84

 Diseño Factorial:..... 85

 Plackett-Burman:..... 86

 Box-Behnken..... 86

 Utilidad 86

 Ventajas..... 87

 Ejemplo Caso de estudio 88

8.0 Ciclo de vida del producto 93

9.0 Mejora continua 97

Discusión..... 103

 Aplicación de la Calidad por Diseño 103

 Análisis de Riesgo componente indispensable de QbD para la Industria Farmacéutica..... 104

 Ventajas de un espacio de diseño fundamentado acorde a los principios de QbD..... 107

 Existen limitantes para la aplicación de QbD en la industria 108

Conclusión 109

Bibliografía:..... 111

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Glosario de Siglas y Abreviaturas

API	Active Product Ingredient
BPF/GMP	Buenas Prácticas de Fabricación/ Good Manufacturing Practices
CAPA	Corrective Actions Preventive Actions/ Acciones Correctivas Acciones Preventivas
CBS	Classification Biopharmaceutical System / Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Controls
CPP	Critical Control Points/ Puntos Críticos de Control
CQA	Critical Quality Attributes/ Atributos Críticos Calidad
CQRMA	Critical Quality Raw Material Attributes/ Atributos Críticos Calidad en Materia Prima
DoE	Design of Experiments/ Diseño de Experimentos
DS	Design Space/ Espacio de Diseño
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HACCP/APPCC	Hazard Analysis Critical Control Points/ Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control
ICH	International Conference on Harmonisation
MP	Materia Prima
NOM	Norma Oficial Mexicana
OTC	Over The Counter
PAT	Process Analytical Technology
PLM	Product Lifecycle Management/ Gestión del ciclo de vida del producto
QbD	Quality by Design/ Calidad por Diseño
QTPP	Quality Target Product Profile/ Perfil de Calidad del Producto Objetivo
TPP	Target Product Profile/ Perfil de Producto Objetivo

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Introducción

La Calidad por Diseño (QbD) es un enfoque al desarrollo de nuevos productos farmacéuticos con el objetivo de contar con toda la información requerida para obtener medicamentos de calidad durante todo su ciclo de vida. Es decir, la calidad por Diseño permite cumplir la principal misión de las farmacéuticas de proporcionar medicamentos innovadores y efectivos acordes a las necesidades actuales de la población, asegurando la calidad del producto y por tanto la seguridad del paciente.

Un desarrollo basado en calidad por diseño implica los siguientes principios (Yu L. A., 2014), (Lionberger R. L., 2008):

- ✓ Comenzar con objetivos predefinidos del medicamento o producto a obtener (TPP Target Product Profile)
- ✓ Profundo entendimiento de las propiedades, características, y variables del proceso y del producto
- ✓ Basado en principios o modelos científicos generados de la comprensión del proceso
- ✓ Empleo de análisis y manejo de riesgos
- ✓ Proceso de desarrollo sistemático y consistente
- ✓ Definición de un espacio de Diseño
- ✓ Contar con estrategias para mantener el estado de control

Se puede considerar a la Calidad por diseño como un conjunto de estrategias de síntesis y formulación en conjunto con métodos analíticos (Vogt, 2011) para desarrollar un proceso robusto; en correspondencia a los sistemas de calidad establecidos por la empresa.

La regulación aplicable a la Industria Farmacéutica es de las más estrictas, la variación de parámetros o especificaciones de producto fuera de los límites de aceptación definidos, significa grandes defectivos en el lote producido (Djuris, Ibric, & Djuric, 2013), generando re-trabajos, bajos rendimientos y en ocasiones pérdidas completas, debido a que el nivel de riesgo no es aceptable acorde a las políticas de calidad. Si en determinado momento el incumplimiento a atributos críticos de calidad en un producto es recurrente, se pone de

 <p>Facultad de Química</p>	<p align="center">Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico</p> <p align="center">Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica</p>	 <p align="center">UNAM</p>
--	--	--

manifiesto la falta de conocimiento sobre el producto y proceso, además de un mal manejo de la gestión de riesgos, lo que no permite alcanza el nivel de cumplimiento de calidad, haciendo necesario comenzar la búsqueda de nuevas estrategias desde modificaciones a la fórmula original, añadir controles o la implementación de nuevas tecnologías de proceso, es decir, un nueva y gran inversión no planeada todo con el objetivo de satisfacer el nivel de calidad, las exigencias del mercado y el marco regulatorio.

El realizar inversiones no planeadas de manera emergente pudo evitarse si desde un inicio se contara con un desarrollo basado en los principios de la calidad por diseño (QbD), permitiendo contar con un desarrollo robusto, un análisis de riesgos acorde a los datos científicos generados y un espacio de diseño dentro del cual se conoce y se maneja el producto.

Un Espacio de Diseño bien definido incluye la interacción y combinación de todos los atributos de materiales, procesos y demás parámetros o variables que impactan a la calidad final del producto (Vogt, 2011). Mediante el análisis de riesgo se logra la identificación de los parámetros críticos a controlar y el espacio de diseño dentro del cual es sano permitir su variación sin alterar la calidad del medicamento.

El espacio de diseño se establece mediante análisis y diseño de experimentos que permita evaluar adecuadamente la interacción de variables críticas del principio activo (API), materias primas (MP), materiales, equipos, procesos, contenedores, tiempos, etc. Con la información generada y herramientas estadísticas es factible la predicción del comportamiento del producto en diferentes escenarios.

Las especificaciones de Calidad del medicamento se desprenden del objetivo planteado (Q8 (R2) Pharmaceutical Development, 2009), considerando requisitos regulatorios y necesidades identificadas de los pacientes. El objetivo pre-definido de calidad también conocido como QTPP (Quality Target Product Profile), en el esquema de QbD, establece las características a satisfacer mediante la implementación de Calidad por Diseño. Incluye:

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

- CQA: Atributos críticos de calidad física, química, biológicos y microbiológicos en el límite o rango de cumplimiento regulatorio. Ejemplo: prueba de disolución
- CPP: Parámetros de control en proceso, parámetros a cuidar y controlar durante el proceso, para asegurar la calidad final, sin embargo, no son evaluados de manera regulatoria para liberar el medicamento. Ejemplo fuerza de compresión y dureza de la tableta
- Características de calidad solicitadas por necesidad y/o preferencia del paciente. Ejemplo sabor, presentación del empaque.

La implementación de calidad por diseño busca incluir desde la etapa de diseño y desarrollo los objetivos del producto deseado, la identificación de los atributos críticos y el conocimiento generado permite la definición de un espacio de diseño dentro del que estén consideradas las variaciones más comunes de materia prima y proceso, así como maneras de controlar aquellas variaciones que podrían tener impacto en la calidad del producto, es por esto que la calidad por diseño permitirá que sea más sencillo mantener la calidad del medicamento durante todo su ciclo de vida.

Actualmente la Calidad por Diseño es el paradigma de desarrollo al que apunta la industria farmacéutica, debido a que una inversión en un desarrollo robusto tendrá su remuneración en procesos capaces, dentro de control y formulaciones estables que disminuyan la necesidad de retrabajos, reprocesos e implementaciones emergentes como acciones correctivas.

Sin embargo, a nivel nacional es poco difundida la utilidad de la Calidad por Diseño y menos se le ha dado la relevancia necesaria de su aplicación, en el ámbito regulatorio se menciona de manera breve en la NOM-059-SSA1-2015 indicando que ha de abarcar desde la etapa de desarrollo a las etapas de fabricación para promover la mejora continua.

El presente trabajo ejemplificara la relevancia y utilidad de la Calidad por diseño en la Industria farmacéutica. Y la presente necesidad de darle a nivel nacional una mayor

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

importancia a la aplicación de los principios de calidad por diseño para el desarrollo de la industria farmacéutica nacional con visión futura y el apego estándares internacionales, además como estrategia de negocio para promover la obtención de productos estables con la calidad necesaria para la satisfacción de las necesidades del mercado.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

0.0 Origen de Calidad por Diseño

El concepto de calidad por Diseño fue introducido por el Dr Joseph M. en 1992 (Juran & Godfrey, 1999) (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015), él hace hincapié en que la calidad ha de ser desarrollada en conjunto con el diseño del producto, ya que la mayoría de las crisis que sufre un producto durante su ciclo de vida son debidas a la manera en que el producto fue concebido y a la falta de planificación en materia de calidad desde un inicio.

Guías de la ICH como estándar mundial

Una referencia mundial sobre cómo lograr la calidad de los productos farmacéuticos que se encontrarán en el mercado son las Guías de la ICH, tal como lo indica su misión la ICH busca armonizar los criterios mundiales que aseguren la calidad, seguridad, eficacia de los medicamentos desarrollados a través de recomendaciones enfocadas a la correcta interpretación de evidencias científicas en el desarrollo y aplicación de las directrices, guías y requisitos para el registro de productos farmacéuticos. El pilar fundamental para obtener la calidad deseada en un medicamento es apearse a la Buenas Prácticas tanto de investigación, de fabricación, de laboratorio y de documentación las cuales son abordadas principalmente en las guías de calidad correspondiente a las ICH Q.

Durante el desarrollo farmacéutico se consultan principalmente las siguientes guías:

(Drennen III, Quality by Design—What Does it Really Mean?, 2007):

- Q6A-Q6B Specifications.
- Q7 Good Manufacturing Practice.
- Q8 Pharmaceutical Development.
- Q9 Quality Risk Management.
- Q10 Pharmaceutical Quality System.

Las Guías Q8, Q9 y Q10 han sido desarrolladas por la ICH para facilitar la comprensión y la implementación de la calidad por Diseño en la industria farmacéutica.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

La guía ICH Q8 sienta los principios para el desarrollo de farmacéutico desde el 2005. Posteriormente en 2008 se incorporó el anexo denominado Q8 (R1), y desde el 2009 se publicó la versión actual Q8 (R2) el cual describe los principios de la Calidad por Diseño (QbD) y las estrategias para ejercer y llevar QbD a la implementación. Además la guía Q10 Sistema de Calidad Farmacéutica género grandes cuestionamiento por parte del Quality Implementation Working Group (IWG), sobre la manera de implementar las Guías Q8(R2), Q9 and Q10 para sustentar efectivamente un sistema de calidad, por lo que en el 2011 se integraron estos documentos junto con una sección de preguntas y respuestas en el documento Q8/Q9/Q10 Q&As (R4), el cual junto con la guía Q10 contienen aspectos sobre la aplicación de la Calidad por Diseño, apoyada en el Análisis de Riesgo para el desarrollo de un sistema de Calidad en la industria farmacéutica (International Council for Harmonisation, 2015).

Ámbito de Regulación Farmacéutica

La ONDQA (Office of New Drug Quality Assessment) en el 2005, introduce la iniciativa de la QbD para la evaluación del Sistema de calidad farmacéutica mediante PQAS (Pharmaceutical Quality Assessment System) lo cual implica el sometimiento de la documentación CMC que demuestre la QbD, es decir la documentación ha de respaldar:

- Conocimiento científico del producto y el entendimiento del proceso.
- La identificación y enfoque en los atributos críticos de calidad CQAs, su seguridad y eficacia.
- Evaluación de riesgos e impacto de las fuentes de variabilidad (diseño de experimentos).
- Control de procesos y estrategias para asegurar la calidad.
- Permitir a la FDA flexibilidad regulatoria en modificaciones post-aprobatorias.
- La innovación y mejora durante el ciclo de vida del producto.

Este programa de la ONDQA resultó en la obtención de experiencia para la FDA y para la Industria Farmacéutica en la implementación y ventajas de la QbD para el desarrollo y

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

aprobación de productos, así como la mejora continua aun en cambios post-aprobatorios. Si bien en los años del 2005 al 2012 se incrementó la aplicación de QbD y los estándares relacionados como CQAs, análisis de riesgos, diseño de experimentos se han aplicado adecuadamente; sin embargo, aún es necesaria la estandarización en conceptos como el espacio de diseño, el desarrollo de la manufactura continua y el establecimiento de especificaciones con relevancia clínica como la biodisponibilidad. (Moore, 2012).

La Calidad por Diseño también toma importancia regulatoria al ser evaluada y solicitada por las agencias de regulación farmacéutica, en el 2011 la EMA (European Medicines Agency) y la FDA (the U.S. Food and Drug Administration) lanzaron un programa piloto para la evaluación conjunta de la aplicación de los principios de la Calidad por Diseño, así como las operaciones que sería de relevancia a realizar la evaluación de las Buenas Practicas. En el pasado contar con un buen desarrollo, evaluación estadística y un análisis de riesgo apropiado no era sistemáticamente evaluado para la industria al momento de solicitar la autorización de comercialización de los medicamentos (Marketing Authorisation Application), esto será englobado en la evaluación regulatoria de QbD.

Los objetivos del programa fueron el establecimiento de evaluaciones en temas fundamentales de QbD como son el conocimiento durante el desarrollo, el establecimiento del espacio de diseño y la evaluación analítica en tiempo real. La implementación de las Guías de la ICH Q8, Q9 y Q10, contar con espacio de diseño de relevancia clínica, la inclusión en la documentación del dossier de la información del desarrollo, del espacio de diseño y su escalamiento, además de modelos para la evaluación durante el ciclo de vida del producto sustentados en el conocimiento por QbD, la evaluación continua y las estrategias de control para mantener la estabilidad y criterios de aceptación lote a lote. La flexibilidad regulatoria post-aprobatoria será facilitada en función de los datos y documentación presentada en el dossier, que sustente la comprensión del proceso y producto obtenida mediante la QbD (EMA-FDA, 2011).

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

La QbD descrita por la FDA representa un proceso sistemático para el desarrollo y manufactura, el cual se sustenta en el conocimiento científico y el análisis de riesgos para incrementar el conocimiento del producto, lo cual apoya el proceso de desarrollo desde la formulación y proceso para lograr la obtención de las características deseadas y establecidas como criterio de calidad en el producto.

La QbD ha de tomar en consideración los documentos regulatorios y guías para desarrollar el conocimiento propio del producto y contar con la evidencia documental que demuestre el entendimiento y conocimiento del proceso y del producto (Moore, 2012). Los datos generados sobre el producto han de entenderse como documentos vivos, así como el conocimiento ganado, la QbD se ha de aplicar también para su revisión periódica y promoción de la mejora continua.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

1.0 Perfil del producto deseado (TPP)

La calidad por diseño es un proceso sistemático de desarrollo el cual inicia con objetivos predefinidos, el establecimiento del perfil de calidad del producto objetivo (QTPP) (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015), (Djuris, Ibric, & Djuric, 2013) es la definición de las características a alcanzar en el producto a desarrollar tomando en consideración los principios de seguridad y eficacia. Esto incluye los parámetros o especificaciones de desempeño deseadas en el producto las cuales han de ser directriz su desarrollo.

La aplicación de la calidad por diseño se aplica desde la etapa de desarrollo de la formulación y continúa en diversas etapas, además el conocimiento recolectado del producto y del proceso se aplicará para mantener el estado de control o visualizar oportunidades de mejora. La tabla 1 muestra las etapas y principios involucrados para aplicar la calidad por diseño, los cuales se han de tomar en consideración desde un inicio en el desarrollo y tenerlos en cuenta al momento de establecer el QTPP (Quality Target Product Profile) ya que el perfil objetivo ha de ser factible de alcanzar mediante los procesos a desarrollar, posteriormente los principios de QbD se implementaran y corroborara su eficacia para al final obtener el producto deseado (Vogt, 2011).

Para comenzar el planteamiento metódico del producto farmacéutico a desarrollar, lo principal es tener claro cuál es perfil objetivo de dicho producto (TPP), considerando el cumplimiento de las especificaciones solicitadas por las autoridades regulatorias, así como las características demandadas por el paciente a fin de cumplir con la calidad para la intención de uso de dicho producto.

La información descrita para el TPP puede incluir, por ejemplo (Yu L. , 2008), (Q8 (R2) Pharmaceutical Development, 2009), (Warren, Quality by Design (QbD) Overview, 2015):

- Vía de administración deseada.
- Especificar una forma farmacéutica.
- Obtención de un perfil de liberación.
- Vectorizar la liberación órgano específica.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

- Incrementar la vida útil del medicamento.
- Obtención de una formulación para un sector particular (ejemplo una fórmula pediátrica).
- Adaptar un sistema contenedor cierre o envase particular para dosificación.

El TPP proporciona una guía de los requerimientos y metas a alcanzar mediante el desarrollo para un producto de calidad.

Tabla 1 Aspectos involucrados en la calidad por diseño (Djuris, Ibric, & Djuric, 2013), (Nasr, 2011)

Etapa	QbD
Desarrollo farmacéutico	<ul style="list-style-type: none"> • Conocer los atributos de MP, API y del Proceso, e incluirlos en el CQA. • Realizar experimentos multivariados. • Establecer el Espacio de diseño. • Empleo de PAT (Process Analytical Technology).
Manufactura	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustar la manufactura al espacio de diseño. • Procesos validados dentro del ciclo de vida. • Verificación continua. • Estrategias robustas de control. • Empleo de estadística para mantener el control de proceso.
Control de proceso	<ul style="list-style-type: none"> • Estrategias PAT que favorezcan nueva información y retroalimentación. • Seguimiento a procesos y apertura a mejoras post aprobatorias.
Especificaciones de producto	<ul style="list-style-type: none"> • Basadas en QTPP.
Estrategias de control	<ul style="list-style-type: none"> • Fundamentado en estrategias de control de riesgos, tras el conocimiento del producto y proceso.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Administración durante el ciclo de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Empleo de pruebas de liberación en tiempo real y reducción de análisis al final de la producción. • Llevar a cabo acciones preventivas y acciones correctivas • Facilitar la mejora continua
---	--

El esquema de la Calidad por Diseño aplicada al Desarrollo Farmacéutico, es equivalente a contar con objetivos predefinidos del medicamento o producto a obtener. Al comenzar la etapa de desarrollo se requiere identificar los atributos críticos para diseñar un producto de calidad, como se indica en la ICH Q8 la calidad de un producto realmente no depende de evaluaciones al producto final, sino que ha de estar fundamentada desde su desarrollo mediante el establecimiento de los objetivos que definirán la calidad, a partir de dichos atributos se fijaran especificaciones, parámetros de control y evaluación de riesgos en las diversas etapas del ciclo de vida del producto (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015).

Los objetivos serán determinados por la evaluación del mercado que se pretende alcanzar, incluyendo especificaciones fundamentales para el correcto funcionamiento terapéutico, aspectos regulatorios del sitio a comercializar, criterio y preferencias de los pacientes potenciales.

Un medicamento de calidad no solo debe ser efectivo en su desempeño terapéutico, preventivo y/o rehabilitatorio, sino que además de ser agradable al paciente, para asegurar su apego al tratamiento con el medicamento de elección (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015) ((CHMP), Committee for Medicinal Products for Human Use, 2011), pues no se puede olvidar que al final un medicamento es un producto que cuenta o contará tras un vencimiento de patente con competencia en el mercado.

Por tanto, la inversión en un desarrollo adecuado, con objetivos claros y sustentados por métodos científicos desde la evaluación de materias primas, formulación, proceso, análisis

 <p>Facultad de Química</p>	<p align="center">Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico</p> <p align="center">Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica</p>	 <p align="center">UNAM</p>
--	--	--

y la evaluación de riesgos asociados permitirá a la industria ofrecer un medicamento líder y de preferente elección por el paciente, reduciendo la inversión del desarrollo y contar con procesos bajo control.

Consideraciones previas a establecer un perfil de producto

- Estudios de factibilidad: Permitan identificar la disponibilidad o accesibilidad a los recursos requeridos para obtener el TPP. Pretende enfocar los recursos y requerimientos de diseño del área médica, de área técnica, aspectos de mercadotecnia y de ámbito legal.
- Evaluaciones de mercado: Evaluar el mercado al cual estará dirigido el medicamento (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015), verificar si existen medicamentos del mismo tipo, si es el caso cual es la formulación líder, sus características, cuales son las necesidades y preferencias de este mercado, por ejemplo, forma farmacéutica más aceptada.
- Información de insumos: Determinar los insumos que se necesitaran y la disponibilidad de recursos, conocer las características generales de la materia prima, propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas del principio activo, conocer también las de los excipientes posibles; se profundizara en las características de la materia prima durante la etapa de pre-formulación.
- Conocimiento Regulatorio: Informarse sobre la regulación local (Djuris, Ibric, & Djuric, 2013) y aquella aplicable de acuerdo a los mercados a distribuir para el tipo de medicamento que se pretende desarrollar, conocer los requisitos para la adquisición de materia prima, requisitos del sitio de fabricación, las especificaciones con las que ha de cumplir el producto, o patentes relacionadas.

El presente trabajo se enfocará a las formas farmacéuticas sólidas de administración oral, en especial a la formulación de tabletas debido a que constituyen una forma farmacéutica ampliamente empleada, (Pérez Zazueta, 2013) siendo la de mayor aceptación en pacientes, con la consideración de pacientes pediátricos menores de 6 años para los que el tamaño

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

es una restricción para su empleo ((CHMP), Committee for Medicinal Products for Human Use, 2011).

Las tabletas ofrecen las siguientes ventajas:

- ✓ Estabilidad del principio activo (API).
- ✓ Aceptación por la mayoría de los pacientes.
- ✓ Administración sencilla.
- ✓ Fácil transportación.
- ✓ Diferentes procesos de fabricación.
- ✓ Múltiples estrategias de identificación (logo, marca, forma, color)
- ✓ Posibilita enmascarar sabores u olores desagradables del fármaco.
- ✓ Atraer al consumidor mediante color o identidad propia del medicamento.
- ✓ Desarrollo de formulaciones de liberación modificada.

((CHMP), Committee for Medicinal Products for Human Use, 2011), (FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2014)

Tabletas

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas unidosis de uno o más fármacos y aditivos obtenidos por compresión uniforme (FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2014). Además, las tabletas como forma farmacéutica, posibilita la modificación de tiempo de liberación del API, para controlar la biodisponibilidad. Se tienen comprimidos de liberación inmediata, liberación prolongada, liberación programada (por características fisiológicas como a un pH), liberación retardada.

En función de las características del fármaco y excipientes elegidos se emplea alguno de los siguientes métodos de manufactura (Propst, 1998):

- Granulación vía húmeda.
- Granulación vía seca.
- Compresión directa.

La compresión directa será el método de manufactura de preferencia (siempre que las propiedades de excipientes y fármaco lo permitan) ya que implica un menor número de

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

etapas, que los procesos de granulación y por tanto menor merma y mayores rendimientos. Además, no somete al principio activo al estrés de condiciones de humedad y calor como la granulación húmeda; y proporciona tabletas de baja friabilidad y durezas adecuadas.

Para un método de manufactura por compresión directa, la formulación ha de emplear excipientes denominados de la misma manera, excipientes compresión directa, los cuales mejoran las propiedades de la mezcla de polvos y permitir una apropiada compresión en una sola etapa. El empleo de algunos agentes de compresión directa puede aumentar el costo de formulación, sin embargo, se balancea respecto a un descenso en el costo de producción (Siew, 2015).

La selección de excipientes se realiza en función de las propiedades del principio activo, el proceso de manufactura que se desea realizar, y las características buscadas en el producto final; por ejemplo, obtener un buen flujo de polvo para tabletear, friabilidades menores al 1%, la disolución del API en tiempo indicado o su estabilidad en las condiciones de almacenamiento ((CHMP), Committee for Medicinal Products for Human Use, 2011).

Más adelante se indicarán criterios fundamentales para la selección de excipientes acorde a las características deseadas en el medicamento.

Especificaciones

El perfil del medicamento objetivo ha de considerar las características demandadas por el paciente, para satisfacer las necesidades del mercado, además como criterio básico de calidad ha de cumplir con los atributos críticos de calidad que se identifiquen durante el desarrollo y ha de apegarse al cumplimiento de las especificaciones requeridas por autoridades regulatorias.

Una especificación es la descripción de una sustancia o producto incluyendo los parámetros y/o criterios de aceptación que demuestra la calidad de un producto para su uso designado, aprobado por autoridades regulatorias apropiadas. Se basan en estándares o surgen de la evaluación de impacto de atributos de calidad de producto, por lo que son parte importante

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

del sistema de control de calidad para asegurar la eficacia y seguridad (Q6A Specifications, 1999), (Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, 2016).

La regulación y las resultantes especificaciones aplicables a la industria farmacéutica son estrictas, debido a que los productos fabricados son medicamentos destinados a preservar o mejorar la salud y por ende la calidad de vida de las personas; de tal manera que para lograrlo se requiere un estricto control que garantice la seguridad y eficacia del medicamento liberado para su comercialización y durante su vida útil.

A nivel global se pueden tomar de referencia las guías de la ICH, para establecer y consultar especificaciones aplicables a un producto por sus características o forma farmacéutica. Las Guías de la ICH fueron redactadas con el objetivo de armonizar el sector farmacéutico mediante la unificación de los criterios aplicables para la investigación, desarrollo, producción y comercialización en el mercado farmacéutico (International Council for Harmonisation, 2015).

Las Guías de la ICH se han dividido en los siguientes apartados (por sus siglas en inglés): Q (Calidad / Quality), S (Seguridad / Safe), E (Eficacia / Efficacy) y M (Multidisciplinario / Multidisciplinary) Dentro del presente trabajo se hará mención a las guías de calidad en especial Q6, Q7, Q8, Q9 y Q10.

Cabe resaltar que dichas guías son lineamientos o recomendaciones, es decir, no son de observancia obligatoria en el país, sin embargo, son la base para el establecimiento de las normativas que rigen al sector farmacéutico

Al momento de comenzar a definir las características a evaluar de las materias primas y del producto es recomendable consultar la Guía de la ICH Q6A la cual comprende, Specifications: Test Procedures And Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products: Chemical Substances.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Cada producto puede exhibir características propias, por lo que durante el estudio de desarrollo se han de determinar los intervalos o criterios límite a establecer como especificaciones.

La evaluación del cumplimiento de las especificaciones es importante desde la selección de la materia prima, controles durante el proceso de manufactura, hasta las evaluaciones al producto terminado y aun al producto en el mercado con estudios de estabilidad y farmacovigilancia. Es decir, se ha evaluar de manera integral todo el ciclo de vida útil del medicamento que permita conocer y asegurar los atributos críticos de calidad (Nasr, 2011).

Para el establecimiento de especificaciones se debe disponer de datos farmacéuticos del desarrollo, datos relevantes a estándares de productos farmacéuticos, y evaluaciones preliminares para determinar la estabilidad. El establecimiento de especificaciones ha de considerar que durante el desarrollo se identifiquen los atributos críticos de calidad (CQAs) y las fuentes de variación identificadas, intervalo de variabilidad inherente a la manufactura para determinar puntos de control, procesos analíticos para fijar intervalos de especificación de esta manera establecer la tolerancia de un proceso y los criterios de aceptación que aseguren el cumplimiento del QTPP (Djuris, Ibric, & Djuric, 2013).

Para el proceso de desarrollo es muy importante estimar con los datos generados, los parámetros adecuados a aplicar en el escalamiento del proceso, dado que estos serán los que verdaderamente tengan impacto en el producto liberado al mercado farmacéutico.

De manera inicial se representará los datos obtenidos de manera gráfica, es un auxiliar para visualizar el comportamiento de determinado parámetro del medicamento, para establecer el intervalo aceptable. Además, la representación gráfica ayudará más adelante durante la producción del medicamento a visualizar tendencias del producto o proceso y para así mantener el proceso dentro de control.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Aspectos esenciales a evaluar acorde al Perfil del producto deseado serán:

Evaluaciones a la Materia Prima API y Excipientes (Q6A Specifications, 1999)

➤ Contenido de Agua:

Es importante evaluar si el fármaco es higroscópico, sufre degradación por humedad, o cuenta con variedades polimórficas hidratadas. Respecto al resultado de contar con variedades pseudopolimórficas hidratadas será importante mantener esta evaluación para la materia prima. En caso de ser higroscópico, o degradable por humedad, establecer las condiciones a cuidar en el proceso, diseño de empaque, y evaluaciones finales de estabilidad del medicamento.

➤ Tamaño de Partícula:

Es muy importante a considerar en las formas farmacéuticas de tabletas y suspensiones. El tamaño de partícula ha de ser evaluado desde el desarrollo y además de su análisis manejar una especificación para proveedores, debido a que impactara en atributos críticos de calidad final del Producto Terminado como son la velocidad de disolución, biodisponibilidad, e incluso la estabilidad.

➤ Polimorfismo

Si la materia prima presenta polimorfos (formas hidratadas, diferentes formas cristalinas o amorfas), será importante evaluar el impacto de emplear cada una sobre la biodisponibilidad, el desempeño farmacéutico, estabilidad y en caso necesario establecer la prueba en el certificado de evaluaciones necesarias a la MP para la fabricación con la especificación del estado polimórfico.

Técnicas para su determinación son: IR de estado sólido, rayos X de difracción, espectroscopia Raman, análisis térmicos espectroscopia diferencial de barrido (DSC), termogravimétrico (TGA) y análisis térmico diferencial (DTA).

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

➤ Quiralidad

Si el fármaco cuenta con enantiómeros se ha de incluir en las pruebas de MP la identificación del enantiómero de actividad terapéutica. La exclusión del enantiómero no deseado para la formulación se ha de realizar como el resto de las impurezas.

Evaluaciones de la forma farmacéutica en proceso

Durante la manufactura es necesario evaluar cuales son los aspectos críticos del proceso que impactaran a la calidad final del producto, de manera que se establezcan puntos de muestreo y control indicativos del desempeño del proceso, aunque no sean incluidos como especificación final para liberación del medicamento. Los controles en proceso se realizan con la finalidad de detectar si se requieren ajustes de operación para seguir adelante y obtener el producto terminado acorde a las especificaciones del certificado (Q8 (R2) Pharmaceutical Development, 2009).

Es necesario determinar que se evaluará en cada punto control del proceso y bajo que consideraciones.

Durante el desarrollo del medicamento se reúnen datos y conocimiento de las propiedades del medicamento para establecer los criterios de especificación

➤ Dureza

De reciente inclusión en la FEUM, la dureza es una prueba de control en proceso, la cual también puede ser evaluada como criterio de especificación en producto terminado. Para la prueba se ha de indicar el tipo de aparato, la fuerza aplicada por segundo en el movimiento de la platina o sonda, la orientación del comprimido. La prueba evalúa la resistencia mecánica de las tabletas, la dureza debe ser la apropiada para mantenerlas integras en etapas posteriores de la manufactura y durante su distribución.

Sin embargo, la dureza también es importante de controlar debido a que está relacionada con la disolución del producto terminado. Una tableta extremadamente dura indica potencialmente una extremada unión entre los excipientes y el API, lo cual dificulta la

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

disolución apropiada, al contrario una tableta en extremo suave podría favorecer la desintegración prematura, por lo que la dureza ha de encontrarse en un intervalo óptimo (Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2014) (Miller, 2013) (Osorio Fortich, Mercado Camargo, Matiz Melo, & León Méndez, 2016).

Un valor de dureza adecuado para tabletas puede ser entre un 6 a 10 Kp, siempre que esto no afecte a su disolución, para lo cual también la elección de excipientes (en especial aglutinantes y desintegrantes) es fundamental.

➤ Friabilidad.

Recientemente en la última edición de la FEUM fue incluida como prueba a realizar en el proceso de fabricación solo de carácter de recomendatorio, es indicativa de la fuerza de unión intra e inter partículas en una tableta, demostrando que la compresión de polvos fue adecuada para resistir la abrasión, desgaste y el estrés mecánico de las etapas subsecuentes como el acondicionamiento, y transporte. La especificación para acreditar esta prueba es obtener tabletas integrales sin rupturas con una pérdida de peso menor al 1.0% como criterio de liberación (FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2014).

➤ Peso

Considerando que el mezclado fue homogéneo. Establecido como control en proceso para evaluar y controlar la dosificación uniforme. Alrededor del peso objetivo debe tener una estrecha variación +/- 5% (Q6A Specifications, 1999)

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

➤ Dimensiones

También se establece como control en proceso, con la finalidad de verificar el empleo del punzón adecuado además de ser indicativo de la fuerza de compresión (grosor de tableta). La variación en dimensiones ha de ser mínima, al estar ajustado adecuadamente el equipo.

➤ Uniformidad de dosis

La evaluación de uniformidad de dosis puede requerirse como control en proceso además de incluirse en el análisis del producto terminado. (Ver Evaluaciones en el producto farmacéutico terminado PT)

Únicamente si durante el desarrollo farmacéutico se comprueba que las características evaluadas como control en proceso, impactan de manera crítica el medicamento, entonces han de ser incluidas como criterios de evaluación en el producto terminado (Q6A Specifications, 1999).

Evaluaciones en el producto farmacéutico terminado PT

Las evaluaciones al Producto terminado, última etapa de control de calidad del medicamento ofrecido al público, estos han de incluir: (Q6A Specifications, 1999)

- Requisitos para la función terapéutica.
- Especificaciones de impacto regulatorio.
- Características de satisfacción al paciente.

➤ Aspecto:

Siempre se ha de incluir la descripción de la tableta ya que es la manera más rápida de identificación, ya sea para distinguirla de otros medicamentos desde la producción hasta para el consumo en caso de politerapias. Más aún en cuestión de regulación permite detectar falsificaciones por diferente impresión dejada por el punzón de tableteado. Y es sencillo identificar cambios físicos en el medicamento durante el almacenamiento, indicando su estabilidad.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

También el aspecto es una de las características de gran impacto en el consumidor.

- Tabletas de tamaño mediano son ideales para su fácil administración
- Color agradable un color blanco es bien aceptado para formulaciones adultas, en el caso de formulaciones pediátricas, tabletas coloridas se vuelven más atractivas a los niños.
- Forma no convencional, pero de fácil deglución, característica distintiva (por ejemplo, un rombo).

(Q6A Specifications, 1999)

➤ **Características Organolépticas:**

No son generalmente evaluadas en un Certificado analítico, sin embargo, debido a la criticidad son importantes de considerar durante el proceso de desarrollo, ya que influyen totalmente en la aceptación del producto terminado por parte del paciente.

Las tabletas pasan un mínimo tiempo en la boca, aun así, se puede percibir un sabor amargo o desagradable del API, para disminuirlo o enmascararlo se emplean excipientes como polioles, los cuales además de poder actuar como diluyente dan un sabor dulce a la formulación ((CHMP), Committee for Medicinal Products for Human Use, 2011)

➤ **Identidad del principio activo:**

Prueba de aspecto normativo y de vital importancia al paciente, se ha de corroborar que el API indicado sea el suministrado por la tableta. Debe ser capaz de discriminar de sustancias similares, generalmente se acepta realizarlo por combinación de métodos cromatográficos como HPLC/UV, HPLC/EM, GC/EM.

➤ **Valoración**

También constituye una prueba de carácter normativo e indispensable para el paciente ya que los principios activos dosificados han de estar en la cantidad y proporción correcta. Además, se cuantifican conservadores e impurezas cuando es fundamental contar con la información de contenido. Al igual que valoración, se emplean técnicas cromatográficas (HPLC).

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

➤ Uniformidad de dosis

Del mismo modo prueba de carácter normativo e indispensable para el paciente ya que los principios activos dosificados han encontrarse en igual dosis en las tabletas suministradas. Puede ser evaluado por variación de masa de la forma farmacéutica, o por uniformidad de contenido del principio en cada forma farmacéutica, para discernir que evaluación emplear dependerá de si tableta contiene el principio activo en cantidad mayor a 25mg o este corresponde a 25% o más de la masa total, emplear Variación de masa. El caso contrario si tableta contiene el principio activo en cantidad menor a 25mg o este corresponde a menos de 25% de la masa total se determinará por uniformidad de contenido.

➤ Sustancias relacionadas e Impurezas

Esta prueba es muy importante ya que más allá de ser de carácter normativo, comprueba que no se contenga en determinada cantidad otros componentes similares, derivados o contaminantes que interfieran con la función terapéutica.

Demuestra que no exista interacción entre excipientes o entre una combinación de fármacos dando lugar a productos de degradación. Se han de establecer límites individuales para productos de degradación identificados, no identificados y total de productos de degradación

(FARMACOPEA DE IOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2014), (Q6A Specifications, 1999)

➤ Disolución y Liberación del Fármaco

Es una prueba de carácter normativo que mide la liberación del API a partir de la forma farmacéutica que lo contiene y su disolución en un medio de prueba. Además, es indispensable al ser indicativa de la biodisponibilidad que tendrá el API en el paciente ya que los principios activos dosificados además de estar en la cantidad y proporción correcta, se han de liberar de la forma farmacéutica (tableta) para ejercer su actividad terapéutica.

Para productos de disolución inmediata basta con la medición de una muestra a determinado tiempo. Mientras que para productos de liberación modificada se han

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

de establecer las condiciones del muestreo que permitan evaluar el tipo de liberación, por ejemplo, para las de liberación extendida se requieren múltiples tiempos de muestreo que evalúen su liberación a lo largo de las horas indicadas; o bien para las de liberación retardada dos etapas de estudio probablemente en diferentes medios. (FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2014), (Q6A Specifications, 1999)

La prueba de disolución está dirigida a evaluar en el producto terminado la liberación dentro de especificaciones para el fármaco, de manera que se obtenga el desempeño biológico deseado, por lo que las características del medio de análisis han de representar las condiciones fisiológicas que se tendrá en el paciente, por lo que los medios de disolución pueden contener enzimas (gástricas o pancreáticas), ser de pH ácidos 1.2(HCl 0.1N) y 4.5, neutros o ligeramente básicos (pH 6.8 o 7.5) dependiendo del sitio esperado de liberación del API, sin embargo se ha de ser cuidadosos al añadir tensoactivos como polisorbato y lauril sulfato de sodio.

Las especificaciones para considerar el cumplimiento de la prueba han de considerar además de la solubilidad, la permeabilidad y la farmacocinética del producto, al establecer el porcentaje que se ha de liberar de la forma farmacéutica.

La disolución in vitro es predictiva del desempeño in vivo, bajo esta consideración se han de evaluar las tabletas y como auxiliar en el desarrollo de nuevas formulaciones. (Yu L. , 2008), (Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata., 1997), (Yu LX, 2015)

➤ **Contenido de Agua:**

Dependiendo la característica de un medicamento higroscópico o degradable por humedad es importante determinar el contenido de agua, generalmente se emplea titulación Karl Fisher o bien pérdida por secado. (Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2014), (Q6A Specifications, 1999)

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

➤ Estabilidad

Posterior a la etapa de desarrollo es indispensable garantizar su seguridad y eficacia durante el tiempo de caducidad designado.

➤ Desintegración

En pocas formulaciones es una evaluación final, generalmente se realiza durante el desarrollo, sin embargo, se desea una rápida desintegración ya que generalmente estará relacionada a una rápida disolución.

Para formulaciones de disolución rápida la desintegración ha de ser mayor al 80% en 250mL por 15min a pH 1.2, 4.0 y 6.8 (Q6A Specifications, 1999).

Se ha de fundamentar la frecuencia para evaluar cada prueba, ya sea lote a lote o bien de forma periódica, mediante un análisis de riesgo en cuanto a su criticidad y tendencia en cumplimiento.

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	

Tabla 2. Resumen de las evaluaciones mínimas considerar durante el Desarrollo de un nuevo medicamento en forma farmacéutica de Tabletas

Forma Farmacéutica: Tabletas		
Etapa	Evaluación	Características
MP	Tamaño de Partícula	Impactara en atributos críticos de calidad final del Producto Terminado como son la disolución, biodisponibilidad, e incluso la estabilidad.
	Contenido de Agua	Determinar si el fármaco es higroscópico, degradable por humedad, o cuenta con variedades polimórficas hidratadas.
	Higroscopicidad	Evaluar la higroscopicidad de los excipientes considerados para la formulación, impactara en la proporción en que se empleen y en la selección del material de empaque para la estabilidad deseada.
	Polimorfismo	Ante la posibilidad de formas hidratadas, diferentes formas cristalinas o amorfas, se ha de evaluar el impacto en emplear cada una sobre la biodisponibilidad, el desempeño farmacéutico, y estabilidad
	Quiralidad	Identificar posibles enantiómeros, considerar como prueba de impurezas
	Pureza	Grado farmacéutico para los componentes, incluir determinación de límite de impurezas como son metales pesados o sustancias relacionadas que podrían resultar adversas a la salud.
	Material de Empaque	Determinar el tipo de contenedor requerido para cumplir con la estabilidad y eficacia planteada para el

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

		desempeño objetivo del producto. Así como considerando el mercado al que está dirigido.
Proceso de Fabricación	Flujo de la formulación	Es importante no solo determinar el flujo de los excipientes y API, sino también evaluar el flujo de la formulación, ya que esta será la que se lleve al proceso de dosificado y por tanto impacte a la uniformidad de contenido.
	Compresión del material	Conocer las propiedades de deformación de los componentes y su influencia en la mezcla. Los materiales pueden ser plásticos, elásticos o fragmentables al aplicarles una fuerza. Lo ideal es emplear componentes plásticos de manera que esta propiedad sea predominante en la mezcla y facilite el proceso.
	Dureza	Controlar para mantener tabletas integras en etapas posteriores de la manufactura y durante su distribución. Se relaciona con la disolución y humedad de la formulación.
	Friabilidad	La compresión de polvos fue adecuada para resistir el estrés mecánico de las etapas subsecuentes. La especificación tabletas integras sin rupturas con una pérdida de peso menor al 1.0%. (USP)
	Peso Promedio	Control de mínima variación alrededor del peso objetivo, manera de controlar la uniformidad de dosis.
	Dimensiones	La variación ha de ser mínima. Verifica el empleo del punzón y fuerza de compresión adecuados
	Uniformidad de Dosis	En nuevos procesos puede requerirse como control en proceso además de incluirse en el análisis de PT

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

PT	Aspecto	Manera rápida de identificación, tanto en asuntos regulatorios, como en identificación en problemas asociados a la estabilidad, así como identificación por el paciente
	Características Organolépticas	Principalmente influyen en la aceptación del producto por parte del paciente
	Identidad del principio activo	Identificar el API indicado sea el contenido en la tableta. Debe ser capaz de discriminar de sustancias similares.
	Valoración	Determinar qué cantidad y proporción correcta de principios activos se encuentren dosificados en la forma farmacéutica. Además, se cuantifican conservadores e impurezas cuando es fundamental contar con la información de contenido.
	Uniformidad de dosis	Los principios activos dosificados han encontrarse en igual dosis en las tabletas suministradas. Según el contenido del API puede ser evaluado por: <ul style="list-style-type: none"> • Variación de masa de la forma farmacéutica: Cuando es mayor 25mg o corresponde a 25% o más de la masa total. • Uniformidad de contenido del principio: Cuando es menor a 25mg o corresponde a menos de 25% de la masa total.
	Sustancias relacionadas e Impurezas	Corroborar la ausencia o mínima cantidad de otros componentes similares, derivados o contaminantes que interfieran con la función terapéutica.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

		Demuestra en estudios de estabilidad que no exista interacción entre excipientes o entre una combinación de fármacos dando lugar a productos de degradación
	Disolución y Liberación del Fármaco	<p>La liberación del API de la forma farmacéutica es esencial para ejercer su actividad, indispensable para la función terapéutica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disolución inmediata: medición de una muestra a determinado tiempo. • Liberación modificada: establecer las condiciones del muestreo, por ejemplo <ul style="list-style-type: none"> ◆ liberación extendida: múltiples tiempos de muestreo ◆ liberación retardada dos etapas de estudio en diferentes medios
	Contenido de Agua	Dependiendo la característica de un medicamento higroscópico o degradable por humedad es importante determinar el contenido de agua

Se tomará como ejemplo de estudio los medicamentos de alto consumo y de libre venta (OTC), entre éstos destacan a nivel nacional los medicamentos para resfriado/tos, los cuales en el 2012 representaron 649 millones de dólares en ventas en México y se estima una tasa media de crecimiento del 3.4% en el periodo comprendido del 2012-2017 (Pérez Zazueta, ProMéxico SE, 2013).

En México, así como en diversos países, el resfriado es una enfermedad usual un billón de personas sufre de resfríos en los Estados Unidos. (NIH National Library of Medicine, 2014). Aun al ser un padecimiento sencillo resulta en decremento de las actividades cotidianas debido

 <p>Facultad de Química</p>	<p align="center">Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico</p> <p align="center">Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica</p>	 <p align="center">UNAM</p>
--	--	---

a sus molestos síntomas estornudos, dolor de garganta, congestión nasal, tos. Grupos de fármacos que los contrarrestan son (NIH National Library of Medicine, 2016):

- Descongestivos nasales.
- Los antitusígenos.
- Los expectorantes.
- Los antihistamínicos.
- Los analgésicos/ antipiréticos.

Al ser medicamento de libre venta, se han de dosificar en una fórmula de buena aceptación por el consumidor. Anteriormente se describieron las ventajas de las tabletas como forma farmacéutica y su gran aceptación por los pacientes, de manera que será la forma farmacéutica de preferencia a desarrollar.

El tratamiento del resfriado común y la tos deberá disminuir o eliminar los síntomas, permitiendo al enfermo continuar con sus actividades cotidianas.

Se requiere una acción rápida, que proporcione pronto alivio de los síntomas al paciente, lo cual se traduce al perfil de producto deseado (TPP) como un tiempo de disolución corto, entre 15 a 30 min para liberar el activo. Sin embargo, también se pretende que la toma de medicamentos no interfiera con la actividad diaria, por lo que otra característica importante es disminuir la frecuencia de administración, mediante una formulación de liberación modificada.

Comprimidos de liberación modificada que permitan una primera liberación del fármaco para alcanzar el efecto terapéutico (ANDA, 2012), y continuar con una liberación progresiva que mantenga la biodisponibilidad del fármaco dentro de la ventana de acción terapéutica. Lo cual permite ampliar los intervalos de administración.

Cabe resaltar que OTC para el resfriado utilizan combinaciones de fármacos tales como Paracetamol (320 a 500 mg), Dextrometorfano (10 mg), Clorhidrato de fenilefrina (5 mg),

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

bromfeniramina, Cafeína. Por lo que se ha de tomar en consideración las características de todos los API, y su combinación resultante, para el adecuado el desarrollo de farmacéutico.

Desempeño del Medicamento

En resumen, para un medicamento que contrarreste el resfriado común y la tos, se proponen las siguientes características:

- Fármaco efectivo de efecto terapéutico comprobable.
- Principios activos en dosis adecuada y uniforme en cada tableta.
- No interacción entre los fármacos, excipientes y material de empaque.
- Sabor agradable (excipientes en formulación).
- Deseable proceso de manufactura por Compresión directa (selección de excipientes y controles en proceso).
- Excipientes de compresión directa (costo formulación vs costo de proceso).
- Forma farmacéutica tabletas.
- Tabletas de liberación modificada.
- Color característico y/o distintivo para distintas dosis.
- Cumplimiento regulatorio.
- Costo final accesible (competente en el mercado sin decremento a la calidad).

En el ejemplo elegido para el perfil del producto, tabletas para el resfriado se encontraron como representantes los siguientes medicamentos de referencia:

- Tabcin infantil®: ácido ascórbico / maleato de clorfenamina / bitartrato de fenilefrina / paracetamol (Bayer)
- Sedalmerck flu®: bromfeniramina, maleato / cafeína / paracetamol (Merck)
- Contac active®: cafeína/ clorhidrato de fenilefrina/ paracetamol (Glaxosmithkline)
- Histiacyl flu®: cafeína / maleato de clorfenamina / clorhidrato de fenilefrina / paracetamol (Sanofi-Aventis).

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	

2.0 Requerimiento para un Desarrollo de Calidad

La parte fundamental de un medicamento es el fármaco a suministrar, en función de sus características se elegirán las demás materias primas, como son excipientes, material de empaque adecuado para preservar la integridad del fármaco en la forma farmacéutica, así como el correcto desempeño terapéutico.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Para simplificar el estudio del API se creó el sistema de Clasificación Biofarmacéutica (CBS), el cual como muestra la Tabla 3, agrupa los fármacos en función de su solubilidad acuosa y permeabilidad a membranas biológicas intestinales, características importantes para encontrarse biodisponibles y ejercer su actividad (Yu L. , 2008).

Tabla 3. Sistema de Clasificación biofarmacéutica (Yu L. , 2008)

Sistema Clasificación Biofarmacéutica		Permeabilidad	
		Alta	Baja
Solubilidad	Alta	Clase I	Clase III
	Baja	Clase II	Clase IV

Cabe mencionar los criterios para determinar la Solubilidad y la Permeabilidad.

Alta solubilidad esta referenciada en 250 mL de medio acuoso con un pH en un intervalo de 1.0 a 7.5.

Alta Permeabilidad hace referencia a la absorción intestinal de más del 90% del fármaco. Con base al grupo de la Clasificación Biofarmacéutica al cual pertenezca el fármaco, existen pasos limitantes para su biodisponibilidad, se muestran en la tabla 4, mismos que se pretenden superar durante el desarrollo de calidad, mediante la modulación de parámetros farmacéuticos y así lograr la biodisponibilidad del fármaco deseada. Los parámetros que se pueden elegir son desde la forma farmacéutica y método de producción apropiados.

Tabla 4. Paso limitante para lograr la biodisponibilidad del fármaco de acuerdo al SCB (Baki, Chaudhari, Guadana, & Boddu, 2015)

Grupo de SCB	Paso limitante
I	Vaciamiento gástrico
II	Disolución
III	Absorción intestinal
IV	Disolución y Absorción, por tanto: Baja biodisponibilidad

Acorde a las características del fármaco se selecciona la forma farmacéutica (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007); el sistema de Clasificación biofarmacéutica es una útil guía en la elección de excipientes a emplear en la formulación, como lo ejemplifica el diagrama 1 se han de elegir excipientes modificadores de las características del fármaco (Baki, Chaudhari, Guadana, & Boddu, 2015) hasta llegar a la formulación ideal.

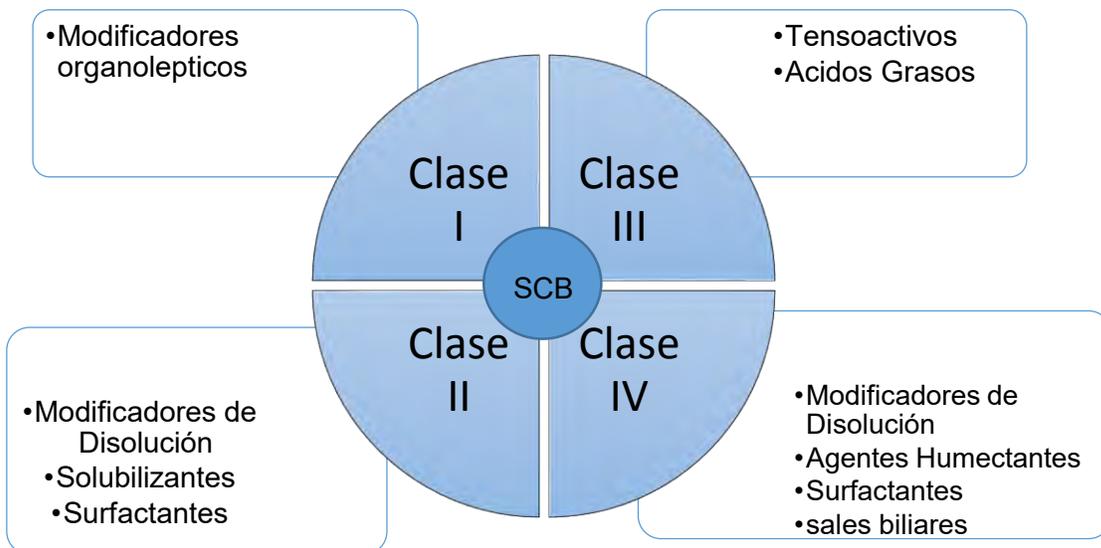


Diagrama 1. Excipientes recomendados para la formulación de tabletas, según la clasificación biofarmacéutica del API.

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	

La biodisponibilidad real del fármaco también se ve influenciada por procesos de metabolismo, motivo por el que en el 2005 se propuso una clasificación que incluya dicho proceso: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y disposición del Fármaco (SCBDF). La tabla 5 muestra los efectos del metabolismo que genera cada fármaco para su absorción.

Tabla 5 Efectos en metabolismo ocasionados por fármacos de las clases de SCB. (Baki, Chaudhari, Guadana, & Boddu, 2015), (Yu L. , 2008).

Clasificación Biofarmacéutica	Efecto en el metabolismo (generalmente)
Clase I	Saturación de los transportadores. No efecto de eflujo
Clase II	Sustratos de enzimas. Sustrato o inhibidores de eflujo por glicoproteína-P
Clase III	Buena biodisponibilidad en lumen intestinal, penetrabilidad limitada y afectada por transportadores de eflujo
Clase IV	Sustrato enzimático o de transportadores de eflujo

Evaluaciones Físicoquímicas

Anteriormente en la Tabla 2 se mencionaron las evaluaciones a realizar a la materia prima, incluido el principio activo, sus principales fundamentos y especificaciones típicas. Estas características han de ser punto de partida para fijar los requerimientos a proveedores en cuanto a especificaciones de aceptación de materia prima disminuyendo esta fuente de variabilidad entre lotes, además de ser fundamentales para determinar los parámetros críticos de controlar del proceso (Dave, Saoji, Raut, & Haware, 2015).

Pocas veces el principio activo cuenta con propiedades óptimas que permitan su dosificación, una vez que se conocen las propiedades que influirán en el perfil del

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

medicamento (Fisicoquímicas y Biofarmacéuticas) se han de seleccionar los excipientes a emplear en la formulación, que cuenten con características que permitan dosificarlo, su absorción y preservación del API; por último en función del perfil de medicamento objetivo verificar el cumplimiento de los parámetros de calidad y diseñar las especificaciones (liberación y estabilidad) a cumplir del medicamento (Baki, Chaudhari, Guadana, & Boddu, 2015).

Al momento de establecer las especificaciones con que ha de cumplir la metería prima se ha de considerar que las características del principio activo están relacionadas entre sí, determinado tamaño de partícula y polimorfismo impactaran en la disolución del API, también el tamaño de partícula y su forma generaran un buen o mal flujo.

Algunas propiedades importantes del API son, (Q6A Specifications, 1999)

- Tamaño de partícula.
- Polimorfismo.
- Flujo.
- Compactibilidad de polvo.
- Higroscopicidad.
- Disolución (ver CBS).
- Estabilidad (sufre degradación termodinámica, a la luz, o por humedad).
- Oxidación.

Es importante caracterizar éstas propiedades del fármaco, para determinar la formulación más adecuada al desempeño esperado del medicamento, el uso del excipiente adecuado puede mejorar las características del fármaco a formular (Dave, Saoji, Raut, & Haware, 2015), (Q8 (R2) Pharmaceutical Development, 2009).

En la tabla 6 se muestran los excipientes para emplear acorde a las características del principio activo, y algunos ejemplos.

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	

Tabla 6 Características del API y los excipientes recomendados (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009), (Munjal, Koradia, Boddu, & Bansal, 2015), (Chowhan, 1998):

Característica del API		Excipientes	Ejemplos	Auxiliares a
Higroscópico		Afines al agua, con objetivo de captarla preferentemente antes que el API.	Silica, Manitol, Sorbitol, celulosa microcristalina y fosfato de calcio tribásico.	Estabilidad
Oxidable		Agentes antioxidantes, quelantes	Tocoferol, butilhidroxianisol y EDTA	Estabilidad
Sensible a la Luz		Absorbentes de luz UV (colorantes)	Curcumina y riboflavina	Estabilidad
Mal Palatabilidad		Saborizantes, endulcorantes. Excipientes para recubrir	Sucrosa, sorbitol, aspartame y Opadry	Aceptación del paciente
Apariencia desagradable (color)		Colorantes y Excipientes para recubrir	Solubilidad acuosa: amarant y allura red Liposoluble: Indigo carmín IV Insoluble: Lacas de Aluminio	Aceptación del paciente
Forma de partícula	Esférica	Mejoren flujo con punzones. Antiaderentes	Esterato de magnesio y talco	Flujo de polvos
	Equidimensional bordes agudos	Mejoradores de Flujo entre partículas. Deslizantes	Talco, esterato de magnesio y dióxido de silicio	

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico		 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica		

	Irregular	Mejoradores de Flujo Deslizantes Generalmente son muy cohesivas	Talco, esterato de magnesio y dióxido de silicio	
	Fibrosa	Mejoradores de Flujo, Deslizantes; muy cohesivas	Talco, esterato de magnesio y dióxido de silicio	
Compresibilidad	Plástica	Acorde al proceso de fabricación, para una compresión directa se prefieren materiales de compresibilidad plástica, que permiten mantener la forma del comprimido	Celulosa Microcristalina y Spray Dried Lactosa Monohidrato	Aspecto (Evitar laminación, decapado, despostillamiento)
	Elástica			
	Fragmentable			
Alta Solubilidad acuosa		Desintegrantes Potenciadores de permeabilidad Mucoetención	Crospovidona y croscaramelosa sódica, HPMC, poliacrilatos,	Mejorar permeabilidad
Carácter Hidrófobo		Desintegrantes Auxiliares de solubilidad	Crospovidona, croscaramelosa sódica, sales	Mejorar absorción

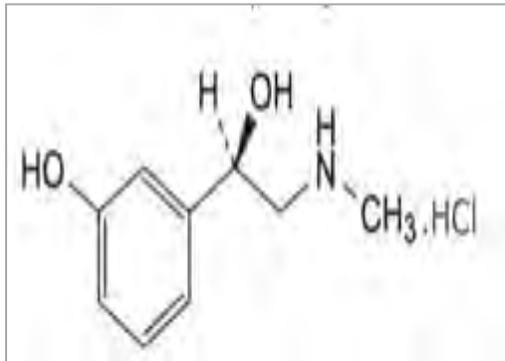
Se continúa con el ejemplo de estudio medicamento para el resfriado, considerando los siguientes fármacos representativos:

- Clorhidrato de fenilefrina: Amina simpaticomimética utilizada por vía oral en combinación con otros fármacos en el tratamiento de la gripe, resfriados (congestión nasal).
- Dextrometorfano: Fármaco antitusivo empleado en medicamentos contra la tos y el resfriado.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

A continuación, se presenta sus principales características (FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2014):

Clorhidrato de Fenilefrina



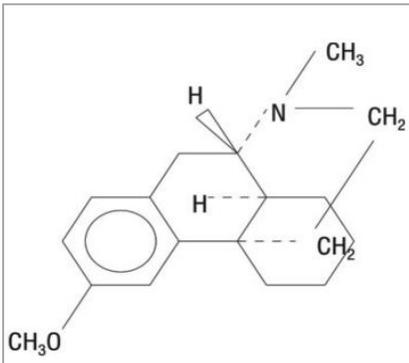
- Dosis: 5mg vía oral
- Farmacocinética: por vía oral, la fenilefrina se absorbe de forma irregular siendo, además rápidamente metabolizada. Su efecto persiste aproximadamente 1 hora.

Figura 1 Estructura de Clorhidrato de Fenilefrina

- Propiedades:
 - Color: blanco puro.
 - Valor pH: 4.5 - 5.5 (Ph. Eur. 2.2.3).
 - Descomposición térmica: No presenta descomposición al conservar a temperaturas que no excedan los 25 °C. Proteger de la irradiación solar directa.
 - Solubilidad en agua (20°C) es totalmente soluble, en etanol es bastante soluble. En cloroformo y éter es Insoluble.

 <p>Facultad de Química</p>	<p align="center">Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico</p> <p align="center">Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica</p>	 <p align="center">UNAM</p>
--	--	--

Dextrometorfano



- Dosis: 10 -20 miligramos cada 4horas, vía oral.
- Farmacocinética: Absorción rápida en el tracto gastrointestinal, con actividad antitusiva a los 15-30 minutos. Semivida plasmática de 11horas y ventana de actividad terapeutica antitusiva de entre 5-6 horas

Figura 2. Estructura de Dextrometorfano

- Propiedades:
 - Color: blanco.
 - Aroma: inodoro.
 - Solubilidad: insoluble en agua y soluble en cloroformo.
 - pH: 3.0-4.2.

Bajo el esquema de calidad por diseño se han de conocer a profundidad las características de los componentes a emplear en la formulación y para comenzar la selección de excipientes es fundamental conocer las propiedades del principio activo.

El conocer las propiedades de los componentes a emplear en la formulación, es la referencia para el establecimiento de las especificaciones de MP y las pruebas necesarias para demostrar su cumplimiento, adicional a esto el proveedor ha de emitir un certificado de análisis del producto que nos proporciona, donde también se demuestre su calidad y su especificaciones acordadas para la compra del API y otros insumos para la fabricación del medicamento, además se han de estudiar propiedades críticas y comportamiento acorde a las características de fabricación (anteriormente mencionadas en tablas 2 y 6).

Las evaluaciones pertinentes permitirán la generación de conocimientos de forma que durante el desarrollo se cuente con un adecuado manejo del ingrediente activo a dosificar,

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

se elijan los excipientes y material de empaque apropiado, la forma farmacéutica, el proceso de manufactura ideal.

Comprender las características del producto permite generar un espacio de diseño justificado dentro del cual se puedan modificar variables sin un impacto a la calidad del producto de manera que soporte las especificaciones establecidas (Q8 (R2) Pharmaceutical Development, 2009), (Questions and Answers on Design Space Verification, 2013) para un medicamento con la liberación adecuada, y el análisis de riesgo pertinente bajo las situaciones de producción.

El Desarrollo farmacéutico ha de describir y establecer bases sólidas respecto al producto a desarrollar que sustenten la elección de la forma farmacéutica y la formulación acorde a la intensidad de uso. Además, la información generada durante el desarrollo farmacéutico será la base de la gestión del riesgo durante el ciclo de vida del medicamento (Q8 (R2) Pharmaceutical Development, 2009).

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	

3.0 Identificación de atributos críticos de calidad

Atributos críticos de calidad

La ICH Q8 define atributos críticos de calidad (CQA por sus siglas en inglés) como aquellas propiedades o características ya sean físicas, químicas, biológicas o microbiológicas las cuales han de estar dentro de un determinado rango o límite, para cumplir con la calidad del producto (Q8 (R2) Pharmaceutical Development, 2009).

En el perfil del medicamento a desarrollar los CQA's son principal y directamente influidos por las propiedades del fármaco, la selección de excipientes, formulación, proceso de manufactura, material de empaque, ilustradas en figura 3. Por esto también resulta importante establecer cuáles son las propiedades consideradas atributos críticos de calidad del fármaco y excipientes a emplear en el desarrollo del medicamento, estos serán evaluados en el proceso rutinario de fabricación y acordados como especificaciones con el proveedor de dicho insumo (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015).



Figura 3. Principales componentes y etapas que influyen en el cumplimiento de los CQA's

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Los atributos críticos de calidad se traducen en especificaciones derivadas en parte del perfil de calidad del producto objetivo, mediante un análisis de riesgo se establecen prioridades y nivel de criticidad de los CQA's para la determinación de los parámetros de control, con la intención de realizar una revisión y ajustes necesarios que aseguren el mantenimiento de dichas propiedades en el rango óptimo de calidad.

El desarrollo farmacéutico fundamentado en la Calidad por Diseño (QbD) implica establecer un perfil de producto objetivo, el cual incluya a manera de especificación o controles, los atributos críticos de calidad identificados hasta el momento de comenzar el desarrollo; con la consideración de poder incrementar o ajustar los atributos críticos de calidad requeridos a medida que se conozca más del comportamiento de las materias primas y proceso para la obtención del medicamento terminado (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015), (Tébar Pérez, 2010).

En la fase de desarrollo, a través del análisis de riesgo, se ha de establecer un espacio de diseño en el que sea posible la evaluación de las consecuencias de la modificación a los parámetros (ya sean de formulación o proceso), de forma que se establezca un Espacio de Diseño dentro del cual sea factible trabajar manteniendo en cumplimiento los atributos críticos de calidad.

Establecimiento de parámetros críticos de calidad

La definición de los Atributos críticos de calidad del producto surge desde establecer el Perfil de calidad del producto objetivo QTPP (Quality Target Product Profile), más aquellos que sean identificados con su correspondiente prioridad durante el análisis de riesgos, y el cual es primordial para desarrollar las estrategias de control o parámetros de control en proceso (CPP's) (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015).

Los atributos críticos de calidad han de tomar en consideración:

- Uso destinado del medicamento (formulación y aplicación clínica).
- Dosis requerida.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

- Liberación del fármaco y atributos que afecten su farmacocinética.
- Estabilidad (empaquete y sistema contenedor).
- Estudio de Mercado, demandas características para el tipo de producto.
- Regulación aplicable para el tipo de medicamento y mercado dirigido.

(García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015), (Lionberger, Lee, Lee, Raw, & Yu, Quality by Design: Concepts for ANDAs, 2008)

Retomando el ejemplo de medicamentos para el resfriado y tos, se tiene como TPP una liberación modificada, de liberación inicial ágil que permita alcanzar la ventana terapéutica, además mantener una liberación sostenida con el fin de reducir o evitar la administración constante. Es decir, el principal CQA distintivo para esta formulación es la liberación controlada del fármaco.

Para tal fin es recomendable que el fármaco a dosificar presente una amplia ventana terapéutica y comience su actividad a baja dosis de manera que sea posible realizar una formulación para dosificar varias dosis de liberación sostenida que cubran el periodo deseado con menor número de administraciones y sin exceder un límite de toxicidad del fármaco. (Sáez, Hernández, & Sanz Angulo, 2004)

Los fármacos anteriormente mencionados Clorhidrato de Fenilefrina, Dextrometorfano, se administran en baja dosis de 5mg y 10 o 20mg respectivamente, y su efecto terapéutico es de corto tiempo, requiriendo una nueva administración a las 4horas. Por lo cual un medicamento de liberación modificada es ideal para satisfacer las necesidades del paciente.

Respecto al perfil de producto presentado en este ejemplo el atributo crítico de calidad del medicamento contra los síntomas del resfriado resulta ser la liberación del fármaco, en la cual influye su tiempo de disolución, así como también las condiciones que desencadenan la liberación y se ha de tomar en consideración la biodisponibilidad deseada.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Los excipientes empleados para la formulación han de liberar el activo a un ritmo proporcional a su vida media en circulación, permitiendo mantener concentraciones terapéuticas efectivas (Suñe Negre). Cuidadosamente se han de definir las evaluaciones pertinentes y especificaciones para vigilar el atributo crítico de calidad y aspectos relacionados.

Formulaciones de Liberación Modificada

Con el objetivo de controlar el sitio, el momento o la velocidad de liberación del principio activo se emplean formulaciones de liberación modificada. Se desarrollan formulaciones con distintos perfiles de liberación acorde a los requerimientos terapéuticos, requerimientos del paciente, y por tanto han de ser establecidos dentro de los objetivos del producto. Por ejemplo:

- Formulaciones de Liberación extendida: Permiten reducir la frecuencia de dosificación
- Formulaciones de Liberación Retardada: Diseñadas para liberar el fármaco tiempo después a la administración, generalmente en función de diferencias en las condiciones fisiológicas.
- Formulaciones de Acción Repetida, puede presentarse como comprimidos multicapa: Contienen dos dosis del principio activo, uno para liberación inmediata y otra para retardada o extendida
- Formulaciones de liberación dirigida: Contienen un componente o marcador que las vectoriza a determinado sitio donde se concentran, absorben o ejercen su acción

Un componente importante de la formulación empleado en gran parte de los sistemas de liberación modificada son los polímeros, los cuales se eligen en función de sus propiedades para el desarrollo del sistema de liberación objetivo (Sáez, Hernández, & Sanz Angulo, 2004): En la tabla 7 presenta las principales propiedades de los polímeros a tomar en consideración según el tipo de formulación y mecanismo de liberación que se pretenda para el medicamento (Evonik Industries, 2011).

Tabla 7. Propiedades de los polímeros empleados para formulación

Polímeros	
Forma	<ul style="list-style-type: none"> • Línea • Ramificados • Entrecruzada
Peso Molecular	<ul style="list-style-type: none"> • Longitud de la molécula • Grado de Polimerización
Compatibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Biocompatibles • No biocompatibles
Degradables	<ul style="list-style-type: none"> • Biodegradables • No biodegradables
Otras Propiedades	<ul style="list-style-type: none"> • Viscosidad • Densidad • Solubilidad

La liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica esta principalmente controlada por las propiedades del polímero empleado en la formulación. Los mecanismos más conocidos de liberación son los siguientes:

- Difusión a través de la formación de poros.
- Degradación (hidrólisis del polímero).
- Erosión del polímero.
- Bombas osmóticas.

Suelen ocurrir como procesos simultáneos con uno predominante (Sáez, Hernáez, & Sanz Angulo, 2004), (Costa, Arancibia, & Aiache, 2004).

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	

Adicional al polímero, los excipientes modifican o moderan la liberación del fármaco, la tabla 8 enlista categorías de excipientes con su función:

Tabla 8 Excipientes empleados para modificar la liberación del fármaco, (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Función	Categorías de Excipientes	Ejemplos
Promover la absorción de agua	Excipientes hidrófilos	Hidroxipropil Almidón Ciclohexidrinás (exterior).
	Tensoactivos	Lauril sulfato de sodio, Polisorbato 80.
	Plastificantes	Propilenglicol, Ftalato polivinilacetato.
	Excipientes osmóticos	Soluciones saturadas, electrolitos: MgSO ₄ , Acetato de Sodio
Disminuir la absorción de agua	Excipientes hidrófobos	Esterato de magnesio, Talco.
Promotores de hidrólisis	Polímeros	Polímeros con sustituyentes residuales de ácidos: Policarbofil, Poli(met)acrilatos, (Eudragit).

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Las formulaciones de liberación modificada más usuales son:

- Tabletas recubiertas.
- Sistemas Reservorios.
- Formulación osmótica
- Formulación matricial hidrofílica soluble.
- Formulación de matriz lipofílica.
- Formulación de matrices bioadhesivas.
- Formulación matricial insoluble inerte.

Las características principales de cada forma farmacéutica se muestran en la tabla 9 (Suñe Negre), (Sáez, Hernáez, & Sanz Angulo, 2004). De acuerdo a las características de las formulaciones de liberación modificada descritas en la Tabla 9, una forma farmacéutica viable para lograr la liberación controlada de los fármacos empleados en medicamentos contra en resfriado, Clorhidrato de Fenilefrina y Dextrometorfano, elegidos para caso de estudio, será: matriz hidrofílica soluble

El Clorhidrato de Fenilefrina es un fármaco con buena solubilidad acuosa, sin embargo, el Dextrometorfano carece de esta propiedad. La elección de una matriz hidrofílica soluble permite formular tanto fármacos hidrofílicos como hidrofóbicos, gracias a la variedad de polímeros disponibles. La velocidad de liberación disminuye con el tiempo debido a la disminución de concentraciones de los fármacos, esta característica lejos de ser una desventaja, posibilita cumplir con uno de los requerimientos en el perfil de producto, la liberación controlada, citado anteriormente CQA la formulación ha de presentar “una liberación inicial ágil que permita alcanzar la ventana terapéutica, además mantener una liberación sostenida con el fin de reducir o evitar la administración constante.”

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Formulación mínima propuesta para medicamento de liberación prolongada contra el resfriado Tabletas de Clorhidrato de Fenilefrina / Dextrometorfano (15.0 mg/ 30.0 mg por tableta de 200 mg)

Componente	Cantidad	Función
Clorhidrato de fenilefrina	15.0 mg	API
Dextrometorfano	30.0 mg	API
HPC (Klucel MF)	60.0 mg	Polímero hidrosoluble
Lauril sulfato de sodio	10.0 mg	Tensoactivo
Esterato de magnesio	2.0 mg	Lubricante
Avicel 200	83.0 mg	Diluyente



UNAM

Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico



Facultad de Química

Trabajo Monográfico de Actualización
Licenciatura Química Farmacéutico Biológica

Tabla 9 Principales características de Formulaciones para controlar la liberación del fármaco

	Tabletas Recubiertas	Sistema reservorio	Matriz Osmótica	Matriz hidrofílica soluble	Matriz Lipoílica	Matriz Bioadhesivas	Matriz insoluble inerte
Esquema del sistema							
Polímeros empleados en Fabricación	Base en celulosa: Aquacoat (FMC) Surealse Derivados vinílicos	Eudragit, acrilatos	Polimetacrilato, etilcelulosa, acetato de celulosa	HPMC, HPC, HEC, CMC(Na), PEO	Glicerilpalmitato	Alginato sódico, carbopol 934, CMC, carragenato, poliacrilamida	Etilcelulosa, Acetato de celulosa, metacrilatos, cloruro de polivinilo
Ventajas	Bajo costo, Protección al fármaco del medio, Enmascarar sabor,	Protegen al fármaco del medio. Liberación depende del tipo de polímero	Liberación de orden cero, Independiente de condiciones del medio. Grandes volúmenes	Bajo costo, Rápida formulación Diversidad de polímeros Fármacos poco, o muy solubles	Bajo costo Sencillas Fármacos lipídicos	Localización en el sitio de absorción, Incrementa tiempo de residencia Gran contacto de fármaco-mucosa	Independiente de condiciones fisiológicas
Desventajas	Fallas en uniformidad del recubrimiento	Difícil liberar fármacos de alto peso molecular. Alto costo, remover Sis.	Alto costo Fármacos han de ser estables en disolución	Velocidad de liberación disminuye con el tiempo	Variabilidad intrínseca Liberación variable Dependencia pH y enzimas	Alto costo Extensa evaluación de calidad Irritación a mucosa Especificidad de sitio de adhesión	Extensa evaluación de control de calidad Excreción de fárm.
Mecanismo de Liberación	Disolución del fármaco. Recubrimientos funcionales pueden depender de pH	Difusión a través de sistema poroso Liberación de primer orden	Dependencia de solventes y gradiente osmótico (bomba osmótica Liberación orden cero	Difusión: Disolución del fármaco y difusión a través de poros (gel) Erosión. Liberación primer orden,	Erosión de la matriz y gradual liberación del fármaco	Difusión Erosión Liberación de primer orden	Difusión a través de poros Liberación primer orden u orden cero

 <p>Facultad de Química</p>	<p align="center">Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico</p> <p align="center">Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica</p>	 <p align="center">UNAM</p>
--	--	--

4.0 Proceso de fabricación

El establecimiento de un proceso de fabricación ha de considerar por principio las características del producto a desarrollar y de sus componentes, es decir, cuáles son las propiedades que durante el proceso de generación de conocimiento se han identificado como críticas de los componentes, por ejemplo propiedades de flujo, tamaño de partícula, estabilidad al calor o a la humedad, compresibilidad de los materiales; también se ha de considerar las características deseadas para el producto (TPP) periodo de estabilidad, presentación del producto, tipo de envase; además de consideraciones de negocio así como el volumen probable de producción. El proceso ha de permitir realizar inspecciones para la verificación de CCP que se identifiquen, como se menciona más adelante, mediante un análisis de riesgo. El proceso de fabricación planteado a nivel de desarrollo también ha de ser factible en una producción industrial, se ha de visualizar el escalamiento del proceso ya que es la parte final y la cual realmente dará valor al producto al ponerlo en el mercado disponible para el paciente. (Yu L. , 2008), (Lionberger, Lee, Lee, Raw, & Yu, Quality by Design: Concepts for ANDAs, 2008)

Partiendo de que una forma farmacéutica ampliamente empleada para la dosificación de gran número de medicamentos son las tabletas, ésta será la forma farmacéutica seleccionada para abordar el proceso de fabricación, en concreto tabletas matriciales hidrofílicos solubles (para el ejemplo del fármaco antigripal), acorde a las razones mencionadas al inicio del presente trabajo, el método de manufactura de preferencia y dado que las MPs lo permiten será la compresión directa, ya que implica un menor número de etapas, menor merma, menor gasto energético, por tanto menor costo de producción, además de mayores rendimientos.

Un proceso de manufactura tendrá de manera natural cierta variación en las unidades producidas, el objetivo al implementar un proceso para generar un determinado producto es reducir dicha variación, tener un proceso consistente y capaz de obtener un producto en cumplimiento de las características fundamentales para satisfacer las necesidades del

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

cliente. Es decir, el proceso ha de contribuir cubrir el perfil del producto y alcanzar los atributos críticos de calidad descritos a manera de especificaciones (rango de valores) las cuales se habrá de cumplir para tener un producto conforme. (Tébar Pérez, 2010) (Ruiz-Falcó Rojas, 2006)

Al diseñar el proceso de manufactura a seguir para la fabricación del medicamento se han de identificar aquellos pasos que tengan un impacto sobre los atributos críticos de calidad. El análisis y gestión de riesgo es la estrategia del sistema de calidad para la identificación de los pasos críticos del proceso y dar la adecuada prioridad al paso crítico identificado. (Rantanen & Khinast, 2015). Por tanto, en diseño del proceso requiere tener claramente establecido y estandarizado la manera de realizar las operaciones críticas.

Para asegurar que el proceso se realiza de la manera establecida, es necesario llevar un registro documental confiable que permita dar trazabilidad de las operaciones, equipos, insumos, cantidades, personal y demás datos relevantes implicados en los pasos críticos. Para comprobar la capacidad del proceso se establecen estrategias de control o CPP que permitan la verificación de propiedades esenciales para cumplir con el perfil del producto (Tébar Pérez, 2010). Por ejemplo la evaluación de algún atributo del producto durante el proceso cada determinado tiempo o en un número de unidades fabricadas, la determinación de la dureza, peso promedio y friabilidad de las tabletas (ver tabla 2), las cuales para su aceptación han de cumplir con la especificación del producto para sus CPP los cuales suelen encontrarse en un rango de valor objetivo o $\text{media} \pm 3$ desviaciones estándar ($\bar{x} \pm 3s$), lo cual representa que el 99.73% de los elementos fabricados estarán dentro del intervalo de la especificación (Ruiz-Falcó Rojas, 2006). Conocer las características del producto a fabricar, así como el proceso de fabricación con sus posibles fuentes de variación es de utilidad para generar un proceso capaz, incluso aumentar los estándares de calidad al nivel Six sigma donde un 99.99966% de las unidades producidas se encuentre dentro del intervalo de especificación (Alderete, Di Stéfano, Wade, & Colombo).

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

La descripción de las actividades implicadas en proceso, su control y verificación ha de estar debidamente documentadas, de manera que sirvan de evidencia de las condiciones bajo las cuáles se fabrica el producto, que se han realizado los controles indicados y así evaluar su efectividad (Ruiz-Falcó Rojas, 2006), (Q7 Good Manufacturing Practice guide for active pharmaceutical ingredients, 2000).

Durante el proceso de desarrollo hay que establecer los pasos a seguir para la fabricación de medicamento, ya sea a nivel laboratorio, así como su aplicación a nivel industrial. Las ordenes de producción han de indicar cantidades de excipientes a emplear, el orden de integración de MP y de etapas, equipos de procesos, tiempo de cada operación del proceso, así como cada cuanto se realiza la verificación de los CCP, además de ser importante indicar quien realiza la actividad, para futuras verificaciones (Yu L. , 2008), (Q7 Good Manufacturing Practice guide for active pharmaceutical ingredients, 2000).

Una buena documentación debe de ser acertada, legible, contemporánea, original, atribuible y debe permitir la trazabilidad de la información contenida, ya que es una evidencia para corroborar si un lote de producto se realizó en concordancia con el proceso y controles establecidos. De acuerdo a la regulación nacional (NOM-059-SSA1-2015), en el numeral 5.2.3.2, se indica el tiempo de resguardo de la documentación de fabricación durante el cual esta documentación puede ser empleada para corroborar la correcta manufactura del producto: “5.2.3.2 Debe mantenerse en resguardo el expediente de fabricación de cada lote fabricado al menos un año después de su fecha de caducidad o cinco años después de que el lote fue liberado por el Responsable Sanitario o su equivalente en el extranjero. En este caso se debe conservar por el periodo que sea más largo”.

Algunos de los documentos que permitirán llevar acabo la adecuada fabricación aplicando los controles y criterios establecidos durante el desarrollo, así como su verificación, son:

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

- EMSF (Expediente Maestro de Sitio de Fabricación): “5.2.5.2 Se debe contar con un EMSF, que describa las actividades relacionadas al cumplimiento de BPF”, además su modificación ha de estar condicionada al análisis de riesgos y administrada mediante el Sistema de Gestión de Calidad “5.2.5.2.2 Mantenimiento del EMSF: Cualquier cambio técnico al contenido del EMSF deberá ser evaluado mediante el Sistema de Control de Cambios, tratándose de un cambio mayor se deberá actualizar el EMSF y notificar a la COFEPRIS”.
- Especificaciones y Certificados analíticos: “5.2.5.3.1 Deben existir especificaciones para los insumos, producto a granel y producto terminado y el certificado de análisis” mostrando los resultados obtenidos, referenciados a la especificación vigente y al método analítico e indicando quien ejecuto dicha determinación.
- Orden maestra de producción y Orden maestra de acondicionamiento: Documentos que serán elaborados a partir de los parámetros establecidos por el desarrollo de medicamento, contendrán los pasos de proceso para la elaboración del producto, controles y equipos; “5.2.5.4.1 Deben existir por escrito una orden e instrucciones maestras de producción por cada producto y tamaño de lote a fabricar.” “5.2.5.5.1 Deben existir una orden e instrucciones maestras para el acondicionamiento para cada producto y por un tamaño de lote estimado, estos documentos maestros servirán para generar los documentos de trabajo”
- Expediente de fabricación del producto: Documento que servirá como evidencia para la verificación del cumplimiento de los parámetros de proceso, formulación y controles establecidos. “5.2.5.6.1 Debe existir un expediente de fabricación por cada lote de producto, acorde con las condiciones autorizadas en el Registro Sanitario y contener la orden e instrucciones de producción y de acondicionamiento con el

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

registro de las actividades.” (NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos., 2016)

A continuación, en la Tabla 10 se hace la descripción general del proceso de fabricación para tabletas por el método de compresión directa, donde se indican las actividades a desempeñar por cada área, corresponde al proceso inicialmente propuesto en la etapa de desarrollo, mediante el correspondiente análisis de riesgo se identificarán los puntos críticos del proceso y los CQA’s, así como los puntos y los controles a implementar para alcanzar el QTPP.



UNAM

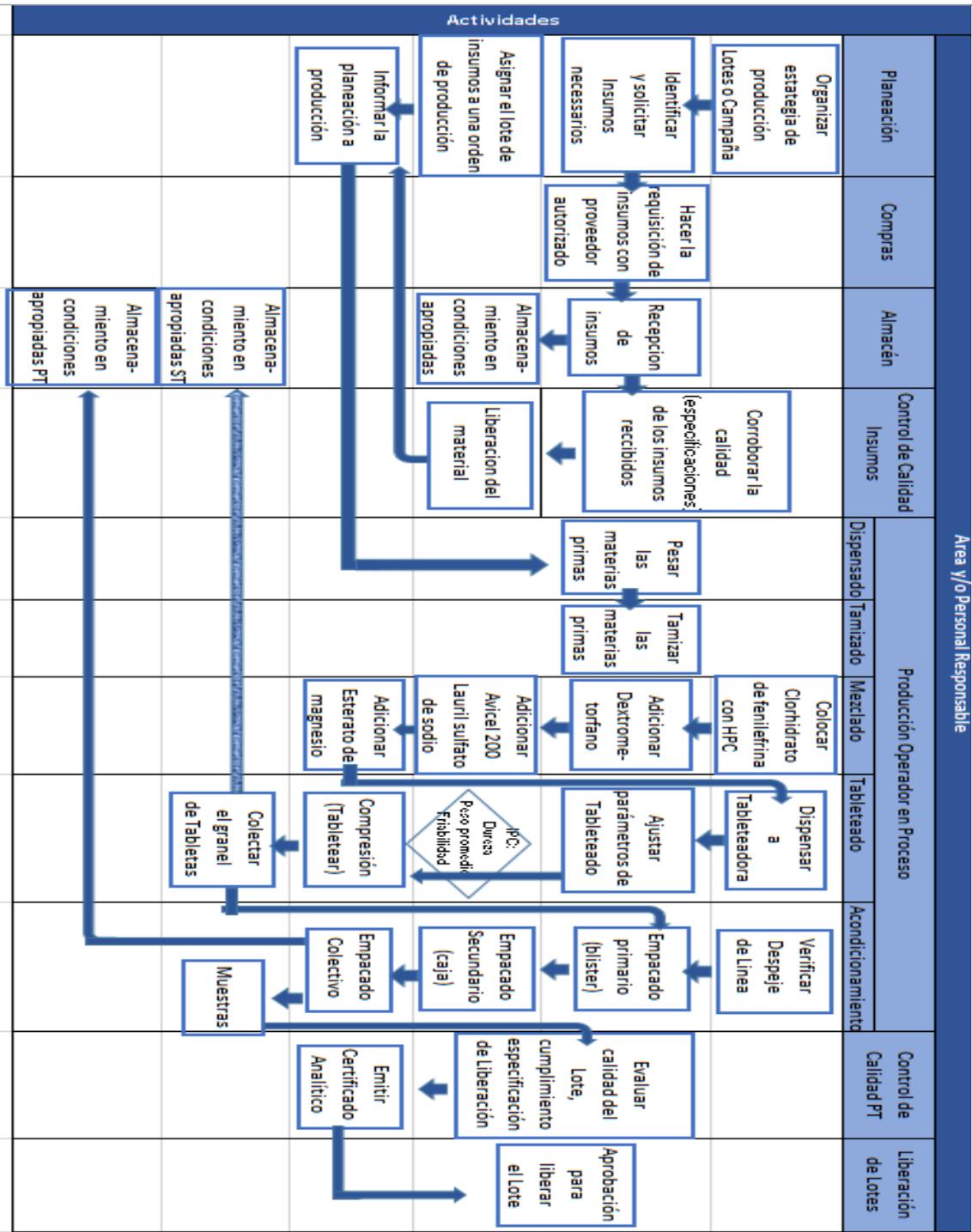
Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico



Facultad de Química

Trabajo Monográfico de Actualización
Licenciatura Química Farmacéutico Biológica

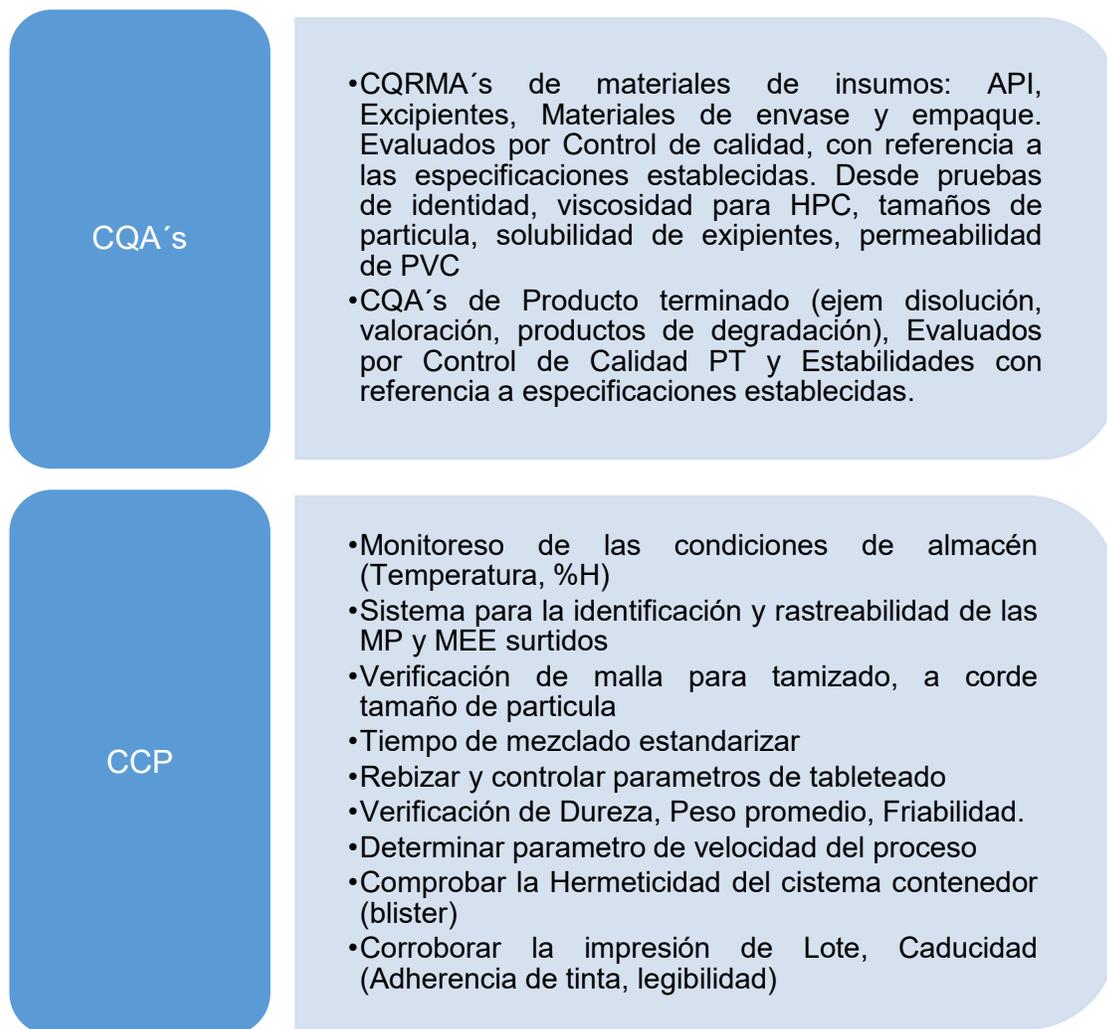
Tabla 10 Descripción inicial del proceso de fabricación de tabletas de liberación modificada, por compresión directa



	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Con base en el proceso ejemplificado en la Tabla 10, los puntos críticos de proceso CCP y los CQA's serían los enlistados en el diagrama 2:

Diagrama 2. CQA's y CCP del proceso de fabricación de tabletas



	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

5.0 Evaluación de Liberación del fármaco

La confirmación de cumplimiento del atributo de calidad en estudio (Liberación controlada) ha de ser evaluada mediante un protocolo con el cual se determine la liberación sostenida con concentraciones dentro de parámetros de actividad terapéutica. De acuerdo a las guías de calidad de la ICH la guía de especificaciones Q6, indica que para productos farmacéuticos de liberación modificada se ha de contar con varios puntos de muestreo los cuales cubran el periodo por el cual se mantiene la liberación del fármaco (Q6A Specifications, 1999).

En el ejemplo propuesto, obtener el lapso de liberación del activo es el principal QTPP, se evaluará mediante un análisis de disolución para determinar el perfil de liberación de los fármacos (Clorhidrato de fenilefrina y Dextrometorfano), condiciones que imiten las características fisiológicas (pH, temperatura, movimientos peristálticos), en concordancia con lo referenciado anteriormente en Especificaciones para el producto farmacéutico terminado en el punto correspondiente a Disolución y Liberación del Fármaco. Es deseable una liberación sostenida que permitan mantener concentraciones de actividad terapéutica por un periodo de 12h.

Se ha de demostrar una liberación consistente y reproducible, para el establecimiento de la especificación del producto como un medicamento de liberación controlada por determinado lapso de tiempo.

Otras pruebas que se encuentran relacionadas son la permeabilidad y la biodisponibilidad, las cuales de ser necesario se han de evaluar en ensayos clínicos y debe haber correlación entre los análisis realizados in vivo, para la completa determinación de calidad del producto (Yu L. , 2008).

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

6.0 Análisis de Riesgos

La Industria Farmacéutica cuenta con directrices que guían su actuar con la finalidad de proporcionar un producto que cumpla con los atributos críticos de calidad planteados durante el ciclo de vida del producto. Para ello existen diversas entidades enfocadas a procurar el correcto proceso de desarrollo de un medicamento, las cuales van desde comités, organizaciones y entidades regulatorias propias de cada país. (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015), (Haleem, Salem, Fatahallah, & Abdelfattah, 2015).

La ICH ha emitido dos guías en las cuales se menciona de forma importante el análisis de riesgo, estas son Q9 Quality Risk Management, completamente enfocada a la gestión del riesgo, y la Q10 Pharmaceutical Quality System, la cual refiere a la gestión de conocimiento del producto y proceso, para lograr estándares de calidad desde el desarrollo empleando el análisis de riesgo derivado del conocimiento y buscar la mejora continua en diversas etapas del ciclo de vida del producto (Drennen III, 2007).

En México se cuenta con *NOM-059-SSA1-2015*, norma de observancia obligatoria para la industria farmacéutica, en la que se incluye el Análisis de Riesgos como una estrategia para asegurar y mantener la calidad del producto.

El Análisis de Riesgo

El análisis de riesgo es la estimación del riesgo asociado a un peligro. Es un componente fundamental dentro del sistema de Calidad de la Industria Farmacéutica para alcanzar los objetivos preestablecidos (Q9 Quality risk management, 2005).

La FDA ha hecho la recomendación y tiene por objetivo la adopción y aplicación de la calidad por diseño (QbD) por parte de la industria farmacéutica, como una estrategia para asegurar la calidad del medicamento (EMA-FDA Pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications, 2011). La aplicación de QbD implica que tanto como el producto como el proceso estén diseñados y sustentados por información técnica y científica, el empleo del conocimiento generado desde el desarrollo durante el ciclo de vida del producto, además

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

de contar con criterios para la evaluación y un sistema de gestión de riesgos para la calidad, a fin de obtener un producto farmacéutico de calidad (Djuris, Ibric, & Djuric, 2013).

Un riesgo es la probabilidad de ocurrencia de un daño, el cual puede ser evaluado por su severidad (Q9 Quality risk management, 2005). En toda empresa se evalúan los riesgos potenciales, ya sean a la seguridad y salud ocupacional, al medio ambiente, a la calidad, en la selección de procesos o proveedores, en inversiones o riesgos al negocio etcétera. Sin embargo, la importancia del Análisis de Riesgo en la industria farmacéutica más allá de obtener altas utilidades como negocio, radica en que los productos están dirigidos a procurar la salud de las personas, motivo por el cual la seguridad del paciente es el principal criterio y el más severo para la evaluación del riesgo.

El análisis de riesgo es una manera de identificar, evaluar y priorizar riesgos, además permite minimizarlos, monitorearlos y por tanto controlar los posibles defectos de calidad, la información generada durante el desarrollo y la experiencia adquirida en escalamiento y manufactura del producto, proporcionan la información necesaria para realizar el análisis, evaluar el desempeño de las medidas de contención del riesgo y llevar una gestión de riesgos, basada en la información de conocimiento científico que permita lidiar con los riesgos potenciales y en determinado caso, tomar decisiones eficientes para su solución acorde grado de riesgo, (PAT Team and Manufacturing Science Working Group, 2004).

El resultado del análisis de riesgo será la modificación del nivel del riesgo a través de establecer medidas para erradicarlo, disminuirlo o controlarlo. Instalar controles que permitan a través de la gestión de riesgos verificar la efectividad de las medidas tomadas, con la finalidad de contar con un proceso capaz y seguro para alcanzar los objetivos y procurar la calidad durante el ciclo de vida del producto (Q9 Quality risk management, 2005), (Hulbert, y otros, 2008).

En general los retiros de producto (recalls) se relacionan con prácticas que no cumplen con los estándares farmacéuticos de calidad, por lo que administrar las diversas etapas del ciclo

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

de vida del producto, además de la utilización de QbD, ya propuesta por la FDA en conjunto con la EMA como proyecto de tres años a partir del 2011 para evaluar su aplicación e implementación en el documento *Pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications*, considerando aspectos en materia de tecnología y procesos analíticos, desarrollo farmacéutico, desarrollo y manufactura, administración de riesgo, y sistemas de calidad tiene la finalidad de mantener un proceso robusto, que cumpla con sus objetivos y este en constante mejora (EMA-FDA Pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications, 2011).

Para llevar a cabo un Análisis de Riesgos se requiere la participación de un equipo de trabajo multifuncional interdisciplinario con la finalidad de considerar todos los puntos importantes involucrados (Rajagopalan & Ng, 2009), dicho equipo ha de tener experiencia en distintas áreas como son el diseño de formulaciones, manufactura, ingeniería de proceso y control de calidad, para la identificación de los parámetros críticos de calidad, detección de incumplimientos potenciales y alternativas viables para su control. Así mismo, será recomendable contar con proceso estándar y general para documentar el análisis de riesgo realizado, que permita su comprensión por los diversos departamentos involucrados y darle seguimiento por diferentes personas.

En la ICH Q9 se plantea el diagrama 3 donde se muestran el flujo del proceso para realizar un análisis de riesgo y los puntos básicos a seguir durante el análisis; cabe mencionar que se ha de tener siempre en mente al cliente, es decir, al paciente ya que su salud, seguridad y satisfacción al momento de consumir el producto farmacéutico serán lo más importante (Q9 Quality risk management, 2005).

En cada estadio del proceso puede existir puntos de toma de decisiones que permitan continuar a la siguiente etapa, o bien retroceder a la anterior debido a realizar un reajuste o para buscar más información.



Facultad
de Química

Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico

Trabajo Monográfico de Actualización
Licenciatura Química Farmacéutico Biológica



UNAM

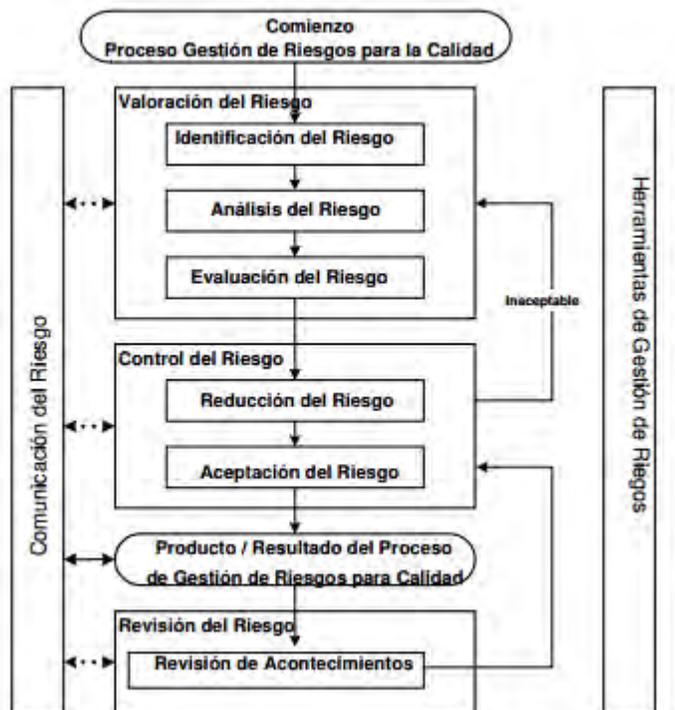


Diagrama 3. Proceso estándar general para un Análisis de Riesgo (Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios, 2008)

El diagrama 3 muestra que el análisis de riesgo debe estar compuesto de al menos 3 etapas principales las cuales se describen en la Tabla 11 indicando las actividades generales a realizar en cada etapa. Además de la difusión de la información del riesgo identificado con la finalidad de abarcar los posibles factores involucrados en el riesgo y hacer de su conocimiento las medidas que se tomaran para el cierre del riesgo.

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	

Tabla 11 Etapas del Proceso estándar general para un Análisis de Riesgo

Etapa	Descripción	Problema Asociados	Sub-pasos	Actividades
Valoración o Evaluación del Riesgo	Definición del problema, permitirá elegir la herramienta apropiada para evaluarlo	Incertidumbre al momento de definir el riesgo, variables inesperadas. Debida a la falta de comprensión o parcial desconocimiento del proceso	Identificación del Riesgo	Método sistemático para identificación de peligros, considerando datos históricos, opiniones, quejas de clientes
			Análisis de Riesgo	Estimación del Riesgo identificado de acuerdo a: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Severidad ▪ Daño ▪ Ocurrencia ▪ Detectabilidad
			Evaluación del Riesgo	Comparar el riesgo detectado con la criticidad asociada a dicho riesgo
Control del Riesgo	Toma de decisiones, aceptar o mitigar el riesgo a niveles aceptables	Inducción de nuevos riesgos. Criterios principales para definir la estrategia de control (costo-beneficio, recursos).	Reducción del Riesgo	Mitigar la severidad y probabilidad del daño. Como estrategia de control incrementar la posibilidad de detectarlo.
			Aceptar el Riesgo	Cuando no es posible eliminarlo, basado en la información disponible se acepta el nivel de riesgo
Revisión del Riesgo	Revisión y monitoreo (sistema de gestión de calidad)	Indicadores de desempeño, y/o alertas no efectivas	NA	Establecer frecuencia de revisión acorde al nivel de riesgo.

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico		 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica		

Comunicar el Riesgo	Comunicación del riesgo detectado y su gestión a las áreas, sectores o personas afectadas.	Distribuir la información	NA	Informar en tiempo y por canales apropiados a los implicados (regulatorios, industria y paciente)
---------------------	--	---------------------------	----	---

Estimación del Riesgo

La evaluación del riesgo depende de la adecuada identificación con lo cual se puede tener mayor certeza de que las acciones encaminadas a la mitigación del riesgo serán efectivas.

Las siguientes preguntas pueden ser de utilidad para la identificación del riesgo:

- ¿Qué podría salir mal?: Identifica las posibilidades, puede estar basado en análisis teóricos, en el histórico de calidad o experiencias durante el desarrollo experimental.
- ¿Cuál es la probabilidad de que salga mal?: Pretende analizar la posible ocurrencia y si ésta sería detectable
- ¿Cuáles serían las consecuencias y/o la severidad?: Evalúa el riesgo en función del daño, y compararlo con los estándares de criticidad, ya sean cuantitativos o cualitativos.

Para la correcta identificación toma relevancia la Calidad por Diseño, ya que ha de contar con el conocimiento científico de comportamiento del proceso, propiedades de los materiales y características del producto para lograr evidenciar las áreas que requieren mayor atención, ya sea por su criticidad e impacto o bien por tener oportunidad de mejora (Rantanen & Khinast, 2015).

Una manera de evaluar el riesgo es realizar una estimación de su impacto con base a los criterios de Severidad (incluyendo Daño), Ocurrencia, Detectabilidad (Reddy, Gupta, Raghunandan, & Kashyap, 2014). Dando valores numéricos a dichas variables se puede tener un cálculo para evaluar el nivel y prioridad del riesgo, así como el nivel de riesgo aceptable. Se asignan los siguientes valores $RPN = S \times O \times D \geq 100$ riesgo no aceptable

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	

- S: Alto (8 a 10), Moderado (6 a 5), Bajo (4 a 2), Ninguno (1); daño severo a paciente a Nulo
- O: Alto (8 a 10), Moderado (6 a 5), Bajo (4 a 2), Ninguno (1); Alta frecuencia a remota probabilidad
- D: Alto (8 a 10), Moderado (6 a 5), Bajo (4 a 2), Ninguno (1); No identificable fácilmente Identificable a 100%.

Otra manera de determinar el nivel de riesgo surge de considerar su severidad y la probabilidad de ocurrencia, es este caso se pueden emplear los siguientes valores:

- Severidad: 1 insignificante, 2 Menor, 3 Moderado, 4 Mayor, 5 Catastrófico
- Ocurrencia: 1 Rara, 2 Improbable, 3 Posible, Probable, 5 Certero

La evaluación se puede ver gráficamente en la figura 4.

Riesgo		Severidad					Nivel de Riesgo	
		Insignificante 1	Menor 2	Moderada 3	Mayor 4	Catastrófico 5	Muy Bajo Riesgo	
Ocurrencia	Rara 1	1	2	3	4	5		
	Improbable 2	2	4	6	8	10		
	Posible 3	3	6	9	12	15		
	Probable 4	4	8	12	16	20		
	Certero 5	5	10	15	20	25		

Figura 4.
Determinación del nivel de Riesgo

Una vez estimado el riesgo proceder con la evaluación y planteamiento de estrategias de control, toda modificación ha de quedar documentada, de manera que permita visualizar la no generación de riesgos asociados de mayor impacto, y con la finalidad de dar seguimiento para la evaluación periódica.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Herramientas del Análisis de Riesgo

Se han desarrollado herramientas y procedimientos para evaluar los diferentes tipos y niveles de riesgo detectados, cada herramienta está enfocada a cubrir distintos puntos críticos del proceso o distintos tipos de riesgo; debido a esto es que al inicio de la etapa de evaluación del riesgo se requiere describir los aspectos característicos o tendencias identificadas de dicho riesgo para así seleccionar la herramienta más adecuada que permita su evaluación acuerdo a la naturaleza del riesgo. (Hulbert, y otros, 2008).

En la Tabla 12 se encuentran descritas algunas de las metodologías de Análisis de Riesgo más comúnmente empleadas, (Q9 Quality risk management, 2005) (Reddy, Gupta, Raghunandan, & Kashyap, 2014).

De las herramientas para la evaluación de riesgo resumidas en la tabla 12, hay dos herramientas aplicables en la industria farmacéutica para la evaluación de la mayor parte de los riesgos identificados, esta son FMEA y HACCP, por lo que se describirán más a fondo su criterio de aplicación y la manera de emplearlas para así comprender el motivo de su utilidad general para la evaluación de riesgos.

Tabla 12. Métodos y estrategias para el análisis de riesgo.

Nombre de Método	Siglas (en Ingles)	Descripción	Aplicaciones
Análisis Modo Falla y Efecto	FMEA	Evaluación de distintos escenarios de fallos potenciales en procesos y su efecto en la función del producto	Proceso de Producción Monitoreo de riesgos y determinar efectividad de acciones



Facultad
de Química

Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico

Trabajo Monográfico de Actualización
Licenciatura Química Farmacéutico Biológica



UNAM

Análisis Modo de Falla y Efecto Crítico	FMECA	Investiga la severidad, probabilidad de ocurrencia y de detectarlo, identificación de acciones adicionales para mitigar el riesgo	Fallo asociado al proceso de manufactura
Análisis de Riesgo, Puntos de Control Críticos	HACCP	Método sistemático proactivo para asegurar la calidad y seguridad del producto. Aplica fundamentos científicos y tecnológicos al análisis y control. Identifica → Determina puntos críticos de control → Establece límites → Establece un sistema de monitoreo → Acciones correctivas e indicadores → Sistema de verificación → Establecimiento sistema cotidiano	En procesos altamente comprendidos para identificar y controlar puntos críticos. Asociado a riesgos químicos o biológicos
Análisis Riesgo Operativos	HAZOP	Se atribuye el riesgo derivado de desviaciones al diseño preestablecido. Emplea palabras guía para el análisis (parte de, no más de)	Procesos de manufactura, formulación, facilidades de equipos

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Análisis Modo Falla y Efecto (FMEA)

Es un tipo de análisis cuantitativo, requiere la comprensión del proceso y conocimiento de las características del producto.

Se emplea para evaluar los posibles fallos que pueden surgir durante el proceso y cuál sería su consecuencia, e impacto sobre las características del producto, y si alguna de las características impactada corresponde a los CQA's planteados, con lo cual es posible priorizar la resolución de riesgos

FMEA Analiza las operaciones globales del proceso, evaluando cada una por pasos con la finalidad de determinar cuáles podrían ser las variantes causantes de algún fallo, o las vulnerabilidades del proceso (áreas de mejora) y su efecto o consecuencia sobre el cumplimiento de los atributos de calidad.

Una vez identificado un riesgo de fallo y su causal, se procede a designar la prioridad del riesgo en función de su frecuencia de ocurrencia y su detectabilidad, para entonces proceder al diseño de estrategias para reducir el riesgo, contenerlo, controlarlo o eliminarlo.

El FMEA permite el incremento del conocimiento del proceso, para su gestión en futuras ocasiones (Q9 Quality risk management, 2005), (Rantanen & Khinast, 2015), (Fahmy, y otros, 2012).

Análisis de Riesgo, Puntos de Control Críticos (HACCP)

Es una herramienta sistemática, proactiva y más importante aún es preventiva, con la finalidad de garantizar la calidad, la seguridad y la fiabilidad de un producto. Es un método estructurado basado en la aplicación principios técnicos y científicos para el análisis, la evaluación, la prevención y el control de los riesgos o de las consecuencias relacionadas al diseño, el desarrollo, la producción y la utilización de los productos.

El APPCC o HACCP consta de siete pasos:

1. Realizar un análisis de peligros e identificar las medidas preventivas para cada paso del proceso.
2. Determinar los puntos críticos de control.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

3. Establecer límites críticos.
4. Establecer un sistema para monitorizar los puntos críticos de control.
5. Establecer las acciones correctivas a adoptar siempre que la monitorización indique que los puntos críticos no están bajo control.
6. Establecer un sistema para verificar que el sistema APPCC funciona de forma eficaz.
7. Establecer un sistema de registro de datos. (Q9 Quality risk management, 2005) (Haleem, Salem, Fatahalla, & Abdelfattah, 2015).

La metodología del HACCP es de gran utilidad para identificar y controlar los riesgos asociados a peligros físicos, químicos y biológicos (contaminación microbiana). Resulta de mayor utilidad cuando el conocimiento del proceso y del producto es lo suficientemente amplio como para basar en él la identificación de los puntos críticos de control.

Debido a lo anterior resulta una excelente herramienta a emplear para el análisis de riesgos cuando se han aplicado los principios de Calidad por Diseño durante el desarrollo del producto y el proceso, puesto que la información científica, técnica recabada, da la posibilidad al uso adecuado de HACCP y su gran aplicación preventiva (Reddy, Gupta, Raghunandan, & Kashyap, 2014).

Los resultados del Análisis a partir del punto 4 de la metodología, proporciona información sobre la gestión de riesgos que facilita el control de los puntos críticos no solo en el proceso de fabricación, sino en otras fases del ciclo de vida del producto.

Además de las metodologías para realizar el Análisis de riesgos, diversas herramientas tradicionales pueden ser de utilidad para evaluarlos (Rantanen & Khinast, 2015):

- Diagrama de Ishikawa (espina de pescado) para la identificación de la causa
- Gráficos de Control.
- Análisis de Capacidad de Proceso.
- Histogramas.
- Diseño de experimento.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Las herramientas estadísticas se han de emplear con las variables determinadas como críticas para dicho proceso o producto, con el fin de verificar su tendencia, determinar si se encuentran en un estado de control o en caso contrario de presentarse una tendencia que indique un posible incumplimiento establecer las posibles acciones a seguir.

Estrategias de Control de Riesgo

El análisis de Riesgo implica identificar y definir el riesgo, es decir, es la base para identificar los puntos críticos de formulación y/o proceso. Derivado de dicha evaluación y del análisis de causa raíz (Haleem, Salem, Fatahallah, & Abdelfattah, 2015) es posible realizar un diseño de experimentos con las variables que comprometen la obtención de los atributos críticos de calidad (CQA's), como se mencionó en la sección 3.0 Identificación de atributos críticos de calidad, estos están basados tanto en el QTPP establecido en un inicio, más los resultados del análisis de riesgos. Mediante el diseño de experimentos se incrementará el conocimiento de la interacción y comportamiento de las variables estudiadas (Rantanen & Khinast, 2015), con lo cual se podrá desarrollar una formulación robusta, establecer el método de manufactura y proceso con sus correspondientes controles o bien permitirá su optimización para lograr la calidad planteada en perfil objetivo del producto.

El establecimiento de una estrategia de control ha de relacionar los CQA's y con los Parámetros de control en proceso (CPP) a establecer, esto permitirá reducir el riesgo identificado para asegurar el cumplimiento de los CQA's y por ende alcanzar y mantener el QTPP (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015). Es necesario dar seguimiento a la estrategia de control aplicada mediante el monitoreo de los controles en proceso y los criterios para verificar su adecuado desempeño, esto incrementa la detectabilidad de posibles incumplimientos, y en su caso contar con estrategias pre-definidas de acción al detectar la posibilidad de presentarse un riesgo, los ajustes para dar solución (Warren, 2015) con el fin de entregar un producto seguro efectivo y de calidad para el cuidado del paciente.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

El control de riesgos está destinado a reducir o de ser posible eliminar los riesgos detectados, realizando un adecuado balance entre los recursos, el riesgo y los beneficios resultantes de controlar el riesgo identificado, sin adicionar mayores riesgos al proceso.

Un medicamento debe ser eficaz y seguro para su empleo por el paciente por lo cual se han de incluir en sus criterios de evaluación especificaciones clínicas relevantes (CRSs), que permitan asegurar que el producto cumple con los objetivos de calidad con los que fue diseñado. La disolución es un ejemplo de especificación relacionada a evaluar el desempeño clínico del producto, en base al sistema de Clasificación biofarmacéutica, además de ser CRS es un parámetro crítico a evaluar sobre todo en producto de liberación modificada.

Cuando el proceso se ha realizado en numerables ocasiones y se tiene información de su desempeño, un gráfico control mostrará de manera muy visual la tendencia de las variables estudiadas por su criticidad, al igual que con graficas de capacidad de proceso se determine si el proceso resulta capaz para obtener los atributos de calidad planteados, lo cual permite la identificación de oportunidades de mejora a dicho proceso (Ruiz-Falcó Rojas, 2006).

Los siguientes son métricos útiles de calidad (propuestos por la FDA): grado de aceptación del lote, proporción bien a la primera, nivel de quejas por calidad, los resultados fuera de especificación, y revisión anual de producto en tiempo de funcionamiento, capacidad y/o desempeño del proceso y efectividad de CAPA's (Yu L. X., 2015), (Food and Drug Administration, 2016).

Regulación en México

De manera local para la evaluación de la calidad de productos farmacéuticos en México se cuenta con la Norma Oficial Mexicana **NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos**, publicada en el DOF el 05Feb16 y en vigor a partir de los 180 días naturales posteriores a su publicación, es decir, el 03Ago16.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Entre las principales modificaciones incluidas en presente norma con respecto a su predecesora (NOM-059-SSA1-2013) se encuentra dar una mayor relevancia al Análisis de Riesgos en los Sistemas de Calidad.

El numeral 5 Sistema de gestión de calidad, incluye puntos relevantes sobre el análisis de riesgo y su importancia en el sistema de gestión de calidad. Primero es importante identificar como está definido dicho sistema.

5.1.1 El Sistema de Gestión de Calidad, representa el conjunto de medidas adoptadas de manera planificada y sistematizada, con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados. La Gestión de Calidad incorpora, por lo tanto, las normas de BPF, BPD, BPAD, BPL (Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución y Buenas Prácticas Laboratorio) y los principios de la Gestión de Riesgos. Incluyendo el uso de las herramientas apropiadas.

Dentro de (5.1.4.17) los elementos mínimos que contendrá el Sistema de Gestión de Calidad esta la (5.1.4.17.11) Gestión de Riesgos.

En esta norma se hace mención (numeral 5.1.2) a grandes rasgos del concepto y aplicación de Calidad por Diseño

5.1.2 La Calidad por Diseño, se aplica a todos los estadios de la vida del producto, desde la fabricación del medicamento en fase de investigación, la transferencia de tecnología, su fabricación comercial, hasta la discontinuación del medicamento. La Gestión de Calidad debe extenderse al periodo de desarrollo farmacéutico, debe favorecer la innovación y la mejora continua, y fortalecer la unión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación (NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos., 2016).

Derivado de este punto sugiere la inclinación en fundamentar la calidad del producto desde su fase de desarrollo, mediante la aplicación de los principios de la Calidad por Diseño (QbD) que favorezcan un desarrollo de formulación y proceso robusto, de manera que se

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

satisfagan los estándares de calidad y con base en la gestión del conocimiento científico del producto la cual permita determinar mediante un análisis de riesgos sus variables y puntos críticos con la finalidad de mantener un estado de control dentro del espacio de diseño, además de poner en evidencia y promover oportunidades de mejora.

Continuando con los puntos relacionados a la Calidad por Diseño y al análisis y gestión del Riesgo, están aquellos en los que se menciona los puntos críticos a controlar para cumplir el estándar de calidad del producto objetivo, los puntos críticos han de ser identificados en base a la información científica obtenida durante el desarrollo y mediante el análisis de riesgo correspondiente, reflejando la efectividad del diseño inicial y la gestión de riesgo que dé lugar a la mejora continua.

5.1.4.8 Se establece y mantiene un estado de control de la ejecución del proceso y la calidad del producto mediante medidas de monitoreo y los resultados de dichas medidas se tienen en cuenta para la liberación del lote, para la investigación de las desviaciones, y para llevar a cabo acciones preventivas que permitan eliminar la recurrencia.

5.1.4.9 Se llevan a cabo todos los controles necesarios sobre los productos intermedios, así como los controles en proceso y las validaciones;

5.1.4.10 Se facilita la mejora continua.

5.1.4.11 Existen medidas implantadas para la evaluación prospectiva de cambios planeados, así como su aprobación previa a la implementación, considerando la notificación y aprobación por las autoridades regulatorias, en su caso.

5.1.4.12 Tras la implementación de cualquier cambio planeado, se lleva a cabo una evaluación para confirmar que se han alcanzado los objetivos de calidad.

5.1.4.15 Se adoptan medidas que garantizan, que los medicamentos se almacenan y se distribuyen de tal modo que la calidad se mantiene íntegra durante el periodo de vigencia.

 <p>Facultad de Química</p>	<p align="center">Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico</p> <p align="center">Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica</p>	 <p align="center">UNAM</p>
--	--	--

La Gestión de Riesgos está considerada como elemento indispensable del Sistema de Gestión de Calidad, también tomada en consideración dentro del sistema de control de cambios para la evaluación e impacto de cambios propuestos en cuanto a procesos, proveedores, sistemas críticos, sistemas computacionales, áreas, servicios, equipos, métodos analíticos, especificaciones, documentación, disposiciones regulatorias y calidad del producto.

La norma actual amplía el tema de Gestión de Riesgos de Calidad en su numeral 6.

6.1 El establecimiento debe contar con un Sistema de Gestión de Riesgos de Calidad que asegure de forma científica y sistemática las acciones para identificar, mitigar y controlar las fallas potenciales en los sistemas, operaciones y procesos que afecten la calidad de los productos.

6.2 La metodología para el Análisis de Riesgo en los sistemas, las operaciones y los procesos deberán estar sustentados en herramientas de análisis comprobadas que aseguren la gestión efectiva y lógica de las prioridades y estrategias para la gestión de riesgos de calidad.

6.3 Debe existir un conjunto de procedimientos que evidencie la implementación, capacitación y calificación del personal encargado del Sistema de Gestión de Riesgos de Calidad y su aplicación.

6.4 Las valoraciones de riesgo realizados deberán ser documentados de forma tal que sean la base para la elaboración del Plan Maestro de Validación, así como la evidencia técnica para las desviaciones y cambios críticos de sistemas, operaciones y procesos y ser el soporte de evaluación de Acciones Preventivas y Correctivas.

6.5 Deberá existir un método eficiente de comunicación que asegure que el análisis y acciones documentadas en la Metodología de Riesgo es del conocimiento de la organización como parte del Sistema de Gestión de Calidad.

 <p>Facultad de Química</p>	<p align="center">Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico</p> <p align="center">Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica</p>	 <p align="center">UNAM</p>
--	--	--

6.6 Se debe establecer la verificación continua del resultado del proceso de Gestión de Riesgos de Calidad que garanticen su vigencia y la robustez del Sistema de Gestión de Calidad.

Las herramientas de análisis más empleadas en la industria farmacéutica se encuentran referidas en la Norma 059 como las herramientas de análisis comprobadas (NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos., 2016) y corresponde a las anteriormente resumidas en la Tabla 12.

Aplicaciones del Análisis de Riesgos

La aplicación del Análisis de Riesgos requiere el conocimiento científico del producto o proceso, para poder evaluar los riesgos propios asociados al producto con enfoque a la causa conocida y entonces establecer la manera de disminuir o controlar el riesgo identificado.

La información disponible para realizar un análisis de riesgos ha de ser originada desde la etapa de desarrollo farmacéutico y los primeros lotes de manufactura, puesto que en estas etapas se genera gran cantidad de información del comportamiento de los componentes del producto, sus propiedades, sus interacciones, su ajuste durante manufactura etc. Toda esta información es la base para el análisis de riesgo y establecimiento de puntos críticos a monitorear, estrategias de control y por tanto para llevar un estadístico de su adecuado desempeño y cumplimiento de calidad.

Aplicación en la fase de Desarrollo

Durante la fase de desarrollo el Análisis de riesgo en conjunto con la experimentación ayuda a jerarquizar la relevancia de los Atributos de Críticos de Calidad (CQA's) de acuerdo al impacto generado de su variación sobre la calidad del producto resultante. La evaluación del riesgo implica identificar y graduar parámetros de materias primas, API, materiales, proceso, equipos; una vez identificados los principales parámetros que impactan la calidad se continúa su estudio por diseño de experimentos para incrementar el nivel de conocimiento sobre estos (Tébar Pérez, 2010).

 <p>Facultad de Química</p>	<p>Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico</p> <p>Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica</p>	 <p>UNAM</p>
--	--	---

Los parámetros críticos identificados serán incluidos en el espacio de diseño para el desarrollo de una formulación y proceso robusto. Dependiendo de rango en el cual se determinó que los parámetros críticos permiten el mantenimiento de los CQA's del producto, se establecerán los parámetros de control y las especificaciones del producto.

El desarrollo se farmacéutico implica la caracterización de los componentes (Excipientes, API, material de empaque) en la cual se identifican las propiedades de cada material con posible impacto a la calidad final del producto (Yu L. , 2008).

Para tal fin es importante tener en mente que a pesar de que el efecto terapéutico es atribuido al API, todos los componentes de la formulación influyen para el correcto desempeño del medicamento. Por ejemplo, la formulación de un medicamento incluye excipientes con la finalidad de obtener ciertas características del producto (un mejor flujo de polvos en proceso, mejor sabor, liberaciones modificadas, etc) (Dave, Saoji, Raut, & Haware, 2015). Es indispensable conocer cómo influyen las propiedades de los excipientes a la obtención de los CQA's, mediante el análisis de riesgo evaluar las posibles variaciones de los componentes de la formulación, además de ser indispensable para la aplicación de Calidad por Diseño (QbD) al desarrollo.

El conocimiento generado de las propiedades de los excipientes, identificación de CQA's, el análisis de riesgo, espacio de diseños serán la base para la adecuada selección y evaluación de excipientes, continuar el desarrollo apegados a los principios de la Calidad por Diseños desde el desarrollo farmacéutico, son la base para un medicamento final de calidad.

Por ejemplo una formulación que empleé hidroxipropilcelulosa (HPC) se ha de establecer las propiedades críticas de este material (peso y estructura molecular, tamaño, forma y distribución de partícula, afinidad acuosa) y contactar al proveedor que satisfaga las necesidades y disponer de una manera de verificar su cumplimiento ya que inclusive diferentes lotes de un mismo proveedor presentan diferencias, las cuales impactan el

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

desempeño final del producto como puede ser el tiempo de liberación. Un Análisis de riesgo permite jerarquizar las propiedades críticas del material, los intervalos dentro de los cuales resultan funcionales para obtener un producto de calidad y en su caso la estrategia a seguir para disminuir el riesgo de incumplimiento como fijar los parámetros e intervalos que se establecerán para evaluar la materia prima, que ajustes realizar en proceso acorde al valor (dentro del intervalo establecido) obtenido, criterios de rechazo.

Desde el momento de desarrollo farmacéutico también se ha de establecer el diseño de los materiales de envase y empaque adecuado para sustentar la calidad del producto durante el periodo de vida útil registrado. Del mismo modo para este fin resulta de utilidad la identificación del riesgo potencial de un material inadecuado, evaluarlo y seleccionar el material apropiado y proceso de acondicionamiento con puntos de control que permitan verificar su correcto desempeño (Savic, Marinkovic, Tasic, Krajnovic, & Savic, 2012).

Caso de estudio de Análisis de Riesgo

- Planteamiento a un producto durante su ciclo de vida

Con una formulación y proceso ya establecido para la fabricación de un producto de liberación modificada se presenta un tiempo de liberación distinto al indicado en la especificación e histórico para este medicamento. El tiempo de liberación del fármaco es uno de los CQA del producto, lo que hace indispensable determinar la causa y evaluar el riesgo en la fabricación actual para eliminarlo o disminuirlo. Los pasos seguidos para evaluar y controlar el riesgo detectado se indican en la tabla 13.

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	

Tabla 13. Caso de estudio de Análisis de Riesgo

Etapa	Descripción	Sub-pasos	Actividades
Evaluación del Riesgo	Definición del problema: Se detecta que el producto de liberación modificada a 12h presenta una liberación casi inmediata	Identificación del Riesgo	Método sistemático de identificación Incumplimiento detectado por laboratorio de control de calidad PT, por lo que el lote no es liberado. Se procede a Realizar la investigación correspondiente
		Análisis de Riesgo	Estimación del Riesgo identificado: <ul style="list-style-type: none"> ◆ Severidad: Alta (Incumplimiento a especificación y existe riesgo si se distribuye al mercado) ◆ Daño: Alta. El paciente no obtendrá el efecto terapéutico esperado ◆ Ocurrencia: Baja. Revisión del histórico de análisis del producto, primer reporte de incumplimiento de esta característica ◆ Detectabilidad: Alta. Análisis rutinario
		Evaluación del Riesgo	Riesgo Alto a la calidad del producto. El riesgo detectado es crítico, por lo que se ha de hacer una investigación más a fondo de donde pudo originarse.
		Investigación	Existe un Control de Cambios por nuevo proveedor HPC, indicando que se surtiría una HPC de mismo grado que el anterior. MP: El análisis de materia prima demuestra que la HPC está al límite inferior de las especificaciones de tamaño de partícula, viscosidad y alta afinidad acuosa Proceso: En producción se presentan problemas en el ajuste de la tableadora.

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	

Control de Riesgo	Decisiones, aceptar o mitigar el riesgo: Riesgo inaceptable	Reducción del Riesgo	<p>El lote del producto no podrá ser liberado.</p> <p>Verificación de resultados analíticos de los lotes de HPC recibidos, corroborar tendencia y descartar potencial futura reincidencias debida MP.</p> <p>Definición de parámetros en proceso para la correcta manufactura con la HPC disponible, de manera que el tamaño de partícula no genere una posible segregación de polvos, así como cambio en el comportamiento de la mezcla de dificulte su compresión.</p> <p>Análisis del PT final, demostrando el correcto tiempo de liberación.</p>
		Aceptar el Riesgo	Proceder a la fabricación de un lote prueba y verificar su cumplimiento
Comunicar el Riesgo	Difundir la información del riesgo detectado.	NA	Informar en tiempo y por los canales apropiados a las áreas implicadas: planeación, compras, insumos, producción, calidad y mercado impactado
Revisión del Riesgo	Revisión y monitoreo como parte sistema de gestión de calidad	NA	Establecer frecuencia de revisión acorde al nivel de riesgo. Evaluaciones analíticas materia prima, corroborar los controles en proceso y análisis de producto terminado.

(* **Nota 1:** Ejemplo de Análisis de Riesgo durante el desarrollo de un producto en conjunto con el Diseño de Experimentos, en página 82).

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

7.0 Espacio de Diseño

Espacio de Diseño en QbD

El Espacio de Diseño es la combinación e interacción multidimensional de las variables de entrada y parámetros de proceso en un intervalo establecido dentro del cual se ha demostrado su capacidad para obtener productos de calidad, seguros y eficaces (Q10 Pharmaceutical quality system, 2008).

El establecimiento del espacio de diseño es resultado de la evidencia científica e información colectada durante el desarrollo farmacéutico y el proceso de manufactura propuesto y experimentado. Lo que permite el entendimiento de proceso que sustente un espacio de diseño en el cual se garantice obtener un producto de calidad acorde al QTPP (Q10 Pharmaceutical quality system, 2008), (Yu L. , 2008) propuesto desde un inicio.

Se ha de contar con la verificación del espacio de diseño, a través del monitoreo de los CQAs obtenidos, principalmente después de escalamiento. Evidentemente la información sobre el comportamiento del producto se incrementará durante su ciclo de vida y mediante la gestión de riesgos motivo por el cual el espacio de diseño puede ser actualizado, para la mejora del proceso e incrementar el apego a QTPP (Questions and Answers on Design Space Verification, 2013).

La definición de un espacio de diseño implica en un inicio realizar las actividades descritas en el diagrama 4, se puede apreciar que el análisis de riesgo es fundamental para la identificación cualitativa de los factores críticos, posteriormente mediante alguna metodología seleccionada para el Diseño de experimentos se evaluarán dichos parámetros críticos para conocer de manera cuantitativa su influencia en la obtención de QTPP.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

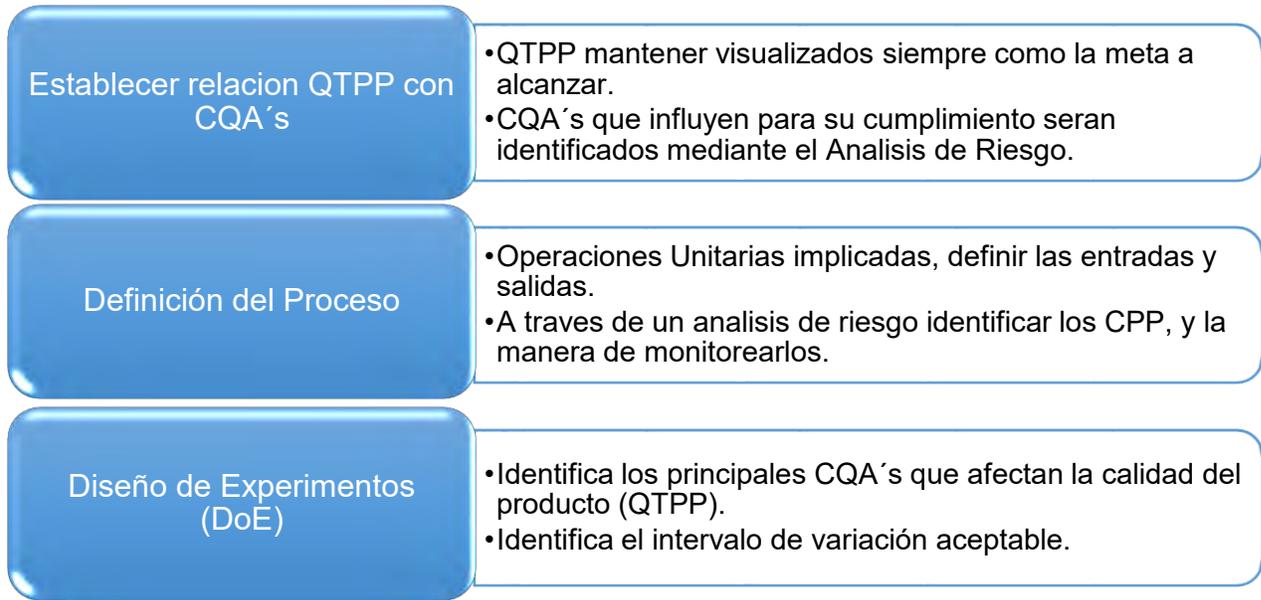


Diagrama 4. Pasos básicos para establecer un Espacio de Diseño

Diseño de Experimentos

El Diseño de experimentos implica contar con una metodología estructurada para evaluar las distintas variables que influyen sobre un proceso. En el panorama del desarrollo farmacéutico se estudiarán las variables con potencial de afectar una calidad deseada en el producto final como son algunos atributos de los excipientes y del API y los parámetros críticos del proceso (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015), (Yu L. A., 2014).

También es importante demostrar que aquellas variables o parámetros no considerados en el diseño de experimentos, realmente no son críticos (Lionberger, Lee, Lee, Raw, & Yu, Quality by Design: Concepts for ANDAs, 2008) y por tanto no tendrán una repercusión directa ni importante sobre QTPP.

El análisis de riesgos realizado es el fundamento para priorizar las variables a incluir en Diseño de Experimentos, el cual será de gran utilidad para el establecimiento de los parámetros que influyen directamente en los CQA's y en la obtención del QTPP (Rajagopalan & Ng, 2009).

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

El diseño estadístico de experimentos facilita la evaluación de las variables y atributos que afectan la calidad del producto objetivo, la comprensión de la interrelación de los parámetros estudiados (Rantanen & Khinast, 2015).

Existen diversas metodologías para desempeñar un Diseño de Experimentos (DoE), la selección de la metodología a emplear está en función de los objetivos buscados y de las características de estudio deseadas, se ha de considerar:

- Número de variables a estudiar.
- Interacciones.
- Complejidad del diseño experimental.
- Validez estadística.
- Facilidad de interpretación e implementación de la información generada.
- Restricciones de recursos.

(Savic, Marinkovic, Tasic, Krajinovic, & Savic, 2012), (Rantanen & Khinast, 2015).

Las metodologías más empleadas para el Diseño de experimentos son el Diseño Factorial, Plackett-Burman, Taguchi y Box-Behnken (de superficie) (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015).

Para evaluar los diversos factores involucrados el diseño de experimentos de Plackett-Burman es de utilidad para identificar los efectos principales más importantes, emplear diseños factoriales fraccionados o completos permite estudiarlos más a fondo y usar diseños de superficie de respuesta para las variables estudiadas ayuda a optimizar el proceso (Fahmy, y otros, 2012).

Diseño Factorial:

El diseño factorial es aplicable para conocer la interacción de algunas variables, sin embargo al tener que considerar una mayor cantidad de variables el número de pruebas a realizar es considerable, está dado por 2^k , donde k representa el número de variables a realizarse.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

La cantidad de experimentos a realizar se puede disminuir aplicando un diseño factorial fraccionado, el cual aplica 2^{k-p} en el cual $1/p$ representa la fracción.

Los diseños factoriales permiten explorar una zona del dominio experimental y encontrar una dirección prometedora para optimización, así como robustecer el proceso (Rantanen & Khinast, 2015).

Plackett-Burman:

Permite identificar los principales factores causantes de variabilidad en el producto. Tiene la ventaja de evaluar gran número de factores con relativamente pocas pruebas, las pruebas a realizar serán el número de factores a evaluar más 1, es decir, si se evaluaran 11 factores bastara con realizar 12 pruebas. Los resultados son colocados en una gráfica contra los resultados esperados en valor absoluto, y se observara si un parámetro es significativo conformara una línea recta a través del origen, de no ser un efecto significativo se desviará de esta (Fahmy, y otros, 2012).

Box-Behnken

Metodología de superficie de respuesta. Utilizada para modelar y analizar problemas en los cuales la Respuesta de interés es influenciada por varias variables. Sus combinaciones de tratamientos se encuentran en los lados del espacio de proceso y en el centro.

El número de experimentos requeridos (N) es definido por la expresión.

$N=2k(k-1) + C$, donde k es el número de factores, C es el número de puntos centrales (Wang, y otros, 2011).

Utilidad

Al establecer los límites control y límites de especificación dentro del espacio de diseño y este a su vez dentro de los límites de información conocida, se estará trabajando dentro de un proceso capaz para la obtención de productos consistentes, en cumplimiento regulatorio, que además satisfagan las necesidades del mercado, y

brinden a los pacientes la seguridad de calidad u eficacia (Savic, Marinkovic, Tasic, Krajnovic, & Savic, 2012), (Warren, Quality by Design (QbD): Overview, 2015).

Esquemáticamente se puede representar cada espacio como un área contenida en otra, figura 5 (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015), donde la parte central es un área de profunda comprensión de las variables involucradas, de manera que pueden ajustarse para funcionar de forma armónica y obtener el objetivo.

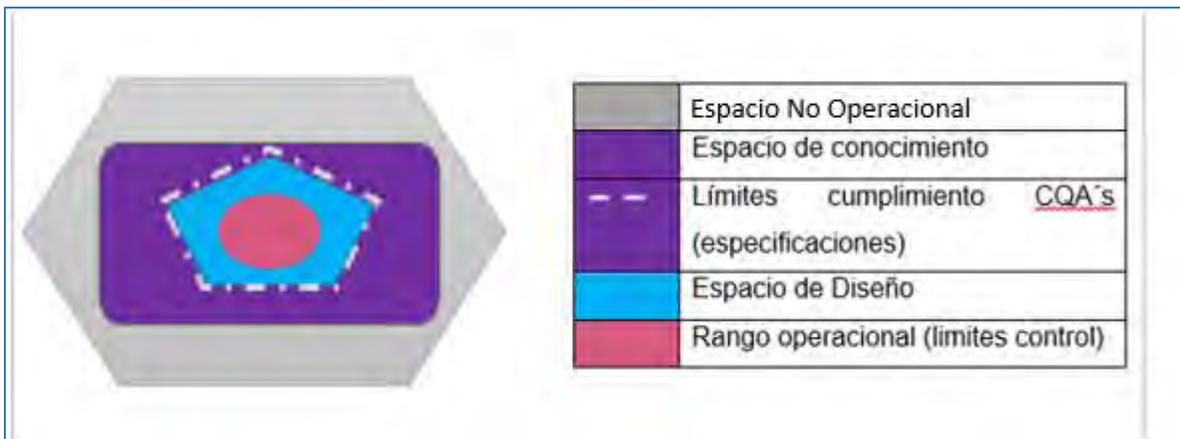


Figura 5. Esquema de las áreas de conocimiento para el desarrollo de un espacio de diseño

Ventajas

El espacio de diseño es la región robusta de conocimiento del producto dentro de la cual se han de manejar las variables de entrada (materias primas y proceso) garantizando obtener como resultado un producto de calidad (García Aponte, Vallejo Díaz, & Mora Huertas, 2015), (Q8/Q9/Q10 Implementation, 2011).

Asegurar la capacidad del proceso para generar medicamentos de calidad, consistentes y por tanto seguros al paciente.

El contar con un espacio de diseño con límites claramente delimitados permitirá movernos dentro de dicho espacio con la confianza de que se obtendrán productos de

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

calidad, sin que esta modificación aun a variables críticas represente un cambio significativo, ya que trabajar dentro del espacio de diseño establecido no representa un verdadero cambio. Por lo que en caso de existir alguna modificación que requiera sometimiento regulatorio, el contar con la información apropiadamente descrita y sustentada facilitara realizar el análisis de riesgos (controlado en este caso por considerarse trabajar dentro del espacio de diseño previamente evaluado) y agilizando las evaluaciones regulatorias (Djuris, Ibric, & Djuric, 2013), (Q8 (R2) Pharmaceutical Development, 2009).

Ejemplo Caso de estudio

(*Referido en Nota 1) Conjunta la aplicación del análisis de riesgo y el diseño de experimentos para la parte del desarrollo, en la evaluación de tabletas de liberación inmediata de ciprofloxacino.

Previamente se debió definir el QTPP, con base en el cual se procede a identificar los factores y/o parámetros de materiales y operación que influyen directamente para la obtención del QTPP y constituyen los CQA's.

1) Análisis de Riesgo empleando la metodología FMEA:

El FMEA permite evaluar los factores y visualizar sus posibles efectos y consecuencias. Como se indica en el apartado de Análisis de riesgo FMEA identifica los CQA's de mayor impacto sobre la calidad del producto al evaluar cada una de las operaciones globales del proceso.

- ◆ Se realizó mediante un diagrama de Ishikawa donde se enlistan todas las variables implicadas en cada etapa de proceso (figura 6A).
- ◆ Se les asigno un número de prioridad del riesgo ($RPN=S \times O \times D$), donde el mayor RPN implica el mayor riesgo (figura 6B), para el ejemplo citado fueron identificados: En materia prima el tamaño de partícula del API y del aglutinante, la fuente de estearato de magnesio, en parámetros de proceso la presión del rodillo y su velocidad, así como la fuerza de compresión.



Facultad de Química

Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico

Trabajo Monográfico de Actualización
Licenciatura Química Farmacéutico Biológica



UNAM

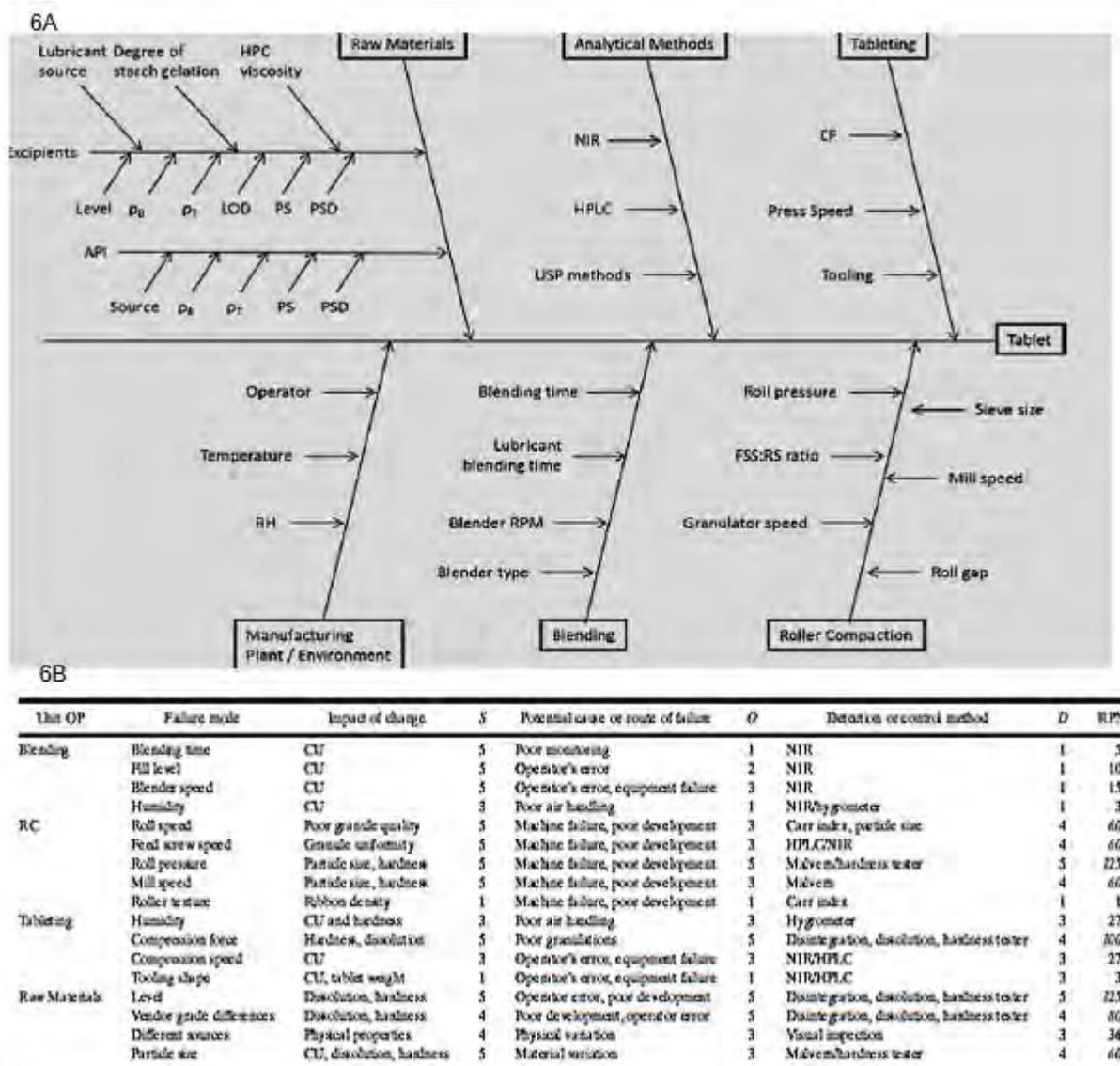


Figura 6. A) Ejemplo diagrama de Ishikawa, donde se colocan las variables implicadas en cada operación del proceso. B) Evaluación de factores acorde a su RPN.

 Facultad de Química	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	 UNAM
	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	

2) Diseño de experimentos, mediante diseño de Plackett-Burman (PB)

Evaluación cuantitativa de los potenciales CQA's identificados a través de un diseño de experimentos por PB permite evaluar las variables que tiene el mayor impacto en la calidad del producto.

- Los factores se estudian en dos niveles (+, -) y en su combinación en cada nivel con los diferentes factores en estudio, (figura 7A).
- Los resultados se representan en un Normal plot, y graficas de Pareto (comprobación) para determinar si existe efecto significativo.

En el normal plot se representa los datos obtenidos contra el valor X_i absoluto ($X_i = \sum Y(+1) - \sum Y(-1)$) respecto al valor esperado (distribución normal), una diferencia significativa se desviará de la línea de distribución normal (Fig.B yC).

7A	Factor	Level (+1)	Level (-1)
X1 (A)	level of disintegrant gelatinization (categorical)	Partially gelatinized—Starch 1500	Fully gelatinized—Spreps® B825
X2 (B)	tablet compression force (Pmax) (numerical)	12 kN	16 kN
X3 (C)	speed of granulator after roller compaction (numerical)	50 rpm	25 rpm
X4 (D)	roll pressure (dry granulation) (numerical)	80 bar	140 bar
X5 (E)	API particle size (categorical)	Cipro unsieved ($d(0.5)=15.47 \mu$)	Cipro sieved ($d(0.5)=8.87 \mu$)
X6 (F)	source/supplier of lubricant (categorical)	Vegetable source—Covidien	Animal source—Spectrum
X7 (G)	filler particle size (numerical)	Avicel PH 102 (90 μ)	Avicel PH 101 (50 μ)
X8 (H)	binder grade (hydroxypropyl cellulose) (categorical)	Low viscosity and small particle size—Klucel® EXF	Medium viscosity and larger particle size Klucel® JF
X9 (J)	ratio of roll speed to feed screw speed (numerical)	Ratio=5 (35/7)	Ratio=7 (49/7)
X10 (K)	blending time (API/excipient blend+lubricant blend+extragranular blend) (numerical)	5+2+2 min	20+2+2 min
X11 (L)	glidant level (numerical)	No aerosil (0%)	Aerosil (0.25%)

Pattern	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11
1	+++++	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	-+---+	-1	1	-1	1	1	-1	-1	-1	1	-1
3	--+++-	-1	-1	1	-1	1	1	-1	-1	-1	1
4	+---++	1	-1	-1	1	-1	1	1	-1	-1	-1
5	-+---+	-1	1	-1	-1	1	-1	1	1	-1	-1
6	--+++-	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	1	-1
7	+---++	-1	-1	-1	1	-1	1	-1	1	1	1
8	-+---+	1	-1	-1	-1	1	-1	1	-1	1	1
9	++-+-	1	1	-1	-1	-1	-1	-1	1	-1	1
10	---++	1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1
11	-+---+	-1	1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1
12	++-+-	1	-1	1	1	1	-1	-1	1	-1	-1



Facultad
de Química

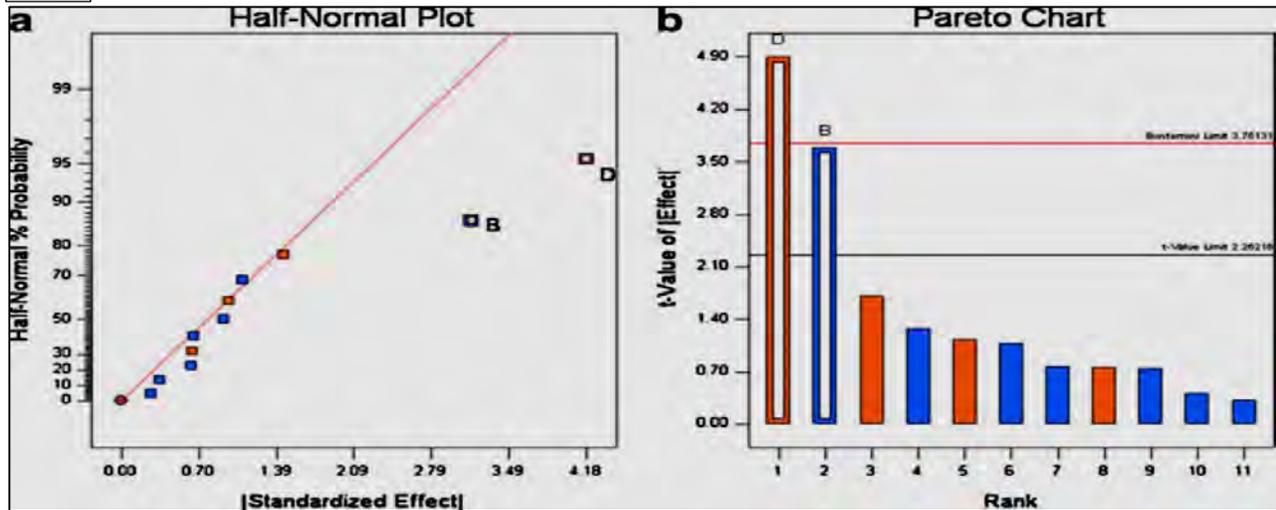
Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico

Trabajo Monográfico de Actualización
Licenciatura Química Farmacéutico Biológica



UNAM

7B



7C

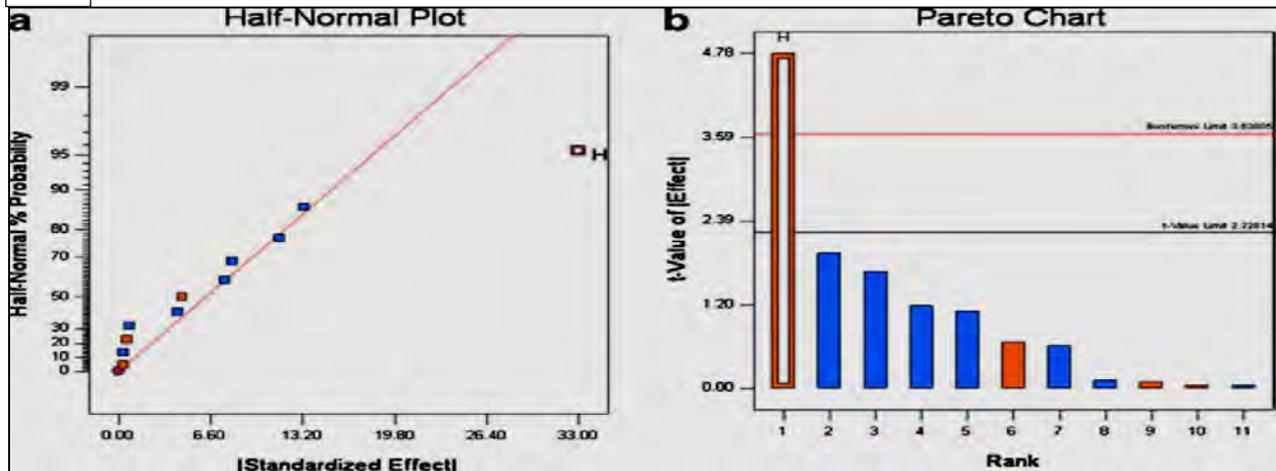


Figura 7. A) Combinación de los factores en evaluación en sus distintos niveles de estudio. B) Representación en Normal Plot (a) y gráfica de Pareto para disolución (Q30), efecto de aglutinante fue significativo (naranja). C) Dureza es afectada significativamente por la fuerza de compresión (azul) y la presión del rodillo (naranja)

- La representación en Normal plot y gráficas de Pareto se realizó para evaluaciones en la etapa de granulado y como producto final: tamaño de

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

partícula, densidad del lote de granel, índice de Carr, variación de peso, dureza, tiempo de desintegración y porcentaje de disolución Q30.

3) Interpretación y Espacio de Diseño

A partir del diseño de experimentos se conoce que factores de materia prima y de proceso influyen de manera significativa sobre la calidad del producto y entre que parámetros se puede variar para lograr el alcance del QTPP.

En este ejemplo se encontró que la fuerza de compresión y la presión del rodillo afectan la dureza de la tableta, mientras el grado de HPC junto con la fuerza de compresión afectan la desintegración y la disolución; estos son los principales factores que influyen sobre el QTPP para lograr la disolución que a su vez se encuentra ligada a la dureza de las tabletas, por tanto, los parámetros a controlar en el espacio de diseño (Fahmy, y otros, 2012).

8.0 Ciclo de vida del producto

La calidad del medicamento a desarrollar se ha de mantener o incluso mejorar a lo largo del ciclo de vida del producto (Van Buskirk, y otros, 2014), para lo cual un adecuado sistema de gestión de calidad, con los puntos antes mencionados Buenas Practicas (BPF, BPD y BPL), Análisis y gestión del riesgo, es fundamental.

El ciclo de vida de un producto es la etapa cronológica que incluye desde pasar del concepto al desarrollo del producto hasta su desaparición del mercado (Godás, 2006). El ciclo de vida de un producto está conformado por varias etapas. Las etapas y algunas de sus características se muestran el diagrama 5 (Q10 Pharmaceutical quality system, 2008), (Godás, 2006):

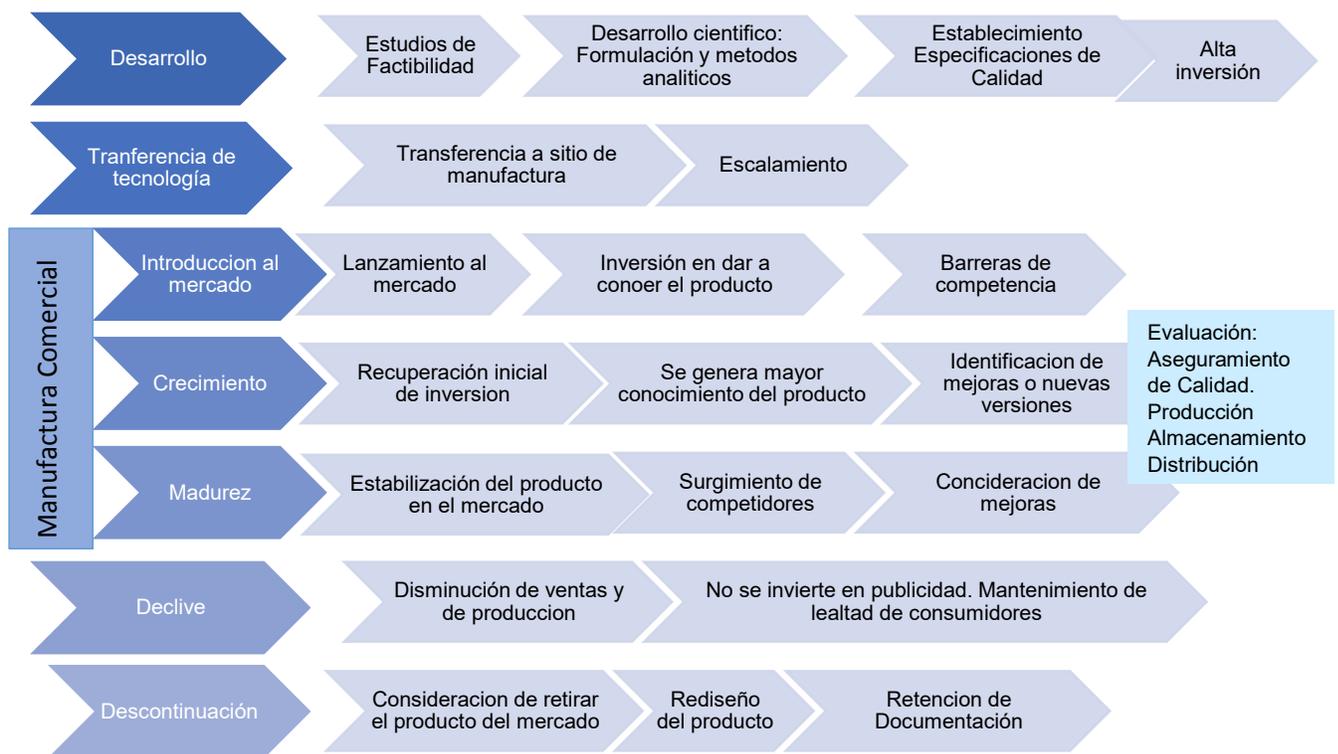


Diagrama 5. Etapas características generales del ciclo de vida de un producto

La ICH Q10 indica la importancia en que el ciclo de vida de un producto facilite y promueva la innovación y la mejora continua, a través de la vinculación desde los objetivos iniciales

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

del desarrollo farmacéutico representados por el TPP, las actividades de manufactura en cumplimiento de CQA's y en las tendencias, innovación y necesidades del mercado farmacéutico (Q10 Pharmaceutical quality system, 2008).

Durante la etapa de crecimiento y la etapa de madurez en el ciclo de vida se adquiere conocimiento sobre el comportamiento del producto, el mayor conocimiento del producto en su fabricación y en el mercado proporciona herramientas para visualizar opciones de mejora que permitan alargar el ciclo de vida (Godás, 2006). El análisis y gestión de riesgo durante el ciclo de vida del producto permitirá identificar los objetivos de cada etapa, emplear el conocimiento ganado para posibles mejoras analizando su impacto (Q10 Pharmaceutical quality system, 2008), (Reddy, Gupta, Raghunandan, & Kashyap, 2014).

Los objetivos generales buscados en cada etapa del ciclo de vida de un producto farmacéutico son:

- **Etapa de Desarrollo Farmacéutico:**
 Estudio de mercado, identificación de las necesidades de los pacientes y productos disponibles.
 Requisitos regulatorios.
 Diseño de un medicamento y su proceso de manufactura consistente.
- **Etapa Transferencia de tecnología:**
 Transferir el conocimiento del producto hacia el sitio o etapa de manufactura, incluyendo las metodologías, las estrategias de control (CPP) realizando la validación de los procesos.
- **Etapa Manufactura comercial:**
 Liberación del producto al mercado, estrategias de control y mejora continua. En esta etapa las actividades del área de Aseguramiento de la calidad son indispensables para preservar y asegurar la calidad del producto.
 Los medicamentos de calidad y eficacia reconocida logran posicionarse como medicamentos líderes del mercado muchos sirven de medicamentos de referencia y

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

logran generar fidelidad en el consumidor, esto corresponde a la madurez en la etapa comercial. Si además son accesibles para el paciente tardara más tiempo en entrar en la siguiente fase del declive.

➤ Etapa de Declive/Descontinuación:

La etapa de declive de un producto ocurre por la creciente competencia del mercado, en el sector farmacéutico el aumento de medicamentos genéricos se relaciona al decremento en ventas de los medicamentos de patente. La baja en las utilidades relacionadas a la venta del medicamento lleva a la decisión de discontinuarlo, la figura 8 muestra la relación de la inversión económica y de las ganancias del producto en función del tiempo a través de sus distintas etapas.

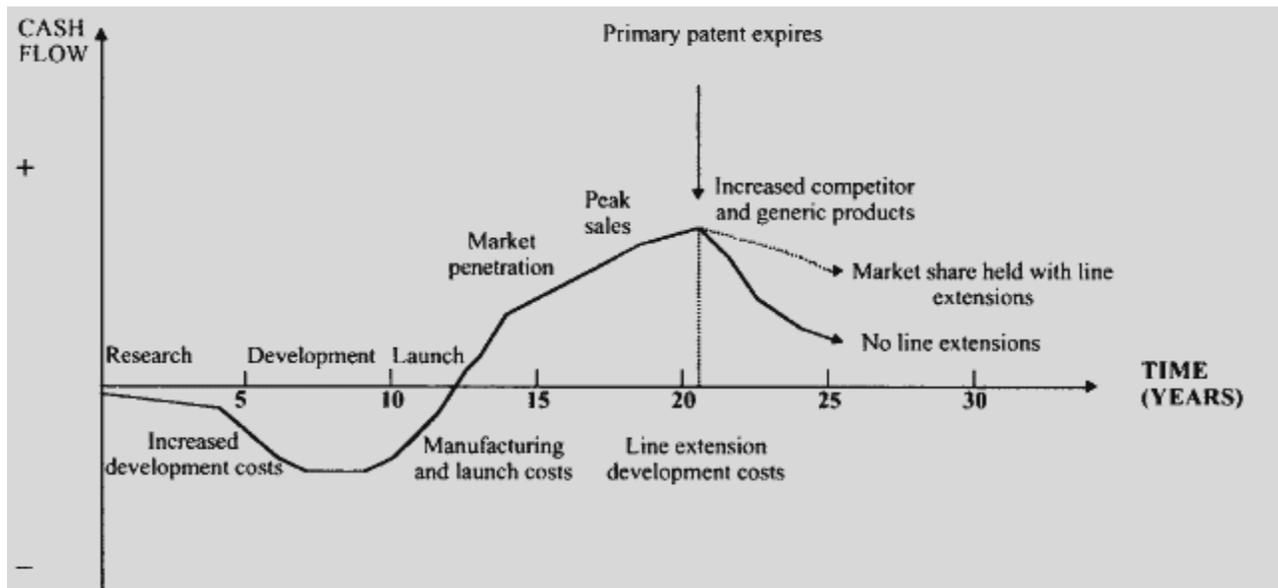


Figura 8. Gráfica de la relación económica respecto al tiempo del ciclo de vida de un medicamento, (Informa Healthcare USA, Inc., 2009)

Una vez decidida la discontinuación aún se ha de disponer de la documentación para resguardar el tiempo indicado por la regulación sanitaria, así como la destrucción o resguardo de muestras. (Q10 Pharmaceutical quality system, 2008), (Godás, 2006)

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Contar con un sistema de administración del ciclo de vida de un producto ha sido incorporado en diversas industrias, el PLM (Product Lifecycle Management) permite el seguimiento de trazabilidad, la ágil respuesta a cambios relacionados a la comercialización del producto, identificar el crecimiento de la competencia, dar seguimiento a cambios en la regulación, y estar atento a posibles mejoras o necesidades a cubrir por el producto. PLM facilita una estrategia del negocio para dar soporte a un producto en sus distintas fases de su ciclo de vida, integra al personal, recursos, procesos y tecnologías relacionadas al producto para disponer de la información apropiada y necesaria que demuestre la consistencia y permita la trazabilidad del producto (desde los insumos para su fabricación hasta el mercado) (Corallo, y otros, 2013).

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

9.0 Mejora continua

La mejora continua es el último componente a tener en consideración en la puesta en práctica de los principios de la calidad por diseño.

A partir del desarrollo se comienza a recolectar y generar información sobre el producto, en las etapas sucesivas del ciclo de vida se incrementa el conocimiento del producto y proceso con lo cual se identifican áreas de oportunidad (Q8 (R2) Pharmaceutical Development, 2009): mejoras al proceso, innovaciones tecnológicas útiles y aplicables, necesidades de los pacientes o en función de la demanda del mercado.

La mejora continua se apoya para la identificación de las áreas de oportunidad en monitoreo, evaluación y validación de procesos. Como se mencionó, el ciclo de vida del producto y la gestión del sistema de calidad han de favorecer e impulsar la innovación, dentro del sistema de calidad la gestión de riesgos es esencial en la identificación e implementación de mejoras (Van Buskirk, y otros, 2014), a través de priorizar las potenciales mejoras en las áreas de mayor impacto al cumplimiento del QTPP.

El sistema de monitoreo de desempeño ha de proporcionar y/o evaluar los siguientes aspectos:

- El Sistema de gestión de riesgo evaluará la efectividad de las estrategias de control y su frecuencia, propiciar retroalimentación y seguimiento.
- Identificar las fuentes de variación que impactan al proceso y al producto.
- Contar con indicadores que permitan visualizar la tendencia del producto y de las estrategias actualmente aplicadas.
- Contar con retroalimentación de áreas internas y externas, por ejemplo, producción, laboratorio de control de calidad, desviaciones, quejas, recalls, autoridades regulatorias (Q10 Pharmaceutical quality system, 2008), (Van Buskirk, y otros, 2014), (Tébar Pérez, 2010).

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

El monitoreo de al menos los aspectos enlistados permitirá conocer más a fondo el proceso, comportamiento del producto y la respuesta del consumidor, el incremento en el conocimiento y entendimiento de los aspectos que impactan al valor y calidad del producto serán útiles para enriquecer el espacio de diseño (DS), favoreciendo innovación, mejoras y validación de procesos.

Además de la gestión de riesgos, existen distintas estrategias o principios aplicables para corroborar el cumplimiento a la calidad, detectar posibilidades de mejora y su implementación, los cuales se mencionan a continuación y su utilidad ventajas/desventajas se resumen en la tabla 14.

- CAPA´s: Componente del sistema de calidad para la implementación de mejoras a potenciales problemas previamente identificados. Se principio es la adecuada identificación de la cusa raíz de un potencial problema, para cual se proponen acciones encaminadas a dar solución y se evaluaran su efectividad (Tébar Pérez, 2010), (Q10 Pharmaceutical quality system, 2008).
- Análisis de Capacidad de procesos: evalúa precisamente la capacidad del proceso para producir productos dentro de cumplimiento de sus especificaciones, es decir, monitorea el desarrollo del proceso acorde al espacio de diseño establecido (Q10 Pharmaceutical quality system, 2008), (Haleem, Salem, Fatahallah, & Abdelfattah, 2015).

La base para el control estadístico de procesos parte de un proceso con una distribución normal (Figura 9) en la cual la distribución de la población será uniforme alrededor de la media, de manera que el 99.73% de sus productos se encontraran en la media $\pm 3\sigma$. Los estándares de calidad pueden ser tan altos como la organización los fije y el control del proceso lo permita, hasta de ser posible alcanzar el nivel 6σ .

Los índices de capacidad de proceso Cp y Cpk, empleando Cp para procesos centrados y Cpk cuando la variabilidad no se encuentra centrada a la media,



Facultad
de Química

Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico

Trabajo Monográfico de Actualización
Licenciatura Química Farmacéutico Biológica



UNAM

permiten la evaluación estadística para determinar si el proceso es capaz de producir productos dentro de las especificaciones, la representación de los datos en gráficos control favorece el percatarse de la tendencia de comportamiento del producto (Ruiz-Falcó Rojas, 2006), (Yu L. , 2008), así como estar alerta para realizar ajustes de ser detectada una tendencia negativa.

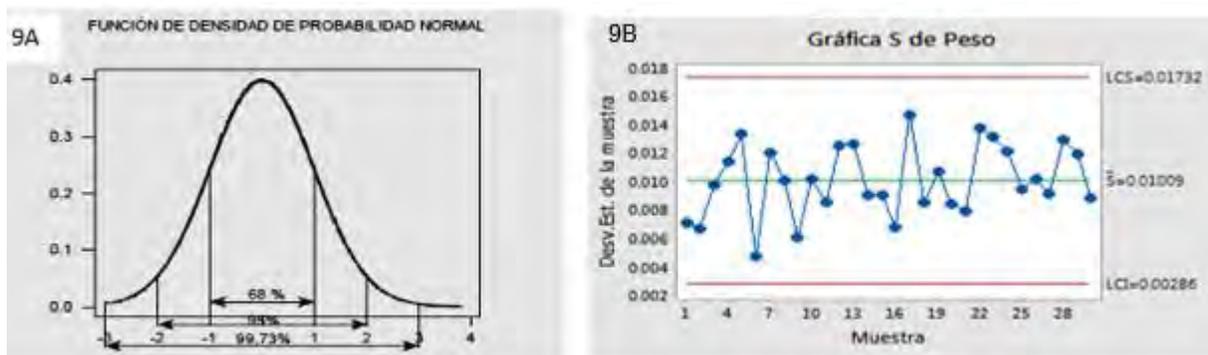


Figura 9. 9A Indica una distribución normal, en base a la cual se pueden definir límites $\pm 3\sigma$ alrededor de la media, donde se encontrarán el 99.73% de los productos. **9B** Grafico control donde se puede apreciar el comportamiento de una característica del producto y generar una tendencia.

- Six Sigma: Gran parte de esta metodología basada también en modelos estadísticos y en el modelo de trabajo DMAIC [Definir, Medir, Analizar, Mejorar y Controlar (siglas en inglés)]. El objetivo es minimizar las fuentes de variabilidad para reducir errores y eliminar los defectivos (máximo 3.4 defectivos por millón de productos) lo cual representa que el 99.99966% de las unidades producidas se encuentran dentro de especificación y de esta manera asegurar la calidad del producto. Cabe mencionar que su aplicación es a largo plazo y requiere expertos para su implementación. (Yu L. , 2008), (Haleem, Salem, Fatahallah, & Abdelfattah, 2015).
- Process Analytical Technology (PAT): Para su implementación se ha de comprender y tener bajo control el proceso de manufactura, de esta manera establecer

mediciones puntuales durante el proceso para evaluar desde la materia prima, atributos críticos de calidad y rendimiento, y así asegurar la calidad desde el proceso permitiendo la liberación de productos en tiempo real (Lionberger R. L., 2008). (Yu L. A., 2014).

- **Lean manufacturing:** El objetivo de implementar lean manufacturing es identificar y eliminar los gastos innecesarios, eliminar los desperdicios y el uso adecuado de los recursos. Identificar la cadena de valor y lo que agrega valor al producto desde las perspectivas de la empresa y necesidades del cliente (Figura 10). Emplea diversas técnicas para la mejora continua y mantener un lugar de trabajo eficiente, como son 5's, estandarización de procesos, Kanban, controles visuales. Presenta una implementación ágil a partir de pequeños cambios, que contribuyen a su vez a la adopción de los principios de la metodología (Haleem, Salem, Fatahallah, & Abdelfattah, 2015), (Hernández Matías & Vizán Idoipe, 2013).

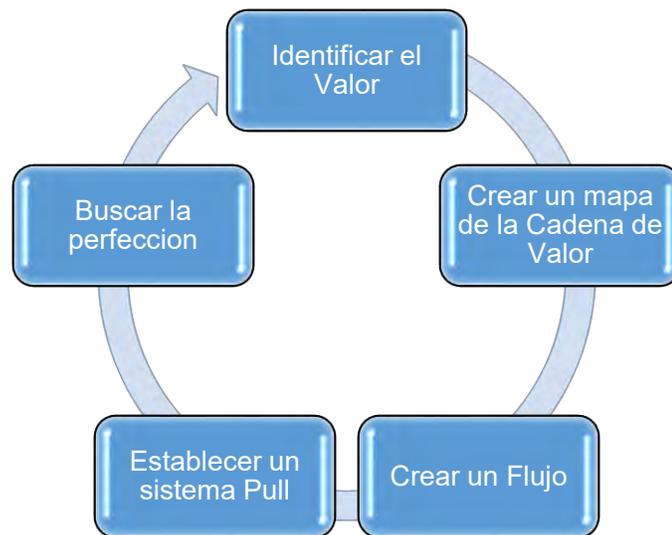


Figura 10. Pasos para la implementación de Lean manufacturing

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

La mejora continua es esencial en una industria exitosa, la industria farmacéutica ha de estar en constante actualización, disponer de información sobre los avances tecnológicos aplicables en procesos de manufactura y analíticos para evaluar el riesgo de continuar con procesos clásicos o el impacto de implementar un cambio.

Una fortaleza para liderar en el mercado es estar abiertos al cambio para visualizar e implementar estrategias de mejora para proporcionar productos de valor, resultara más sencillo determinar el impacto de un cambio cuando se conoce a profundidad el proceso (Yu L. A., 2014), por lo que contar con la información recolectada durante un desarrollo basado en los principios de QbD es un auxiliar para facilitar llevar a la practica la mejora continua, aun con los cambios relacionados, la información con sustento científico generada durante el desarrollo de QbD es tomada en consideración por las autoridades regulatorias (FDA y EMA) para autorizar las modificaciones (Moore, 2012).

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Tabla 14. Estrategias o metodologías para la mejora continua

Estrategia	Utilidad (Ventajas/Desventajas)
CAPA´s	Enfoque a prevención de problemas resulta favorable (económica y operacionalmente) con respecto a la corrección de los mismos
Análisis de Capacidad de Proceso	Permite visualizar tendencias y variaciones en el comportamiento del producto. El manejo y representación gráfica de la información conforma un sustento histórico de la calidad y favorece la predicción estadística.
Six Sigma	Disminuir la variabilidad del proceso, eliminar los defectivos a través de un proceso sistemático basado en hechos (DMAIC), enfocarse en opciones de mejora y sostenimiento de calidad
PAT	Realizar la evaluación de materiales y de atributos críticos de calidad durante el proceso. Disminución de los tiempos de producción, asegurar producción eficiente durante el proceso y liberación en tiempo real.
Lean manufacturing	Elimina actividades generadoras de desperdicios, para enfocarse en las actividades que agregan valor al producto. Rápida aplicación con baja inversión.

 <p>Facultad de Química</p>	<p align="center">Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico</p> <p align="center">Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica</p>	 <p align="center">UNAM</p>
--	--	--

Discusión

Un desarrollo basado en los principios de calidad por diseño nunca ha de volverse algo rutinario, ni mucho menos un mero trámite regulatorio a cumplir. Se ha de tener presente que cada producto farmacéutico a desarrollar es único y tendrá como objetivo cumplir una función terapéutica, además de cubrir otras necesidades del paciente.

La QbD es una herramienta útil para denotar la relevancia de los CQA's específicos del producto y a través de las etapas subsecuentes (el análisis de riesgo, diseño de experimentos hasta establecer el espacio de diseño) son la oportunidad para discernir la forma más efectiva de lograr y mantener en control cada CQA detectado que permita alcanzar el producto objetivo.

Aplicación de la Calidad por Diseño

La Calidad por Diseño (QbD) presenta un panorama en el desarrollo farmacéutico enfocado en procurar la calidad desde el inicio del proyecto hasta obtener un producto con altos estándares de calidad los cuales ha de mantener a través del ciclo de vida del producto.

La industria farmacéutica se caracteriza por tener y apegarse a políticas de calidad estrictas, para fabricar medicamentos de calidad, que cumplan con las características de seguridad y eficacia ya que el producto fabricado por dicha industria ha de ser un insumo para la salud de los pacientes. Las políticas de calidad pueden variar entre empresas, sin embargo, coinciden en los puntos estratégicos para dar cumplimiento a la regulación farmacéutica local y de los países a los cuales se distribuyan sus productos. Las entidades regulatorias establecen los fundamentos de calidad y los criterios aplicables en función de diversos aspectos como son las necesidades de los pacientes, el cambio en el mercado farmacéutico, el avance de la tecnología y la funcionalidad de las herramientas y estrategias para lograr, sostener y demostrar la calidad de un medicamento.

En años recientes, autoridades regulatorias de importantes regiones del mercado farmacéutico como la FDA y la EMA, han denotado la importancia de asegurar la calidad de un producto desde su etapa de desarrollo (Yu L. A., 2014), para lo cual los principios de la

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Calidad por Diseño (QbD) son una fuerte herramienta para diseñar, mantener y verificar la calidad del medicamento. Se comienza a generar la calidad de un producto desde su concepción, al definir claramente cuáles son las propiedades del producto a desarrollar, es decir el establecimiento del QTPP. Posteriormente en función del QTPP y mediante otras estrategias como el análisis de riesgo y el diseño de experimentos, se logra la identificación de atributos críticos y/o puntos críticos de control, y se genera un espacio de diseño dentro del cual se pueden modificar las variables implicadas en la obtención del producto, sin que esto represente un cambio con impacto a su calidad.

Los principios de QbD apoyan precisamente a la generación y aplicación de conocimiento durante el desarrollo farmacéutico, lo que permite establecer un espacio de diseño en el que se conocen las propiedades críticas de los materiales y contar con un control de proceso asegurando mantener un proceso consistente. El contar con este sustento sólido de información científica sobre el desarrollo de un producto, es el principal valor de la Calidad por Diseño, para las autoridades regulatorias anteriormente mencionadas (FDA y EMA) la información científica que avala el desarrollo del medicamento es una estrategia para asegurar la calidad del producto; además ante cualquier posible cambio que surja durante el ciclo de vida del producto (Q8/Q9/Q10 Implementation, 2011), podrá hacerse referencia a la información y estudios llevados a cabo durante su desarrollo, donde previamente se han evaluado las variables de impacto a la calidad del medicamento, lo cual simplifica su re-evaluación ante un cambio emergente, es por esto que también favorece la flexibilidad en modificaciones post-aprobatorias por parte de las autoridades regulatorias.

Análisis de Riesgo componente indispensable de QbD para la Industria Farmacéutica

El ofrecer productos de calidad implica conocer y cuidar las propiedades características del producto durante todo su ciclo de vida. Una manera efectiva para evaluar un posible impacto o bien para mantener la calidad del producto es el análisis de riesgo (Yu L. , 2008), (Yu L. A., 2014). En la industria farmacéutica un análisis de riesgo robusto ha de cubrir las etapas del proceso desde la fase de desarrollo, producción, la distribución y estabilidad del

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

producto, además de su monitoreo continuo. Derivado de dicho análisis se determinarán los puntos críticos que afectan la calidad del medicamento, cuál es su impacto de riesgo estimado para conocer las variables y/o puntos de control que se han de establecer con el fin de erradicar o disminuir el riesgo potencial identificado.

Un Análisis de riesgo robusto ha de estar fundamentado en el conocimiento científico generado del producto, los materiales y procesos relacionados. Es un componente primordial de la Calidad por Diseño (QbD) la cual pretende obtener la mayor información posible desde el desarrollo para incrementar el grado de comprensión del producto, con la finalidad establecer los controles necesarios desde un inicio que permitan liberar un medicamento con una calidad consistente, también la Gestión del Riesgo es un componente fundamental el sistema de Calidad, la información recabada en condiciones de manufactura industrial, comercialización y administración del producto, permite realizar modelos y análisis estadísticos de los puntos críticos identificados para comprender más a fondo el comportamiento del producto, verificar las estrategias de control o establecer nuevos criterios de ser necesario, dando lugar a la mejora continua de manera que siempre se cubran las necesidades de calidad, seguridad y eficacia para el paciente.

En la regulación farmacéutica nacional un cambio importante en la versión actual de la *NOM 059-SSA1-2015* es el énfasis que se da al Análisis de Riesgo, lo cual representa que las autoridades regulatorias nacionales comenzarán también a considerar esta herramienta como un criterio fundamental para la toma de decisiones basadas en información clara, trazable, concisa y científicamente probable que sustenta la evaluación en el análisis de riesgo. La recopilación de dicha información puede resultar de seguir los principios de QbD desde el desarrollo del producto, para la obtención del conocimiento del producto que permita cumplir con CQA's dentro de su especificación, alcanzar y mantener el QTPP. De igual manera es importante en la regulación mexicana la inclusión de la verificación continúa de los riesgos identificados como parte del sistema de Gestión de Riesgos de Calidad para

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

así garantizar la validez de las acciones tomadas, su vigencia y la robustez del proceso ejecutado.

Asimismo en la versión actual de la misma *NOM 059 SSA1-2015*, se hace mención por primera vez en la normativa nacional el concepto de “la calidad por diseño”, sin embargo se aborda de forma muy escueta, limitándose a englobar en unas cuantas líneas que la Calidad por diseño es aplicable a todos los estadios del ciclo de vida del producto, favoreciendo la vinculación entre el desarrollo y las actividades de fabricación, así como la innovación y mejora continua; sin embargo no profundizar en que es QbD, cuáles son sus principios, cuales son las distintas herramientas de las que se apoya, ni mucho menos hace mención a cómo implementarla. Como se mencionó anteriormente diversas autoridades regulatorias han incorporado la aplicación y documentación de la calidad por diseño en apoyo a los requerimientos que demuestran la calidad de un producto; la normativa nacional ha mostrado una tendencia en alinearse a los criterios de las regulaciones internacionales, mejorando las evaluaciones para acreditar el cumplimiento de calidad, estandarizando criterios y llegando a acuerdos que favorezcan el intercambio comercial de los productos, en función de esta tendencia es probable que la calidad por diseño sea un tema más profundamente abordado y solicitado como requerimiento regulatorio también a nivel nacional, y es importante considerar su implementación en el caso de las empresas nacionales que pretende incursionar en el mercado internacional. Sin embargo, independientemente de los requisitos regulatorios, los principios de la calidad de diseño, son un apoyo para estructurar la calidad de un producto desde su inicio, gestionar la calidad durante su ciclo de vida, facilitando la evaluación de modificaciones que permitan la mejora continua del producto y estar a la vanguardia de las necesidades del mercado farmacéutico.

 <p>Facultad de Química</p>	<p align="center">Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico</p> <p align="center">Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica</p>	 <p align="center">UNAM</p>
--	--	--

Ventajas de un espacio de diseño fundamentado acorde a los principios de QbD

La calidad por diseño, a través de la aplicación de sus principios y herramientas permite la evaluación de las variables que impactan a la calidad del producto, mediante el estudio del nivel impacto de cada variable, de su relación y repercusión en la calidad se tiene como resultado establecer los parámetros adecuados en los que se permite su variabilidad, es decir, la construcción del espacio de diseño para el producto a desarrollar.

Un espacio de diseño apropiado habrá de considerar desde el QTPP del producto, los CQA's y se basará en el análisis de riesgo para el establecimiento controles en proceso (CPP) y de intervalos en los cuales han de encontrarse el valor de las variables con la finalidad de obtener un producto de calidad (Yu L. , 2008) que cumpla con los objetivos planteados al inicio del proyecto y se mantenga dentro de las especificaciones de calidad durante todo su ciclo de vida del producto.

La obtención de un espacio de diseño basándose en enfoque científico es de lo más importante que se logra obtener en la calidad por diseño del medicamento, los fundamentos científicos son la fuerte raíz que permiten asegurar su correcto desempeño después de las múltiples evaluaciones realizadas para el establecimiento de los intervalos del espacio de diseño. Además, contar con bases científicas y experimentos previos de cómo se relacionan la variables de impacto a la calidad permitirá evaluar la implementación o afectación por posibles cambios.

El desarrollo farmacéutico acorde a los principios de QbD es una inversión redituable puesto que su implementación pretende asegurar desde un inicio un espacio de diseño funcional y dar sostén a procesos capaces, al control de las formulaciones, evitar los re-trabajos y mantener el cumplimiento regulatorio proporcionando un producto seguro y de calidad.

Un proceso de manufactura dentro del espacio de control permitirá la obtención de productos de calidad de manera consistente a lo largo del ciclo de vida del producto, inclusive el contar con una base científica de desarrollo y la adecuada gestión de riesgos

 <p>Facultad de Química</p>	<p align="center">Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico</p> <p align="center">Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica</p>	 <p align="center">UNAM</p>
--	--	--

facilitará la implementación de mejoras al espacio de diseño que favorezcan ofrecer un producto competente dentro del mercado, con el nivel de calidad para satisfacer las necesidades de los pacientes

Existen limitantes para la aplicación de QbD en la industria

A pesar de los beneficios descritos sobre la aplicación de la Calidad por diseño en el desarrollo de formas farmacéuticas, esta no es aun ampliamente empleada. Acorde a los resultados de una encuesta de *Pharmaceutical Technology* (2015) tan solo el 28% de los encuestados indicaron utilizar completamente la QbD en el desarrollo y optimización de procesos en formas farmacéuticas sólidas, el 56% la han empleado en cierta medida, mientras que el 16% no la utilizan, los principales motivos para no hacerlo son desde la carencia del conocimiento y capacitación, costo y tiempo de implementación, hasta su ausencia en la clarificación por las autoridades regulatorias (Haigney, 2015). Con esta perspectiva solo cerca de una tercera parte del personal aplica y está completamente familiarizado en el empleo de estos principios, al menos para las formas farmacéuticas sólidas, es notable que en conjunto un 84% de los encuestados han aplicado los principios de la calidad por diseño, para el porcentaje que lo ha hecho en cierta medida es precisamente para el cual resultara útil incrementar su conocimiento en este tema a fin de que le sea más fácil su aplicación en diversos campos, de igual forma conocer las ventajas de la QbD puede animarlo a ampliar su campo de aplicación en los procesos actuales o futuros desarrollos. Respecto al 16% que indicó no haber empleado nunca la QbD sería importante primero instruir sobre los principios y beneficios de esta estrategia para el desarrollo de productos, incluyendo el costo beneficio a largo plazo, una vez que se haya comprendido su utilidad y se deseé su aplicación sería recomendable la inversión de la industria en capacitación de su personal en ampliar o unificar sus conocimientos que permitan llevar a cabo la implementación de los principios de QbD en sus procesos y sobretodo en futuros desarrollos.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Otra de las razones mencionadas para la no implementación de QbD es la falta de claridad por parte de las agencias regulatorias (Haigney, 2015), (Nasr, 2011), como anteriormente se discutió las autoridades regulatorias nacionales hacen una breve mención al respecto del empleo de la calidad por diseño para asegurar la calidad de un producto, sin embargo, otras agencias como la FDA y la EMA ya la consideran en los sometimientos de productos y aunque él no demostrar su aplicación no sea un limitante para avalar la calidad del producto, si es ventajosa su aplicación ante la evaluación de cambios post aprobatorios.

Además, hay que tomar en cuenta que más allá de las regulaciones la Calidad por diseño es una estrategia de desarrollo para generar un producto de calidad y lograr la sostenibilidad de los estándares de calidad a lo largo del ciclo de vida del producto con el firme objetivo de cumplir con un QTPP que satisfaga las necesidades del paciente.

Conclusión

En el desarrollo de un producto todas las etapas son importantes y contribuyen al resultado final, es por esto que contar con una estrategia que permita visualizar inicialmente cual es el objetivo a alcanzar (QTPP) y plante un camino para ir encontrando las pistas clave para lograrlo, es decir, los CQA's y CPP, así como las herramientas que permitan hacerlo, en este caso, el análisis de riesgo, el diseño de experimentos y el establecimiento del espacio de diseño, es una estrategia sumamente valiosa que aporta mucha información para desarrollar un producto de calidad.

La inclusión de la calidad por diseño en los procesos de desarrollo de la industria farmacéutica resulta una inversión favorable por permitir la generación estructurada de conocimiento sobre el producto, el cual será de utilidad durante todo su ciclo de vida e incluso para llevar a cabo mejoras que permitan alargar el ciclo de vida, adaptarse a las exigencias del mercado o a cambios requeridos por disponibilidad de recursos. También permite la expansión del mercado, ya que independientemente de ser una empresa local, el contar con la información completa del desarrollo que se logra tras aplicar los principios

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

de QbD, se tienen los fundamentos e información necesaria para demostrar la calidad del producto y por tanto, el cumplimiento regulatorio de entidades regulatorias internacionales.

La calidad por diseño es una estrategia para el desarrollo de productos que permite analizar una gran variedad de factores involucrados, la información recopilada será el conocimiento sobre el que se fundamente la eficacia y la calidad del producto terminado y con el cual sea posible mantener la calidad requerida durante todo su ciclo de vida del producto para satisfacer las necesidades del paciente y las exigencias del mercado.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Bibliografía:

- ((CHMP), C. f. (19 de Mayo de 2011). *European Medicines Agency*. Recuperado el 2016, de Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf
- Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. (2008). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario*. Recuperado el 2016, de
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- Alderete, V., Di Stéfano, V., Wade, P., & Colombo, A. (s.f.). *Six Sigma*. Recuperado el 2016, de
<http://200.16.86.50/digital/33/revistas/cse/sixsigma-six.pdf>
- ANDA. (Abril de 2012). *FDA*. Recuperado el 2016, de Quality by Design for ANDAs:
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandaapproved/approvalapplications/abbreviatednewdrugapplicationandagenerics/ucm304305.pdf>
- Baki, G., Chaudhari, S., Guadana, R., & Boddu, S. (2015). *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*. Switzerland: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-20206-8_12
- Chowhan, Z. (1998). *FMC*. Recuperado el 2016, de
http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/Pharm/Content/Docs/PS/04_TabletIngredients.pdf
- Cofepris, IMSS, UNAM, IPN, Canifarma,. (5 de Febrero de 2016). *Diario Oficial de la Federación*. Obtenido de Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.:
<http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Normas/050216nom059.pdf>
- Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2014). *FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS* (Vol. 2). Publicaciones e Impresiones de CaUdad, S. A. de C. V. Recuperado el 2016
- Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2014). *FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS* (Vol. 1). México: Publicaciones e Impresiones de CaUdad, S. A. de C. V. Recuperado el 2016
- Corallo, A., Latino, M., Lazoi, M., Lettera, S., Marra, M., & Verardi, S. (2013). Defining Product Lifecycle Management: A Journey across Features, Definitions, and Concepts. *ISRN Industrial Engineering*. doi:10.1155/2013/170812
- Costa, E., Arancibia, A., & Aïache, J.-M. (2004). Sistemas Matriciales. *Acta Farm. Bonaerense*, 23(2), 259 - 265.
- Dave, V., Saoji, S., Raut, N., & Haware, R. (2015). Excipient Variability and Its Impact on Dosage Form Functionality. *DOI 10.1002/jps.24299*, 104, 906-915. doi:DOI 10.1002/jps.24299

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos Administración de Alimentos y Drogas. (Agosto de 1997). *FDA*. Obtenido de Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata.:
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>

Djuris, J., Ibric, S., & Djuric, Z. (2013). Computer-aided applications in pharmaceutical technology. Woodhead Publishing Limited. doi:10.1533/9781908818324.1

Drennen III, J. (2007). Quality by Design—What Does it Really Mean? *Journal of Pharm Innovation*, 65, 66. doi:10.1007/s12247-007-9016-9

EMA and FDA. (24 de Octubre de 2013). *European Medicines Agency*. Recuperado el 2016, de Questions and Answers on Design Space Verification:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/11/WC500153784.pdf

EMA, FDA. (Marzo de 2011). *European Medicines Agency*. Obtenido de EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/08/WC500148215.pdf

EMA-FDA. (16 de Marzo de 2011). *U.S. Food and Drug Administration*. Recuperado el 2016, de www.fda.gov/.../downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/ucm248526.pdf

Evonik Industries. (2011). Obtenido de www.eudragit.com

Fahmy, R., Kona, R., Dandu, R., Xie, W., Claycamp, G., & Hoag, S. (2012). Quality by Design I: Application of Failure Mode Effect Analysis (FMEA) and Plackett–Burman Design of Experiments in the Identification of “Main Factors” in the Formulation and Process Design Space for Roller-Compacted Ciprofloxacin Hydrochloride Immediat. *AAPS PharmSciTech*, 13(4), 1243-1254. doi:10.1208/s12249-012-9844-x

Food and Drug Administration. (junio de 2016). *Quality metrics technical conformance guide*. Obtenido de <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/UCM508464.pdf>

García Aponte, O., Vallejo Díaz, B. M., & Mora Huertas, C. E. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Gerenciales*, 31, 68–78. doi:10.1016/j.estger.2014.09.005

Godás, L. (Septiembre de 2006). El ciclo de vida de un producto. *Ambito Farmaceutico. Gestión farmacéutica*, 25(8), 110-115.

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Haigney, S. (2015). Calidad por diseño en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas. *Pharmaceutical Technology*, 13(5), 5-7.

Haleem, R., Salem, M., Fatahallah, F., & Abdelfattah, L. (2015). Quality in the pharmaceutical industry- A literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23, 463–469. doi:10.1016/j.jsps.2013.11.004

Hernández Matías, J., & Vizán Idoipe, A. (2013). *Lean manufacturing*. España: Fundación EOI. Obtenido de <http://www.eoi.es/savia/documento/>

Hulbert, M., Feely, L., Inman, E., Johnson, A., Kearney, A., Michaels, J., . . . Zour, E. (2008). Risk Management in the Pharmaceutical Product Development Process. *Journal of Pharm Innovation*, 3, 227-248. doi:10.1007/s12247-008-9049-8

ICH Expert Working Group. (6 de Octubre de 1999). *Q6A Specifications : Test Procedures And Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products: Chemical Substances*. Recuperado el 2016, de International Council for Harmonisation: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6A_step4.pdf

ICH Expert Working Group. (2000). *Q7 Good Manufacturing Practice guide for active pharmaceutical ingredients*. Obtenido de ICH: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf

ICH Expert Working Group. (2005). Obtenido de http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf

ICH Expert Working Group. (4 de Junio de 2008). *Q10 Pharmaceutical quality system*. Obtenido de ICH: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf

ICH Expert Working Group. (agosto de 2009). *Q8 (R2) Pharmaceutical Development*. Recuperado el 2016, de International Council for Harmonisation: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

Informa Healthcare USA, Inc. (2009). Pharmaceutical preformulation and formulation: A practical guide from candidate drug. En M. Gibson (Ed.). USA.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (6 de Diciembre de 2011). *ICH*. Obtenido de Q8/Q9/Q10 Implementation: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_9_10_QAs/PtC/Quality_IWG_PtCR2_6dec2011.pdf

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

International Council for Harmonisation. (2015). Obtenido de ICH website: <http://www.ich.org/home.html>

Juran, J., & Godfrey, A. (1999). *Quality handbook* (Quinta ed.). McGraw-Hill.

Lionberger, R. L. (2008). Quality by Design: Concepts for ANDAs. *The AAPS Journal*, 10(2), 268–276. doi:10.1208/s12248-008-9026-7

Lionberger, R., Lee, S., Lee, L., Raw, A., & Yu, L. (2008). Quality by Design: Concepts for ANDAs. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 10(2), 268-276. doi:10.1208/s12248-008-9026-7

Lionberger, R., Lee, S., Lee, L., Raw, A., & Yu, L. (Junio de 2008). Quality by Design: Concepts for ANDAs. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 10(2), 268- 276. doi:10.1208/s12248-008-9026-7

Llabot, J. M., Palma, S. D., & Allemandi, D. A. (2007). Estrategias para la fabricación de fármacos. *NuestraFarmacia*(51), 16-28.

Miller, J. (2013). Medicion de la Dureza de la tableta: un parámetro básico. *Pharmaceutical Technology*, 11(4), 23, 24. Recuperado el 2016

Moore, C. (Febrero de 2012). *U.S. Food and Drug Administration*. Recuperado el 2016, de www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm341204.pdf

Munjal, B., Koradia, V., Boddu, S., & Bansal, A. (2015). *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*. Switzerland: Springer International Publishing . doi:10.1007/978-3-319-20206-8_17

Nasr, M. (27 de Julio de 2011). *U.S. Food and Drug Administration*. Obtenido de <http://www.fda.gov/>

NIH National Library of Medicine. (2014). *National Library of Medicine*. Recuperado el 2016, de <https://www.nlm.nih.gov/>

NIH National Library of Medicine. (Mayo de 2016). *MedlinePlus*. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/coldandcoughmedicines.html>

Osorio Fortich, M., Mercado Camargo, J., Matiz Melo, G., & León Méndez, G. (Octubre de 2016). Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de ácido acetilsalicílico disponibles en el mercado colombiano. *ResearchGate*. Obtenido de http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol49_4_15/far05415.htm

PAT Team and Manufacturing Science Working Group. (2004). *FDA*. Recuperado el 2016, de Innovation and Continuous Improvement in Pharmaceutical Manufacturing: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4080b1_01_manufSciWP.pdf

Pérez Zazueta, G. (Enero de 2013). *ProMéxico SE*. Obtenido de <http://www.uv.mx/personal/izcamacho/files/2012/02/Ind-Farmaceutica-Oficial.pdf>

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Pérez Zazueta, G. (2013). *Secretaría de Economía*. Obtenido de <http://docplayer.es/2153176-Industria-farmaceutica.html>

Propst, C. W. (1998). *FMC*. Recuperado el 2016, de http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/Pharm/Content/Docs/PS/02_TabletProcessing.pdf

Rajagopalan, N., & Ng, K. (2009). Application of Quality by Design and risk assessment principles for the development of formulation design space. En *Quality by Design for Biopharmaceuticals* (págs. 161-174).

Rantanen, J., & Khinast, J. (2015). The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, 3612–3638. doi:10.1002/jps.24594

Reddy, V., Gupta, N., Raghunandan, H., & Kashyap, U. (2014). Quality Risk Management in Pharmaceutical Industry: a Review. *International Journal of PharmTech Research*, 6(3), 908-914.

Rowe, R., Sheskey, P., & Quinn, M. (Eds.). (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6 ed.). Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association.

Ruiz-Falcó Rojas, A. (Marzo de 2006). Obtenido de <http://web.cortland.edu/matresearch/ControlProcesos.pdf>

Sáez, V., Hernández, E., & Sanz Angulo, L. (Marzo de 2004). Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales poliméricos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 5(1), 55 - 70.

Savic, I., Marinkovic, V., Tasic, L., Krajnovic, D., & Savic, I. (2012). From experimental design to quality by design in pharmaceutical legislation. *Accred Qual Assur*, 17, 627–633. doi:10.1007/s00769-012-0926-y

Secretaría de Salud, Consejo de Salubridad General, IMSS, UNAM, IPN, CANIFARMA. (5 de Febrero de 2016). *Diario Oficial de la Federación*. Recuperado el 2016, de Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos: <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Normas/050216nom059.pdf>

Siew, A. (2015). Excipientes innovadores en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas. *Pharmaceutical Technology*, 13(1), 30- 35.

Suñe Negre, J. (s.f.). Nuevas formulaciones galénicas a las formas de administración. Ferrer Group, Sani-Red.

Tébar Pérez, A. (2010). El camino hacia la Liberación en Tiempo Real RTRT : El retorno de la inversión de la estrategia Quality by Design. *Farmepaña Industrial*(38), 33- 37.

Van Buskirk, G., Asotra, S., Balducci, C., Basu, P., DiDonato, G., Dorantes, A., . . . Laurenz, S. (junio de 2014). Best Practices for the Development, Scale-up, and Post-approval Change Control of IR and MR

	Calidad por Diseño en el Desarrollo Farmacéutico	
Facultad de Química	Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura Química Farmacéutico Biológica	UNAM

Dosage Forms in the Current Quality-by-Design Paradigm. *AAPS PharmSciTech*, 15(3), 665-693.
doi:10.1208/s12249-014-0087-x

Vogt, F. G. (2011). Development of Quality-By-Design Analytical Methods. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 100, 797–812. doi:10.1002/jps.22325

Wang, Z., Li, J., Cheong, S., Bhaskar, U., Akihiro, O., Zhang, F., . . . Linhardt, R. (2011). Response surface optimization of the heparosan N-deacetylation in producing bioengineered heparin. *J Biotechnol.*, 156(3), 188–196. doi:10.1016/j.jbiotec.2011.08.013

Warren, G. (2015). Obtenido de Quality by Design (QbD): Overview: [https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/australia/quality-by-design-\(qbd\)-overview.pdf?sfvrsn=6](https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/australia/quality-by-design-(qbd)-overview.pdf?sfvrsn=6)

Warren, G. (Octubre de 2015). *Parenteral Drug Association*. Obtenido de [https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/australia/quality-by-design-\(qbd\)-overview.pdf?sfvrsn=6](https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/australia/quality-by-design-(qbd)-overview.pdf?sfvrsn=6)

Yu LX, B. J. (Julio de 2015). Advancing Product Quality: a Summary of the Inaugural FDA/PQRI Conference. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 17(4), 1011- 1017. doi:DOI: 10.1208/s12248-015-9754-4

Yu, L. (2008). Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. *Pharmaceutical Research*, 25(4), 781 -791. doi:10.1007/s11095-007-9511-1

Yu, L. A. (2014). Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *The AAPS Journal*, 16(4), 771-783. doi:10.1208/s12248-014-9598-3