



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

LA CALIDAD POR DISEÑO, SU IMPORTANCIA Y SU
APLICACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA
(REVISIÓN BIBLIOHEMEROGRÁFICA).

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A:

JULIO CÉSAR PAREDES DURÁN

ASESOR: DESS. RODOLFO CRUZ RODRÍGUEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

La calidad por diseño, su importancia y su aplicación en la industria farmacéutica (Revisión bibliohemerográfica).

Que presenta el pasante: Julio César Paredes Durán

Con número de cuenta: 302071687 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 11 de Noviembre de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
VOCAL	Q.F.B. Ma. Guadalupe Rebollar Barrera	
SECRETARIO	Q.B.P. Martha Elena García Corrales	
1er. SUPLENTE	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
2do. SUPLENTE	M. en C. Ma. Guadalupe Nava Arzaluz	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

Agradecimientos:

A Hashem:

Pues siempre me diste la suficiente inteligencia, fuerza, entereza, aplomo, coraje, paciencia, intuición, denuedo y temple para sortear y enfrentar todos los problemas o tribulaciones que devienen.

A Sofía mi esposa:

Por su incondicional y gran amor, apoyo, comprensión, paciencia y cariño. Pues a pesar del tiempo y la distancia nos hemos reunido de nuevo en esta travesía que es la vida. Por tener tantas virtudes que pocas personas tienen. Y por haber aceptado estar conmigo.

A mis padres:

Por el amor, apoyo y paciencia. Por haberme dado la vida y por haberme educado y criado a pesar de cualquier tribulación. Además por haber confiado y creído en mí. Sin ellos no se hubiera concretado este trabajo de tesis.

A mi hermana Minerva:

Por su constante apoyo, cariño y su infinita paciencia. Además por haberme dado el mejor ejemplo. Por haberme dado tantos consejos, y haberme escuchado y comprendido en todo momento.

A mi hermano Daniel:

Siempre lo recordaré ya que crecimos juntos y lo llevo en el corazón.

A mis demás familiares que han estado cerca:

Por el cariño y la estimación además de tantos momentos agradables y por su apoyo moral en momentos en que más lo he necesitado.

A mis amigos de la preparatoria, la facultad o las empresas:

Por los buenos momentos y sabiduría compartida.

A mis profesores de toda mi formación:

Pues han sido muy doctos y me han transmitido mucho de su conocimiento y visión.

Índice

Índice de figuras.....	6
Índice de tablas.....	7
Índice de siglas y abreviaturas	8
Prólogo.....	10
CAPÍTULO 1.....	13
INDUCCIÓN AL ENFOQUE DE CALIDAD POR DISEÑO	13
1.1 Definición de calidad.....	13
1.2 Definición de Calidad por Diseño y sus antecedentes.	14
1.3 Diferencias entre el sistema de gestión de calidad tradicional y la calidad por diseño..	19
1.4 La necesidad de planificar la calidad en la industria farmacéutica	23
1.5 El origen de los objetivos de la calidad, los cuales se deben planificar	24
1.6 Pacientes, consumidores o clientes.....	25
1.7 Principio de Pareto	26
1.8 Planificación de los objetivos	27
1.9 Clientes internos	28
1.10 Diagrama de flujo.....	29
1.11 Evaluación y costo de la mala calidad	30
1.12 Recolección de la información	32
1.13 Errores en la recolección de datos.	33
1.14 Bucle repetir	33
CAPÍTULO 2.....	34
DESARROLLO FARMACÉUTICO	34
2.1 Fases del Desarrollo Farmacéutico	34
2.2 Desarrollo relacionado con los pacientes.....	35
2.3 Aspectos preliminares de proyectos de desarrollo de productos.....	36
2.4 Correlación <i>in vitro- in vivo</i>	40
2.4.1 Nivel de correlación A.....	41
2.4.2 Nivel de correlación B.....	41
2.4.3 Nivel de correlación C.....	41
2.5 Manejo de conocimiento	42
2.6 Definición del Perfil Producto Objetivo y del Perfil del Objetivo de Calidad del Producto	45
2.7 Atributos de Calidad Críticos	54
2.7.1 Biotecnología y atributos.....	59

2.8 Diseño y desarrollo del producto	62
2.9 Desarrollo y diseño de las características de los procesos	70
2.10 Procesos continuos	76
2.11 Identificación de los parámetros de proceso críticos y fuentes de variabilidad.....	78
2.12 Capacidad de proceso	87
2.13 Revisión o rediseño	92
2.14 Espacio de diseño	94
2.15 Enfoques preliminares del control en proceso	99
2.16 Estrategias de Control y pruebas de Liberación en Tiempo Real.....	106
2.17 Transferencia de tecnología.....	111
2.18 Control de procesos de Fabricación para producir una calidad consistente en el tiempo	112
2.19 Planeación estratégica de la calidad.....	113
2.20 Etapas de validación de procesos de acuerdo a la FDA	113
CAPÍTULO 3.....	116
RIESGOS	116
3.1 Aspectos preliminares de riesgos.....	116
3.2 Tipos de fallos	120
3.3 Identificación de atributos de calidad críticos y parámetros críticos de proceso.....	120
3.4 Evaluación de riesgos	125
3.4.1 Riesgo aceptable.....	128
3.4.2 Riesgo altamente factible.....	128
3.4.3 Riesgo significativo	129
3.4.4 Riesgo inaceptable.....	130
3.5 Identificación de riesgos	131
3.6 Análisis de riesgos.....	132
3.7 Control de riesgos.....	133
3.8 La reducción de riesgos	134
3.9 Aceptación de riesgos.....	135
3.10 Comunicación de riesgos.....	136
3.11 Revisión de Riesgos	136
3.12 La cuestión de las listas de medicamentos esenciales.....	139
3.13 Calidad por Diseño Analítico (AQbD)	140
3.13.1 Perfil del objetivo analítico (ATP).....	141

3.13.2 Atributos de calidad críticos (CQA), y evaluación inicial de riesgos.....	141
3.13.3 Diseño de experimentos (optimización y desarrollo de métodos).....	141
3.13.4 Región de diseño operable del método (MODR).....	141
3.13.5 Estrategia de control y evaluación de riesgo.....	142
3.13.6 Validación de método por Calidad por Diseño Analítico.	142
3.13.7 Monitoreo Continuo de Métodos (CMM) y Mejora Continua.	142
3.14 Tecnología Analítica de Procesos.....	142
3.15 Tecnología analítica de procesos y procesos continuos	146
3.16 Modelo de Variables Latentes	147
3.16.1 Modelos de variables latentes para el diseño de productos y procesos	148
3.16.2 Inversión de modelo de variables latentes	149
3.16.3 Modelos de variables latentes para la comprensión de los procesos	149
3.16.4 Diseño de experimentos y modelos de variables latentes	150
3.16.5 Modelos de variables latentes para la monitorización y control de procesos	150
3.17 Seguridad por Diseño	150
3.18 Los riesgos relacionados a los procesos asépticos	157
3.19 Sistemas de Calidad.....	159
EJEMPLO.....	162
TABLETAS DISPERSABLES DE DICLOFENACO	162
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	184
Perspectiva a futuro de la Calidad por Diseño.....	184
REFERENCIAS	187

Índice de figuras

Figura 1 Diagrama simple de aseguramiento de calidad por el enfoque de Calidad por Diseño (14).....	18
Figura 2 Diagrama de aseguramiento de calidad por el enfoque tradicional o Calidad por Pruebas (14)	21
Figura 3 Planificación de la Calidad (1).....	24
Figura 4 Principio de Pareto (1)	27
Figura 5 Diagrama de flujo del proceso de manufactura viales con líquido de vehículo (27)	30
Figura 6 Bucle repetir (1)	34
Figura 7 Entrada y salida para el desarrollo de las características de un producto (1).....	37
Figura 8 Diagrama de entrada y salida para las características de los procesos (1)	71
Figura 9 Árbol de Montaje (1).....	72
Figura 10 Relación de atributos críticos de calidad con parámetros críticos de proceso (48).....	87
Figura 11 Diagrama de entrada salida para el desarrollo de los controles de procesos (1)	100
Figura 12 Bucle de realimentación (1)	100
Figura 13 Gráfico de control de Shewhart de rendimiento de producto terminado.....	104
Figura 14 Relación entre el espacio de diseño con y sin estrategia de control y las especificaciones de producto (50)	109
Figura 15 Diagrama de gestión de riesgos durante el desarrollo (35).....	122
Figura 16 Diagrama de Ishikawa (31)	138
Figura 17 Elementos de control PAT de proceso de manufactura de una forma típica de dosificación sólida (21)	146
Figura 18 Diagrama de flujo del proceso de tabletas dispersable orales.....	164
Figura 19 Peso ganado del medicamento almacenado a diferentes condiciones.....	171
Figura 20 Perfiles de interacción que muestran el efecto del tamaño de partícula y la concentración de celulosa microcristalina en A (Tiempo de desintegración), B (% de compresibilidad), C (perfiles de disolución), y D Desviación estándar relativa.	179
Figura 21 Perfil de interacción para el tiempo de desintegración, concentración y dureza (A), contorno de área como función de la dureza y concentración de desintegrante (B).....	179
Figura 22 Espacio de diseño y estrategia de control.....	180
Figura 23 Espacio de diseño y estrategia de control.....	181
Figura 24 A superposición de diagrama mostrando el efecto del estearato de magnesio en el tiempo de desintegración y la disolución B Efecto del mezclado en la homogeneidad de la mezcla, C Efecto de los materiales de empaque en la degradación del principio activo, D Efecto de la lubricación en el tiempo de desintegración.	182
Figura 25 A Gráfico de correlación del peso de la tableta con el contenido de principio activo, B Gráficos superpuestos del tiempo de desintegración y la uniformidad de contenido con la fuerza de compresión y la velocidad de la tableteadora.	182
Figura 26 Análisis del modo de efectos y fallo.....	183

Índice de tablas

Tabla 1 Diferencias entre el sistema de gestión de calidad tradicional y QdD (3)(8)	22
Tabla 2 Gestión de la Calidad (1).....	25
Tabla 3 Fuentes de conocimiento dentro del paradigma QdD (32)	44
Tabla 4 Ejemplo de perfil del objetivo de calidad del producto (33).....	51
Tabla 5 Resumen de del perfil del objetivo de calidad del producto e identificación de atributos de calidad críticos para producto para liberación controlada típica oral (34).....	52
Tabla 6 Ejemplo Identificación de atributos de calidad críticos potenciales con base en el perfil del objetivo de calidad del producto (36)	56
Tabla 7 Identificación de atributos críticos de calidad para productos biotecnológicos (11).....	61
Tabla 8 Impacto del sistema de clasificación biofarmacéutica (14).....	68
Tabla 9 Ventajas y retos para la adopción de procesos continuos en la industria farmacéutica (46).....	76
Tabla 10 Técnicas de desarrollo de proceso usadas en la industria biofarmacéutica (biotecnológica) (38).....	78
Tabla 11 Parámetros de proceso (34)	81
Tabla 12 Parámetros de proceso para tableteo (14)	81
Tabla 13 Contraste entre la aplicación de los controles de la calidad en los niveles jerárquicos inferiores y en los superiores (1)	101
Tabla 14 El control de procesos y sus sensores se dan antes, durante y después de las operaciones (1).....	102
Tabla 15 Fases de validación (23)	114
Tabla 16 Identificación de controles de proceso críticos para impureza genotóxicas en un principio activo (35).....	123
Tabla 17 Ejemplo de Evaluación de Riesgos “Impacto de la Formulación y las Operaciones Unitarias de Proceso en Atributos Críticos de Tabletas; evaluación con el uso de Conocimiento Anterior” (54).....	139
Tabla 18 Herramientas QbD para el desarrollo sintético y desarrollo analítico (55)	140
Tabla 19 Sistema de Calidad Farmacéutica (60)	161
Tabla 20 Perfil del Producto Objetivo y Perfil del Objetivo de Calidad del Producto para una forma de dosificación de tabletas dispersables genéricas.	162
Tabla 21 Evaluación de riesgos para identificar variables que afectan la calidad del medicamento	172
Tabla 22 Evaluación de riesgos por análisis de peligros al proceso después de desarrollar el producto, la comprensión del proceso y la estrategia de control.....	174

Índice de siglas y abreviaturas

AMFE: Análisis Modal de Fallos y Efectos.

AQbD: Calidad por Diseño Analítico por sus siglas en Inglés (Analytical Quality by Design).

ATC: Categoría Técnica Analítica por sus siglas en Inglés (Analytical Technique Categoríe).

ATP: Perfil del Objetivo Analítico por sus siglas en Inglés (Analytical Target Profile)

CAPA: Acción correctiva y preventiva por sus siglas en Inglés (corrective action / preventive action).

CCS: Croscaremelosa de sodio por sus siglas en Inglés (Croscarmellose sodium)

CEP: Control Estadístico de Procesos.

CFD: Dinámica de Fluidos Computacional por sus siglas en Inglés (Computational fluid dynamics)

CMC: Control de Fabricación Químico por sus siglas en Inglés (chemistry manufacturing and controls)

DMAIC: Definir Medir Analizar Mejorar y Controlar por sus siglas en Inglés (Define, Measure, Analyze, Improve, Control)

DoE: Diseño de Experimentos por sus siglas en Inglés (Design of Experiments).

DT: Tiempo de desintegración por sus siglas en Inglés (Disintegration Time).

EML: Lista de Medicamentos Esenciales por sus siglas en Inglés (Essential Medicines List)

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos por sus siglas en Inglés (Food and Drug Administration).

FMECA: Análisis de Modo de Fallos, Efectos y Criticidad por sus siglas en Inglés (Failure Modes, Effects and Criticality Analysis).

FTA: Análisis de Árbol de Fallos por sus siglas en Inglés (Fault Tree Analysis).

HACCP: Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Fallo por sus siglas en Inglés (Hazard Analysis Critical Control Point).

HAZOP: Análisis de Peligros y Operabilidad por sus siglas en Inglés (Hazard and operability).

HPLC: Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución por sus siglas en Inglés (high performance liquid chromatography).

ICH: Conferencia Internacional sobre Armonización por sus siglas en Inglés (International Conference on Harmonisation)

ISO: Organización Internacional de Normalización por sus siglas en Inglés (International Organization for Standardization)

KPI: Indicador Clave de Desempeño por sus siglas en Inglés (Key Performance Indicator)

LVM: Análisis de Variables Latentes por sus siglas en Inglés (Latent Variable Model).

MCC: Celulosa Microcristalina por sus siglas en Inglés (Microcrystalline cellulose)

MODR: Región Operable de Diseño de Método por sus siglas en Inglés (Method Operable Design Region)

NIR: Infrarrojo Cercano por sus siglas en Inglés (Near Infrared)

NOM: Norma Oficial Mexicana.

PAR: Rango Aceptable Probado por sus siglas en Inglés (Proven Acceptable Range)

PAT: Tecnología Analítica de Procesos por sus siglas en Inglés (Process analytical technology)

PCA: Análisis de Componentes Principales por sus siglas en Inglés (Principal Component Analysis)

PHA: Análisis Preliminar de Peligros por sus siglas en Inglés (Preliminary Hazard Analysis).

PLC: Proyección de Estructuras Latentes por sus siglas en Inglés (Projections to Latent Structures).

PNO: Procedimiento Normalizado de Operación.

PPA: Atributo de Desempeño de Proceso por sus siglas en Inglés (Performance Process Attribute)

PQS: Sistema de Calidad Farmacéutico por sus siglas en Inglés (Pharmaceutical Quality System)

QbD: Calidad por Diseño por sus siglas en Inglés (Quality by Design).

QbR: Revisión basada en preguntas por sus siglas en Inglés (Question-Based Review)

QbT: Calidad por Pruebas por sus siglas en Inglés (Quality by Test).

RABS: Sistema de Barrera de Acceso Restringido por sus siglas en Inglés (Restricted Access Barrier Systems)

RCA: Análisis de la Causa Raíz por sus siglas en Inglés (Root Cause Analysis).

RLD: Medicamento de referencia por sus siglas en Inglés (Reference Listed Drug).

RPM: Revoluciones por minuto.

SCBF: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

SSG: Almidón Glicolato Sódico por sus siglas en Inglés (Sodium Starch Glycolate).

TGI: Tracto Gastro Intestinal.

UV: Ultra Violeta.

Prólogo

En los últimos años, la certificación en muchos sectores de las actividades humanas se ha hecho cada vez más necesaria, y en muchos casos obligatoria. Este paradigma se ha extendido por igual en las instituciones públicas como en las empresas privadas. Desde la educación, los servicios que proveen todo tipo de empresas privadas o instituciones públicas, como el transporte, pasando por todos los tipos de productos que fabrican o acondicionan todo tipo de empresas, en especial las alimenticias. El sector salud no escapa a este caso y a mencionado, y un elemento crucial del sector salud es la industria farmacéutica.

En el caso de los medicamentos, los cuales son un insumo para la salud, las normas y las certificaciones son especialmente estrictas, esto se debe a que el consumo de medicamentos implica siempre cierto grado de riesgo. Lo anterior se debe a que los pacientes, están expuestos a reacciones adversas (en especial si el contenido de principio activo está arriba de su límite superior o índice terapéutico), o es posible que durante la fabricación ocurra contaminación cruzada, o contaminación debido a productos de degradación de algún componente de la formulación (a veces incluso antes de su caducidad, debido a problemas de estabilidad). Los pacientes están expuestos también a no obtener el efecto terapéutico que debe resultar de la administración del medicamento, lo cual se puede deber a problemas asociados a la biodisponibilidad, problemas de estabilidad, problemas en la fabricación si el medicamento contiene menos de lo especificado en el marbete, incluso problemas que se originan desde que un medicamento se desarrolla o escala a lotes comerciales. Además los pacientes están expuestos a llevar una administración errónea del medicamento, que puede ser resultado de un marbete que no es suficientemente claro. Es evidente que el control de calidad toma un papel esencial, para asegurar que los consumidores tengan acceso a productos que tendrán el efecto terapéutico que deben con el menor efecto adverso posible.

Cabe mencionar que las personas, hoy en día recurren frecuentemente a la medicina tradicional y alternativa. Esto se debe en gran medida a lo que se mencionó sobre los riesgos que implica el consumo de medicamentos. Otro de los motivos por los cuales suelen recurrir a otras alternativas es el precio elevado de ciertos medicamentos. Es necesario entonces que la industria farmacéutica mejore la relación de los medicamentos con los pacientes, para lo cual se debe mejorar la biodisponibilidad, reducir las reacciones adversas, reducir la contaminación cruzada, mejorar la estabilidad de productos los cuales tienen problemas con la misma. Además de que tener un enfoque estructurado ayudará a reducir a la larga costos y poder ofrecer medicamentos a precios más accesibles, lo cual aumentará la preferencia de los pacientes y mejorará la relación costo beneficio.

Por estas razones, la certificación en la industria farmacéutica es obligatoria. En primera instancia la certificación en este rubro, es necesaria para una empresa para poder producir y comercializar. La certificación se hace cada vez más importante, ya que en este rubro existe mucha competencia, y en los últimos años el avance en sistemas de gestión de calidad ha sido especialmente notable. Prueba de ello ha sido la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, la cual se actualizó en 2013, y para 2015 se emitió un ar revisión NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

Se debe mencionar que actualmente la industria farmacéutica se regula, de tal manera que las agencias regulatorias trabajan conjuntamente con sus homólogas de otros países. Esto se debe en gran medida a que el comercio internacional de medicamentos está a la alza. Entonces,

si una empresa farmacéutica desea entrar en terreno transnacional, deberá obtener no solo la certificación que exige su país de origen, sino además certificaciones y normas del país al que pretende extender sus operaciones.

La tendencia de las normas es que cada vez tengan mayor concordancia con normas internacionales. A este paso, llegará un punto en el que la gestión de calidad en la industria farmacéutica no podrá verse como un conjunto de lineamientos mínimos para poder fabricar y comercializar, sino como un conjunto de enfoques relacionados entre sí, de tal manera que la mejora continua será cada vez más necesaria, pero más fácil de llevar a cabo, en el cual se encuentre la causa raíz de los problemas con el apoyo de más herramientas, y sobre todo, que todo esté diseñado y enfocado para que estos productos cumplan su objetivo para con los pacientes.

Es evidente, que las empresas que no deseen perder su prestigio o deseen aumentarlo, no pueden estancarse usando enfoques que solo se basan en la experiencia o el conocimiento empírico. Se ha llegado a pensar que el tipo de enfoques más sistemáticos y estructurados no lograrán tener mucha importancia y aplicación en países como México. Sin embargo, los hechos son evidentes por sí mismos; las normas oficiales se han complementado con enfoques más inteligentes. Tener un enfoque más inteligente puede resultar costoso, si embargo a la larga evitará gastos para subsanar problemas, que de otra manera será inevitable invertir en solucionar ciertos problemas.

El presente trabajo, el cual es una revisión bibliohemerográfica, tiene por objetivo informar al profesional farmacéutico, sobre un enfoque que está cobrando mucho auge en el entorno de la industria. Este enfoque se ha denominado Calidad por Diseño. Como se ha mencionado, el enfoque ha empezado a formar parte de la normatividad oficial.

La Calidad por Diseño, que es el tema principal de este trabajo, no solo ha sido un enfoque de calidad implementado en la industria farmacéutica. Uno de los rubros que se han beneficiado por este enfoque es la industria automotriz. Como se verá, uno de los objetivos del enfoque, es relacionar las actividades entre sí, de tal manera que cada actividad sea adecuada, para que las demás actividades obtengan de las otras un servicio o producto que se a él que necesitan, en lugar de que cada área trabaje independientemente.

La Calidad por Diseño es aplicable a todas las áreas de las empresas farmacéuticas, así mismo es aplicable a todas las fases del ciclo de vida de los medicamentos, desde el desarrollo, pasando por el escalamiento y transferencia, hasta discontinuar el producto. Un elemento medular de la Calidad por Diseño, es la Gestión de Riesgos, la cual, de la misma manera se puede aplicar en todas las áreas de la industria, y en todas las fases del ciclo de vida de un producto concreto.

Al aplicar la Calidad por Diseño, se tendrá más confianza por parte de las autoridades sanitarias de que una compañía concreta cumplirá con sus lineamientos. Así mismo se busca encontrar cierta flexibilidad regulatoria al determinar y demostrar un “Espacio de Diseño” en el que ciertos parámetros y atributos se controlen dentro de especificaciones, de las que se ha demostrado que se garantiza alcanzar el perfil del objetivo de calidad del producto. Un objetivo primordial de la Calidad por Diseño es lograr la comprensión del producto y su proceso.

El enfoque puede ser de interés tanto para los solicitantes de aprobación de productos, como para las agencias regulatorias, ya que las agencias regulatorias tendrán mayor margen de

confianza de que las empresas a las cuales regulan, cumplen con las buenas prácticas de manufactura, apoyándose en un sistema de gestión de calidad más inteligente.

CAPÍTULO 1

INDUCCIÓN AL ENFOQUE DE CALIDAD POR DISEÑO

1.1 Definición de calidad

Para definir el parámetro o atributo calidad será necesario definir antes el concepto de producto, el cual es el resultado de un proceso. En economía un producto se define como un servicio o un bien (1). En el caso de los medicamentos estos son bienes. Todo producto tiene características, que son propiedades que posee e l mismo que deben satisfacer ciertas necesidades de los clientes. Las características de los medicamentos son de naturaleza tecnológica. Por ejemplo, en las tabletas se tiene el contenido de principio activo, tiempo de desintegración, peso, etc. En el caso de los medicamentos, los clientes son pacientes. Al satisfacer las necesidades de los pacientes, estos recuperarán lo invertido en los medicamentos, lo cual estimula la venta del producto.

Puede definirse a la calidad de varias maneras. Si bien la calidad es un objetivo cambiante, hay definiciones siempre presentes. Una es la conformidad con las especificaciones, o conformidad con los estándares (1). La Norma Oficial Mexicana NOM- 059- SSA1- 2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, la define como el cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso (2). Otra definición es la ausencia de deficiencias, las cuales son fallos que resultan en insatisfacción con el producto, son no conformidades con sus especificaciones (1). La ICH Q8, la define como la idoneidad tanto de principios activos como medicamentos para su uso destinado (3). La ICH Q9 la define como el grado en que un conjunto de propiedades inherentes a un producto, sistema o proceso cumple con los requisitos (4). En cuanto a la calidad de medicamentos, los parámetros o propiedades incluyen sobre todo identidad, estabilidad, pureza y potencia. Siendo así, una definición de un medicamento de alta calidad es aquella que está libre de contaminantes y contaminación reproducible para que haya beneficio terapéutico que debe resultar de la administración (5). Otra posible definición de calidad es la satisfacción al cliente en términos de servicio, producto y proceso (6).

Todas las deficiencias de un producto pueden ser una fuente de insatisfacción para el cliente. Toda deficiencia puede provocar que los clientes dejen de comprar el producto, aunque este producto tenga ciertas ventajas. Otro efecto perjudicial de las deficiencias suele ser la necesidad de invertir recursos para corregir estas (reprocesos y retrabajos), o irremediablemente se perderá todo lo invertido en el producto.

La calidad farmacéutica de los medicamentos es una condición dependiente en términos resumidos, principalmente de principios activos, excipientes, manufactura o fabricación, y empaquetado o acondicionamiento.

Al alcanzar la calidad de procesos y productos se obtienen varios beneficios tales como reducir la frecuencia de errores, reducir reprocesos y desechos, aumentar rendimientos y capacidad del proceso, entre otros. Para lograr esto es necesario invertir recursos, pero a la larga esto reduce costos.

1.2 Definición de Calidad por Diseño y sus antecedentes.

El concepto de Calidad por Diseño al que a veces denominan Calidad desde el Diseño, o QbD, por sus siglas en inglés (Quality by Design), se desarrolló en la Oficina de Productos de Biotecnología de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de Estados Unidos de América, por el consultor de gestión Joseph Moses Juran. Él pensó en la posibilidad de planear la calidad, y dedujo que la mala calidad y las deficiencias de esta eran resultado de una mala concepción y planificación de los procesos y el aseguramiento de la calidad. Es decir pensó que la calidad se debe diseñar en un producto determinado y que la mayoría de las crisis y problemas de la calidad se relacionan con la manera en que un producto se ha diseñado en primer lugar. El concepto de QbD fue aceptado por la FDA en 2004.

Ha habido motivos de problemas de calidad en la industria para crear el enfoque. Una encuesta del Wall Street Journal en 2003, reveló que el porcentaje de lotes rechazados en la Industria Farmacéutica estaba entre 5 y 10 %, lo cual es un porcentaje alto si se lo compara con el de otras industrias. Algunos otros problemas que ha tenido que enfrentar la industria farmacéutica en los últimos años son sobre todo de tipo económico; más obstáculos regulatorios para la aprobación de nuevas entidades moleculares, expiración de patentes, y aumento de los costos del cuidado de la salud. Las empresas farmacéuticas han sido reguladas altamente por más de 50 años. Por estas razones se hacen esfuerzos para disminuir los costos de desarrollo y fabricación.

Anteriormente, la calidad por pruebas o QbT por sus siglas en inglés (Quality by Testing) era la última herramienta con que se contaba para garantizar la calidad de los medicamentos, antes de que se desarrollaran enfoques más inteligentes y antes de que la FDA lanzara las buenas prácticas de manufactura actuales. La calidad por pruebas es un enfoque sin una comprensión suficientemente clara de los procesos (7).

Hoy en día, los problemas cotidianos en la industria farmacéutica son (8):

- Invertir recursos en revalidación.
- Análisis fuera de línea en base a la necesidad en proceso.
- Las especificaciones de producto son el medio principal de control.
- Problemas del escalamiento no predecibles.
- Incapacidad de comprender fallos.

En cuanto a las cuestiones técnicas, la FDA, establece como base tres conceptos que guían los procesos de reevaluación, a saber: avances en el manejo y gestión de riesgos, avances en el manejo y gestión de calidad, y avances en la ciencia farmacéutica y tecnología farmacéutica. La FDA concluye que los sistemas de calidad actuales, junto con el conocimiento de procesos de manufactura y del producto, pueden guiar ciertos cambios e instalaciones, equipos y procesos, sin ser necesarios los sometimientos regulatorios (9).

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en Inglés International Conference Of Harmonization) de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano, es una propuesta especial en la que se reúnen agencias regulatorias de Europa, Japón y Estados Unidos, y expertos de la Industria Farmacéutica en las tres regiones mencionadas, con el fin de examinar cuestiones científicas y técnicas que son de interés para el registro de productos farmacéuticos. El objetivo de dicho proyecto, es implementar un uso más eficiente de capital humano, recursos animales y materiales, y la

disminución de tiempo en el desarrollo global y disponibilidad de nuevos medicamentos, mientras se tenga la garantía en la calidad, seguridad, eficacia y obligaciones regulatorias para coadyuvar en la salud pública (9).

En las directrices del proyecto ICH, se describe a QbD como un acercamiento o enfoque sistemático e incaminado al desarrollo farmacéutico, que por arte de objetivos establecidos previamente, haciendo énfasis en el conocimiento y la información del producto, en la comprensión y el control de los procesos. Sus bases son el empleo de ciencia y la toma de decisiones en función de la gestión de riesgos a la calidad (10).

El sistema QbD es un enfoque versátil para el desarrollo robusto farmacéutico y manufacturero, el cual tiene el fin de favorecer y fomentar un entorno eficiente, concienzudo y flexible, de forma fiable para manufacturar productos de alta calidad, sin una verificación regulatoria exhaustiva. La iniciativa QbD exhorta a las empresas a optar por herramientas fundamentadas en las ciencias sistemáticas, en lugar de los procedimientos usuales, para racionalizar las actividades de desarrollo de productos.

Este sistema de gestión de calidad ha emergido con el fin de mejorar el aseguramiento de calidad de productos farmacéuticos para que sean confiables y efectivos. Así mismo pretende mejorar la calidad de desempeño de la fabricación.

El concepto de Calidad por Diseño es definido por la FDA como un enfoque que incluye una mejor comprensión científica de procesos, sus parámetros críticos y cualidades de producto, diseñando controles y pruebas, basándose en límites que se derivan de la comprensión científica durante la fase de desarrollo y usando el conocimiento durante el ciclo de vida del producto para trabajar en un entorno de mejora constante o continua (8).

El enfoque de Calidad por diseño se implementó en un proceso de revisión de control de fabricación química (CMC) en el año 2004 como resultado de las buenas prácticas de manufactura de aquel entonces para la iniciativa del siglo XXI con el fin de alcanzar el estado que se desea para la fabricación farmacéutica (11).

Este concepto implica un enfoque sistemático, científico y holístico; es decir como un todo distinto de la suma de las partes que lo componen. Su finalidad es desarrollar toda industria, pero especialmente en la farmacéutica, productos, que sean resultado de procesos más científicos, globales y proactivos. Es decir, decidir en cada momento lo que se debe hacer y cómo hacerlo. De acuerdo a esto, el concepto es un enfoque de la industria que establece que la calidad se debe construir desde el diseño o desarrollo de productos y procesos más que evaluarla o probarla en los productos.

Se deben diseñar los atributos de calidad a través de la comprensión de materias primas, formulación y procesos de manufactura en un medicamento (12). Se debe usar y hacer hincapié en el entendimiento o comprensión del producto y el proceso basándose en principios científicos sólidos y de ingeniería en combinación con el manejo, evaluación y mitigación de riesgos a la calidad para el control de procesos y su desempeño que produzcan el producto deseado.

La minimización de riesgos implica principalmente beneficio a los pacientes. Y para este fin es necesario saber y comprender de qué manera las variables del proceso y la formulación influyen en la calidad del producto. Bajo el concepto de Calidad por Diseño, la calidad farmacéutica se asegura por medio de la comprensión, el control de la formulación y las

variables de manufactura. La monitorización continua y en tiempo real de los procesos de fabricación es un factor clave para lograr un mayor control del proceso. Las pruebas al producto final son para confirmar la calidad, y no son parte única del proceso de control, o no únicamente se usan para tener consistencia en la manufactura. De esta manera se permite la liberación en tiempo real. De manera integral, la Calidad por Diseño ofrece más beneficios a la fabricación de medicamentos complejos que a la de medicamentos sencillos (13). Es posible afirmar que es el cambio más significativo en el medio regulatorio farmacéutico en 30 años, que está diseñado para ser flexible.

La calidad y desempeño de un medicamento se puede evaluar y examinar por medio de pruebas *in vitro* o *in vivo*. La Calidad por Diseño asegura mayoritariamente el desempeño *in vitro*. El desempeño *in vitro* del producto indica cierta seguridad de que habrá desempeño *in vivo*.

El objetivo del producto, y su población blanco, se deben contemplar desde el inicio del desarrollo, y a lo largo de las fases de este.

Los fines u objetivos de QbD son (14):

- Comprender a fondo el producto, su desarrollo y proceso de manufactura, desde la compra de insumos hasta el acondicionamiento, almacenamiento y distribución, teniendo conciencia de los riesgos a la calidad en el proceso y producto, cómo manejarlos y evitarlos.
- Mejorar la eficiencia del desarrollo del producto y del proceso de manufactura.
- Garantizar con certeza que se han identificado los atributos críticos de las materias primas o materiales, productos en sus diferentes etapas, y los parámetros críticos del proceso. Basándose en el conocimiento, experimentación y valoración de riesgos.
- Predecir los atributos de calidad del producto de forma precisa y confiable con base en el diseño establecido, en relación a las materias primas que se utilizan, los parámetros del proceso de fabricación, condiciones ambientales y otros (la capacidad de predicción refleja un mayor grado de comprensión del proceso y el producto). En consecuencia se diseñan productos y procesos más predeciblemente.
- Determinar, establecer y comprender las relaciones funcionales de los atributos de calidad críticos del producto en sus diferentes etapas, con atributos críticos de calidad de materiales o materia primas, parámetros críticos de procesos (en qué manera afectan estos a los primeros) además de las variables de formulación, con el fin de monitorear y optimizar estos parámetros en línea para fabricar consistentemente un medicamento con dichos atributos de calidad que sean críticos para el paciente.
- Identificar todas las fuentes de variabilidad importantes y explicarlas. Basándose en la gestión de riesgos.
- Mejorar la capacidad del proceso, reducir los defectivos, por medio de la mejora del diseño del producto y el proceso, su comprensión y control. Gestionar y disminuir la variabilidad por medio del proceso. En otras palabras lograr el control de proceso de manufactura para producir la calidad consistente con el tiempo
- Lograr fabricar un producto que posea significativamente las especificaciones de calidad del producto que están basadas en el desempeño clínico.
- Enfocarse en la seguridad del paciente y la eficacia del producto.

- Mejorar el análisis de la causa raíz de los problemas y el manejo de los cambios post aprobatorios.
- Fomentar actividades de desarrollo de productos y procesos más rápidos y más coherentes, para aumentar la flexibilidad de la fabricación y la robustez del proceso con el fin de reducir los costos de producción.

En la industria se utilizan varias herramientas para que QbD sea un sistema fácilmente aplicable en la farmacéutica. Las fases en general de la Calidad por Diseño son las siguientes (15):

1. La primera fase de la Calidad por Diseño es definir y establecer el desempeño clínico deseado o necesario del producto. Definir las características técnicas deseadas y de desempeño del producto e identificar los Atributos de Calidad Críticos, esto se refiere a aquellos que son de importancia significativa para la seguridad y eficacia del producto. (En términos resumidos definir el perfil del objetivo de calidad del producto que son las características sobre todo cualitativas de calidad que el medicamento debe poseer con el fin de entregar de manera reproducible los beneficios terapéuticos que se pretende, en el punto 2.6 se presenta un apartado de este tema).
2. Diseñar y desarrollar la formulación del producto y el proceso de manufactura con la que se puedan alcanzar los atributos críticos de calidad, y su comprensión, que incluyen la identificación de atributos críticos de materiales o materia primas e identificación de los parámetros de proceso críticos. Para relacionar estos atributos de materias primas y parámetros con los Atributos de Calidad Críticos del producto terminado y satisfacer estos últimos.
3. Subsecuentemente, se sigue por la evaluación, identificación y análisis de riesgos para reconocer, identificar y confirmar atributos críticos de materiales, materias primas, y parámetros críticos de proceso, en conjunción con el diseño de experimentos u otras metodologías apropiadas para lograr establecer estrategias de control para el desarrollo y manufactura del medicamento (12). Es decir, comprender el impacto de los atributos de materiales o insumos y parámetros del proceso en Atributos de Calidad Críticos de productos. Esto quiere decir que se debe caracterizar el proceso y el producto por medio de estos análisis de riesgos y el uso de conocimiento previo para llegar a poder identificar y confirmar estos parámetros de proceso críticos y atributos de calidad críticos. (16).
4. Identificar y controlar las fuentes de variabilidad que se deben a factores de las materias primas y el proceso de fabricación.
5. Desarrollar una estrategia de control robusta, que incluya especificaciones para el principio activo, excipientes, sistema contenedor cierre, y el medicamento a sí como controles para cada paso del proceso de manufactura para asegurar que se tendrá un desempeño consistente. El conocimiento relacionado con parámetros de proceso críticos y riesgos de operación sirven para definir o desarrollar una estrategia de control adecuada (16).
6. Debido a la comprensión o entendimiento, una compañía puede monitorear, supervisar, inspeccionar, actualizar continuamente, controlar y mejorar el proceso de fabricación con el fin de asegurar un desempeño robusto del proceso de manufactura y la calidad constante y consistente del producto. Conocer y mejorar la capacidad del proceso, a lo largo del ciclo de vida del producto (17).

Una implementación exitosa de un programa QbD implica lograr una alta comprensión del proceso, de las relaciones que hay entre el proceso, atributos de calidad críticos y la variabilidad en materias primas (11) (18).

Una mejor comprensión del producto y el proceso facilita cambios posteriores a la aprobación de un producto a través de su ciclo de vida, incluyendo una mayor facilidad de transferencia de tecnología (19).

La estrategia QbD está bien definida en cuanto a medicamentos de pequeñas moléculas orgánicas (principios activos), y apoya a las instituciones regulatorias y a la industria a mejorar los ciclos de revisión y a establecer el fundamento del desarrollo de procesos robustos y flexibles que se deben acompañar por solo unas cuantas desviaciones o no conformidades de manufactura. Sin embargo, la aplicación de QbD para la producción biofarmacéutica (biotecnológica) es relevante, pero menos definida y se acompaña frecuentemente de intereses de la industria respecto a que QbD aumenta tiempo y gasto de recursos (20).

1.3 Diferencias entre el sistema de gestión de calidad tradicional y la calidad por diseño

En los últimos años, todos los procesos de fabricación se fundamentan en las buenas prácticas de manufactura actuales, las cuales hacen énfasis en la reproducibilidad del proceso. Una vez que se ha validado el proceso, se “congela” o fija, y las actividades se reducen al control de parámetros que pueden influenciar el proceso, dando como resultado datos del proceso reunidos que nunca se usan subsecuentemente. El producto terminado y su liberación, depende de resultados analíticos de control de calidad y control fisicoquímico, que demuestran que el producto reúne las especificaciones regulatorias aprobadas previamente (18).

El control de calidad tradicional o calidad por pruebas solo evita que las cosas empeoren ya que con este se tiene más susceptibilidad de presentarse deficiencias de calidad. Este control de calidad tradicional consiste en grandes rasgos en supervisar e inspeccionar las operaciones para identificar diferencias entre lo que se obtiene y lo que se desea, confía en las pruebas extensivas al producto final y de atributos de materiales y procesos con parámetros limitados. En la calidad por diseño, la consistencia deriva del diseño y control del proceso de manufactura. En el enfoque tradicional el proceso es fijo, y en el enfoque de Calidad por Diseño el proceso es controlado.

Inicialmente la calidad estaba limitada a la inspección del producto, después se mejoró con el concepto de control total de la calidad sistemático y estadístico. Posteriormente surgieron estándares internacionales (ISO 9000, 2000, 2005, 2008) que hicieron extensiva la calidad, a todos los colaboradores de la compañía con un enfoque centrado en el cliente y sus verdaderas necesidades, los procesos y su integración en sistemas. QbD no se limita a la ausencia de desviaciones o no conformidades, sino más bien a una práctica que disminuye integralmente el potencial o probabilidad de ocurrencia de las desviaciones, basándose en el conocimiento de las variables de producto y su proceso productivo (10).

El objetivo de QbD es construir y asegurar la calidad en el producto y que no se confíe completa y únicamente en las pruebas al producto final (18). El enfoque QbD tiene la intención de reducir la rigidez y dependencia en las especificaciones que evalúan el desempeño de un producto a través de sus datos históricos.

En general, la relación de la calidad de productos con los atributos de producto no se define o entiende del todo. Las directrices actuales recomiendan a los fabricantes evaluar y determinar los efectos de cambios que se realizan en la manufactura, en la identidad, potencia, calidad, y pureza de un medicamento, al mismo tiempo relacionarlos con la seguridad o efectividad de un producto (21).

Las estrategias de control actualmente deberían ser más holísticas que solo las especificaciones de materias primas y medicamentos. Las estrategias de control se han vuelto más explícitas, y más integrales a alrededor del proceso completo, y están enfocadas en el impacto al paciente (19).

El control de calidad tradicional incluye el llevar a cabo acciones para recuperar el estado de conformidad establecido, si este se ha perdido. A pesar de esto, no quiere decir que al restablecer el estado deseado no volverán a presentarse más crisis de calidad.

En la Calidad por pruebas se controlan parámetros de proceso críticos, que se sabe que afectan la calidad del producto dentro de un rango dado y eventualmente se prueba la calidad del producto intermedio y terminado con el fin de validar el rango de parámetro seleccionado. Esto limita el desarrollo del proceso a un rango de operación cerrado y fijo, hasta el punto de desacoplar y no relacionar la calidad del producto con el proceso de manufactura. Esto desalienta la implementación de procesos innovadores que requerirían muchas pruebas antes de la aprobación (16).

El enfoque tradicional de aseguramiento de la calidad de un producto es probarlo contra especificaciones normativas estrictas para asegurar y demostrar su calidad y consistencia de fabricación, lo que ha resultado en retiros, rechazos y escasez de medicamento. La formulación se desarrolla usualmente usando un sistema de prueba y error diseñado con la expectativa de que un producto cumpla con las especificaciones. Típicamente en la industria farmacéutica se realizan inicialmente ensayos a las materias primas que deben cumplir con especificaciones (especificaciones propuestas por los fabricantes, aprobadas por la FDA o las de Farmacopeas), y cuyos proveedores se deben avalar y auditar por las autoridades sanitarias. Solo en caso de cumplir estas especificaciones, las materias primas se usan para la fabricación de medicamentos. Posteriormente se realiza la fabricación del medicamento por medio de un proceso fijado. Después se realizan las pruebas y controles en proceso, y finalmente las pruebas al producto terminado. El proceso de manufactura se debe controlar estrictamente, y a que los principios activos por sí mismos no garantizan la calidad de los medicamentos. Un cambio en estos procesos amerita presentar trámites ante las autoridades regulatorias correspondientes; esto se debe a que el cumplimiento con las especificaciones preestablecidas no garantiza por sí mismo la calidad del producto terminado (13). Como se ha mencionado en el enfoque de Calidad por Diseño el producto no necesariamente se prueba contra las especificaciones mientras que la comprensión y el control del proceso demuestran que los lotes reúnen las especificaciones si el producto fuera analizado. Lo cual permite la liberación en tiempo real. La figura 2 Diagrama de aseguramiento de calidad por el enfoque tradicional o de Calidad por Pruebas, resume los pasos del aseguramiento de calidad tradicional.

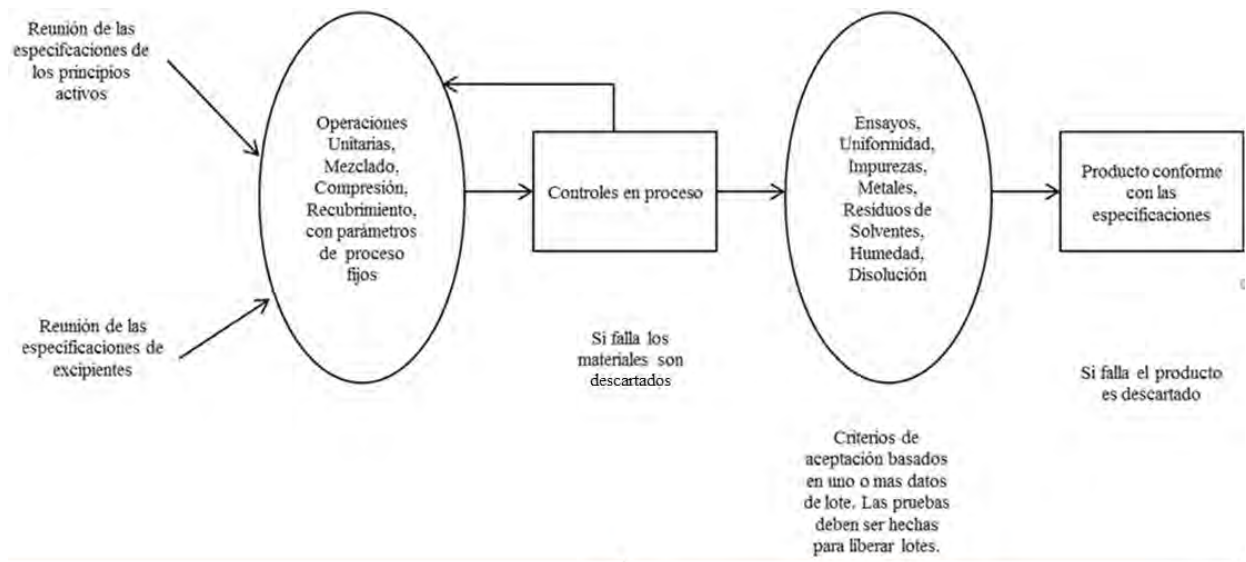


Figura 2 Diagrama de aseguramiento de calidad por el enfoque tradicional o Calidad por Pruebas (14)

Si la calidad del medicamento como producto terminado no llegase a cumplir con las especificaciones previamente establecidas, el lote se rechaza. En muchas ocasiones las causas o raíces de los fallos no se llegan a saber del todo o no se comprende bien. Las pérdidas que se presentan debido al rechazo de los lotes fuera de especificación, el tiempo, la carga regulatoria, etc., son cuantiosos. Muchas especificaciones son rígidas y a que se usan para asegurar consistencia del proceso de manufactura. (14)

En la fabricación tradicional, los controles en proceso están rígidos y como resultado, la variabilidad en materia primas y en el proceso resultan en variación de calidad del proceso y producto. Esto puede ocasionar mucha incidencia de fallos. De esta manera, mientras la variabilidad no se elimina en ningún paso, se acumula mientras el proceso avanza de un paso al siguiente lo cual hace que la calidad varíe significativamente (17).

Las prácticas de hoy en día de la fabricación de medicamentos se realizan principalmente con el procesamiento de lotes para los que escalar a volúmenes comerciales puede escalar varias dificultades técnicas inesperadas y para las cuales los estudios para lograr una comprensión del proceso más detallada, puede requerir muchos recursos y tiempo (22).

Uno de los fundamentos de QbD es que un sistema debe ser probado en la medida que los resultados sean predecibles, además las pruebas se pueden reemplazar por el hecho de que el sistema esté operando dentro de un espacio de diseño establecido (23).

Bajo el sistema de evaluación regulatoria usual, todos los productos se tratan por igual, sin considerar el grado de riesgos a los pacientes. Esto ocasiona monitorear de más los productos de bajo riesgo, y quita recursos y tiempo al monitoreo de productos de alto riesgo. Al mismo tiempo las agencias sanitarias suelen evaluar equitativamente revisiones de solicitudes (química, manufactura y control) de todos los productos sin importar el grado de riesgo. Tal parece que el sistema de revisión regulatoria presente no valúa mucho el hecho de que el diseño de un proceso de fabricación efectivo y eficiente puede asegurar la calidad del producto. En pocas palabras, la calidad y las especificaciones del producto, se alcanzan en la forma tradicional mayoritariamente disminuyendo la flexibilidad en el proceso de manufactura y con las pruebas al producto final. La implementación de Calidad por Diseño está aumentando la

transformación de la química, manufactura y controles en una evaluación moderna, basada en ciencia y riesgos de la calidad farmacéutica (24). La tabla 1 Diferencias entre el sistema de gestión de calidad tradicional y QbD, resume las diferencias entre ambos enfoque.

Tabla 1 Diferencias entre el sistema de gestión de calidad tradicional y QdD (3)(8)

Aspecto	Gestión tradicional	Enfoque de Calidad por Diseño
<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo Farmacéutico 	<ul style="list-style-type: none"> • Empírico, típicamente experimentos de una variable, a leatorio, basado en la optimización, repetitivo. • Cambios debido a fallos en la formulación que no alcanza la estabilidad deseada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemático, experimentos multivariados. • Entendimiento mecanicista de los atributos de los materiales y parámetros del proceso para los atributos críticos de calidad del medicamento. • Establecimiento de espacio de diseño.
<ul style="list-style-type: none"> • Proceso de Manufactura 	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueado o fijo, validación en tres lotes, enfocado en la reproducibilidad. Los cambios son desalentados. • Cambios llevados a cabo debido a la necesidad de modificar el proceso a gran escala. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustable o flexible dentro del espacio de diseño, enfocado en estrategias de control y robustez. • Oportunidades de innovación. • Enfoque del ciclo de vida para la validación, y de ser posible, verificación continua del proceso. • Uso de métodos estadísticos de control de procesos. • Se sigue la trayectoria de operaciones del proceso y estas tienden a sustentar los esfuerzos de mejora continua posteriores a la aprobación.

Continuación Tabla 1 Diferencias entre el sistema de gestión de calidad tradicional y QdD (3)(8)

Aspecto	Gestión tradicional	Enfoque de Calidad por Diseño
<ul style="list-style-type: none"> • Proceso de control 	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas e n p roceso para c ontinuar o n o continuar, a nálisis amplio fuera de línea, respuesta lenta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tecnología A nálítica de Procesos, utilizada para r etroalimentar y predecir e n t iempo real. Seguimiento d e operaciones del proceso e identificación d e tendencias.
<ul style="list-style-type: none"> • Especificaciones de Producto 	<ul style="list-style-type: none"> • Principal, m edio d e control de c alidad, basado e n l os d atos de pr ueba de u no o más l otes d e l os cuales se cree que son aceptables (usualmente se elaboran a e scalas pequeñas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Parte del total d el control de c alidad, basado e n las características técnicas o desempeño deseados d el producto. D eberían tener relevancia clínica.
<ul style="list-style-type: none"> • Estrategia de Control 	<ul style="list-style-type: none"> • Principalmente pruebas a l pr oducto intermedio y a l producto final. • Enfocado e n reproducibilidad, frecuentemente se evita o se i gnora l a variabilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Basada e n r iesgos, liberación e n t iempo real por un a bue na comprensión de l producto y e l proceso. • Control de la variación. • Reducción de pruebas al p roducto f inal (las cuales no son parte de la c onsistencia d e l a manufactura y e l proceso de control)
<ul style="list-style-type: none"> • Manejo del ciclo de vida 	<ul style="list-style-type: none"> • Como respuesta a los problemas y a l os lotes f uera d e especificación. S e requieren c ambios post aprobación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora c ontinua hecha e n e l e spacio de diseño. • Acción Preventiva

1.4 La necesidad de planificar la calidad en la industria farmacéutica

Empresas i mportantes h an p erdido e l l iderazgo e n c uanto a l a c alidad, y e n consecuencia esto ha perjudicado su imagen y sus ingresos. Esto se debe a malos resultados en la calidad. Los problemas de calidad no solo afectan los ingresos sino también los costos. Los costos de la calidad deficiente son la razón por la que los cambios se deben realizar (25).

Mucho del trabajo que se realiza en muchos rubros consiste en rehacer o corregir lo que ya se ha hecho previamente. En el peor de los casos no se pueden corregir los errores, y con ello se pierden recursos y tiempo. Uno de los problemas es que los responsables de la calidad son responsables de cumplir con ciertos objetivos como: presupuestos, calendarios, especificaciones, procedimientos obligatorios, normas, etc. Muchas veces, por estas razones, no se pueden implementar enfoques que sean más controlados y sistemáticos.

En el caso de los medicamentos, a pesar de que han mejorado la calidad de vida de los pacientes, siempre han existido riesgos respecto a su consumo. Algunos dañan la salud de los pacientes, y peor aún estos pueden perder la vida. Por esta razón la industria farmacéutica se ha regulado altamente, para tener en el sector salud medicamentos con todas las especificaciones necesarias. Por estas razones se utiliza la validación, que es la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o métodos, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez. Con la validación se garantiza que los equipos, procesos, aplicaciones, etc., funcionen de tal manera que se puedan fabricar productos que cumplan con las regulaciones. Los entornos regulatorios rígidos, en un pasado no impidieron avances, a l obstaculizar mejoras e innovaciones en tecnologías de fabricación.

Las agencias regulatorias que auditan las empresas farmacéuticas tienen recursos limitados para realizar su verificación. Muchas agencias regulatorias han resuelto el problema de los recursos implementando sistemas de inspección que se basan en riesgos, en los que cada instalación se clasifica por su riesgo relativo, y los recursos destinados a inspeccionar se dirigen por mayor prioridad a las instalaciones con perfil de alto riesgo a la manufactura. Por ejemplo, los productos parenterales son de alto riesgo, ya que los productos fallidos usualmente tienen consecuencias a la salud (26).

Por medio del Diseño científico y evaluación (controles en proceso y análisis de los productos) de materiales y procesos, con respecto a la calidad y relevancia clínica, se puede establecer una comprensión a fondo del medicamento y su proceso de producción (22).

1.5 El origen de los objetivos de la calidad, los cuales se deben planificar

A grandes rasgos, planificar la calidad consiste inicialmente en fijar los objetivos de la calidad, y después desarrollar los productos y procesos que se requieren para alcanzar estos objetivos. Cuanto más complejo es un proceso, será más necesario un enfoque ordenado y estructurado para planificar la calidad. La figura 3 Planificación de la Calidad, resume la planificación de la calidad.

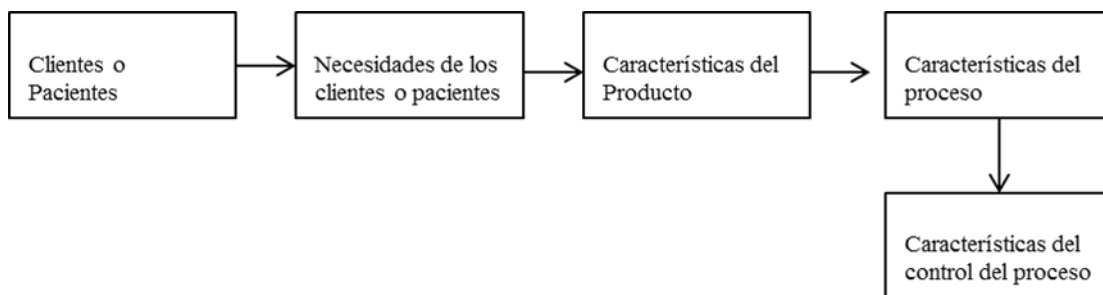


Figura 3 Planificación de la Calidad (1)

Planificar es elaborar y establecer anticipada y sistemáticamente modelos y medios que se deben utilizar al actuar con el fin de alcanzar los objetivos (1). Un objetivo de la calidad es una meta o un fin que se pretende lograr. Normalmente los objetivos llevan cantidades y fechas. De acuerdo a lo que se mencionó, planificar la calidad es fijar objetivos de la calidad y desarrollar los procesos necesarios para alcanzar esos objetivos. Para poder planificar, se necesita saber antes los objetivos.

Para tomar decisiones sobre planificar la calidad y cómo hacerlo, se necesita tomar en cuenta el historial de la planificación, además del tamaño de la empresa y la complejidad de manufactura de sus productos. Es decir; dependiendo de la cantidad y dificultad de las crisis de calidad, se aplica un enfoque estructurado que pueda ajustarse a la planificación. Un ejemplo recurrente de esto, es la revisión anual de producto, que es un histórico de la producción de un medicamento a lo largo del periodo de un año, consultarlo puede ser de ayuda para guiarse en decisiones respecto a la calidad. La tabla 2 Gestión de la Calidad, contiene pasos a seguir para gestionar la calidad.

Tabla 2 Gestión de la Calidad (1)

Gestión de la Calidad		
Planificación de la Calidad	Control de la Calidad	Mejora de la Calidad
<ul style="list-style-type: none"> • Establecer objetivos de la calidad • Identificar a los clientes. • Determinar las necesidades de los clientes. • Desarrollar características de los productos que respondan a las necesidades de los clientes. • Desarrollar procesos capaces de producir las características de los productos. • Establecer controles de proceso; transferir los planes a las fuerzas operativas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el comportamiento real. • Comparar el comportamiento real con los objetivos de la calidad. • Actuar sobre las diferencias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Demostrar la necesidad de mejora. • Establecer la infraestructura. • Identificar los proyectos de mejora. • Crear equipos para los proyectos. • Proporcionar recursos. Formación y motivación a los equipos para diagnosticar las causas y fomentar los remedios. • Establecer controles para conservar los logros.

1.6 Pacientes, consumidores o clientes.

Se suele denominar consumidor, a las personas que compran pequeñas cantidades, para su uso personal. Son ellos quienes proporcionan el poder adquisitivo. El objetivo final de la calidad por diseño es entregar a los clientes productos que satisfagan sus necesidades y en consecuencia generar ingresos y una buena percepción de la empresa.

El deber de los planificadores de calidad idealmente sería identificar a los clientes y sus necesidades. Después se desarrollan los diseños del producto y del proceso que tengan la capacidad de satisfacer esas necesidades. Y por último estos planes se pasan a los operadores.

Un cliente externo es una persona que no forma parte de la empresa, pero a la que repercuten las actividades de la misma. Si no se saben cuáles son los clientes externos y sus necesidades, se pueden tener graves problemas o empeorar otros menores.

Muchos medicamentos, dañan la salud de los pacientes, porque estos los usan de manera incorrecta. Por ejemplo, la gente que se autorreceta antibióticos puede provocar resistencia de los microorganismos a estos fármacos. Tomando en cuenta el mal uso que le dan a los medicamentos, se debe adicionar un factor de seguridad. Siendo así, se deben tomar en cuenta los malos usos más recurrentes.

Es recomendable, establecer comunicación entre proveedores y clientes. Se puede ver a los proveedores como clientes externos, e informales sobre las necesidades de la empresa. Es importante proporcionarles contratos, calendarios, especificaciones. También informarles sobre características críticas y clave que se deben controlar, además de la manera en que se usarán sus productos y problemas recurrentes que se presentan. Usualmente, el producto del proveedor, pasa por varios intermediarios, incluyendo a la empresa farmacéutica, antes de llegar al cliente final o paciente (1).

Debido a que en el caso de los medicamentos, el objetivo final son los pacientes, las necesidades de estos son el origen de los objetivos. Pero usualmente, los pacientes no saben que es lo que necesitan en cuanto a medicamentos. Los medicamentos tienen muchas características tecnológicas como pH, viscosidad, densidad, dureza, friabilidad, etc. Solo unas cuantas de estas características son percibidas por los pacientes. Siendo así, entonces es la investigación científica la que dicta y establece los objetivos para manufacturar medicamentos. Y por consiguiente las normas son también las que establecen los objetivos de la calidad.

El aspecto físico de los productos suele ser muy importante cuando los clientes eligen lo que compran. Sucede a menudo que un mismo producto se debe empaquetar de diferentes maneras para satisfacer a diferentes tipos de clientes. La diferencia en precio puede variar para un mismo producto dirigido a distintos tipos de clientes. Por esta razón la percepción de los pacientes se debe tomar en cuenta. Un claro ejemplo es que las farmacéuticas suelen tener un lote productivo para diferentes presentaciones o acondicionamientos, un mismo gárgamo, diferentes presentaciones.

Se debe dar seguimiento a los pacientes para saber su percepción y tomar en cuenta sus comentarios. Este seguimiento es importante ya que gran parte de los pacientes no expresan sus inconformidades. Se deben estimular las reclamaciones, para este propósito se tiene el sistema de quejas.

1.7 Principio de Pareto

El principio de Pareto, se refiere al hecho de que en un conjunto, llámense errores, clientes, empleados, circunstancias, etc., una minoría es la causa y productora de la mayoría de los resultados, sean estos buenos o malos. Este principio comprende una frase que es “Pocos vitales y muchos triviales” (1). Por ejemplo si en un proceso de la producción de determinada

forma farmacéutica como las tabletas, se tiene el problema usual de que cierta cantidad de estas resultan laminadas, será útil planear la manera de evitar este problema.

En el caso de la identificación de clientes o pacientes; ya que no es posible tomar en cuenta a todos los pacientes que consumen un determinado medicamento, resulta útil contactar a aquellos que sean consumidores regulares. El principio de Pareto es entonces útil de muchas maneras. La figura 4 Principio de Pareto, esquematiza que un 20 % de las circunstancias provocan el 80 % de los problemas.

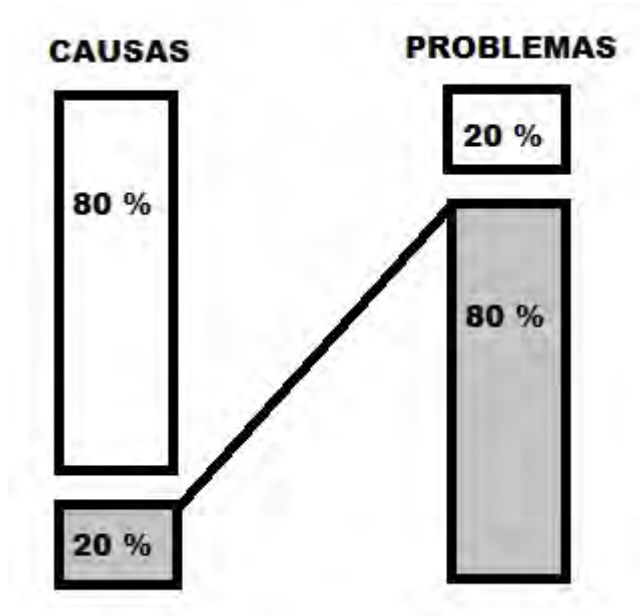


Figura 4 Principio de Pareto (1)

1.8 Planificación de los objetivos

Usualmente los atributos de un producto y la frecuencia de fallos se establecen (de manera involuntaria) mayoritariamente en la planificación de la calidad. Al desarrollar nuevos medicamentos o manufacturar los ya existentes es necesario escoger referencias adecuadas. Los objetivos de la calidad se pueden establecer al comparar o tomar como referencia la calidad presente en el mercado. Otro punto para establecer objetivos en la calidad puede ser la propia historia del comportamiento de un producto, en cuanto a la calidad. Por ejemplo, si la mala calidad ha costado mucho, será útil basar los objetivos en avances que eviten esta mala calidad, utilizando el Principio de Pareto.

En cuanto al personal operador, es decir el que está en contacto directo con el proceso productivo, los objetivos en la calidad se fijan sobre todo en cuanto a referencias tecnológicas, es decir; procedimientos y especificaciones que son los objetivos para el personal que manufactura. Muchos de los productos se desarrollan sin la participación de los directivos de fabricación.

Es recomendable que los altos directivos participen en el desarrollo de los productos, ya que estos saben hacia donde debe ir la empresa. Esto se debe al hecho de que el mercado cambia constantemente, además de la tecnología y muchos factores adicionales como los proveedores, esto provoca como consecuencia que los objetivos de la calidad están sujetos a cambios (nuevas

tendencias). Las normas también cambian. Es necesario tener en cuenta todos estos factores para establecer los objetivos.

En este caso, los niveles jerárquicos más altos establecen objetivos generales. Después los niveles jerárquicos bajos identifican que es necesario cambiar en los resultados y como alcanzarlos. De esta manera se da una relación entre lo que se desea y los recursos que se necesitan para lograrlo. Así, los objetivos se pueden proponer como generales, y en adelante desglosarse a unos más específicos.

Planificar la calidad comprende un ciclo que es:

- Establecer los objetivos de calidad.
- Planificar la manera de llegar a ellos.

Una manera de identificar y planear los objetivos es:

- En cada área o departamento de la empresa, se procede en una investigación o búsqueda, hasta que se identifican las acciones que se deben llevar a cabo para lograr los objetivos.
- Se deben deslindar responsabilidades para alcanzar objetivos.
- Este personal responsable, establece los recursos que se destinarán, acordando esto con sus superiores.

Los objetivos de calidad tácticos que se dan en los niveles de jerárquicos bajos, son más numerosos que los objetivos que fijan los altos directivos. Ambos tipos de objetivos influyen uno sobre el otro, pero en su mayoría los objetivos de los altos niveles influyen sobre los de los bajos niveles. Es deber de los altos directivos emitir propuestas para los objetivos de calidad. Ellos mismos deben comparar históricamente el comportamiento de la calidad en la empresa. Y deben deslindar responsabilidades.

1.9 Clientes internos

En un proceso en el cual se manufactura cierto producto, conviene ver a cada una de las actividades, personas o áreas sobre las que repercuten los otros subprocesos anteriores como un cliente interno. De acuerdo a esto, un cliente interno es aquella persona o área que forma parte de la empresa y a la que repercuten las actividades de la misma (1). En ciertas ocasiones una persona puede ser cliente interno y externo al mismo tiempo.

Los trabajadores u operarios por si mismos pueden aportar información valiosa sobre lo que se necesita para mejorar la calidad. Una buena opción para saber cuáles son las necesidades de los clientes internos, es por medio de un equipo multidepartamental, en el que cada miembro sea experto en su área. Esto resultará en una retroalimentación, ya que cada integrante ignora las necesidades del otro. Es necesario evitar entre un área y otra, ambigüedades en cuanto al lenguaje. Esto ya que a que diferentes niveles dentro de las empresas y entre las mismas, tienen diferencias con el lenguaje que se usa. También el lenguaje de los pacientes se debe adaptar. En resumen se tiene que lograr una óptima comunicación.

1.10 Diagrama de flujo

Un diagrama de flujo, es una representación gráfica de actividades, pasos u operaciones que conforman un proceso (1). Al utilizarlo, proliferan productos y procesos, y con ello, clientes internos.

La utilidad de un diagrama de flujo puede ser:

- Un mejor entendimiento del proceso completo.
- Reconocer clientes internos o áreas que no se tomaban en cuenta.
- Considerar puntos a mejorar.
- Establecer límites.
- Son didácticos, permiten capacitar.

Usar diagramas como diagramas de causa y efecto y diagramas de flujo en reuniones, facilita la toma de decisiones. La representación visual de los riesgos en forma de diagramas de causa y efecto promueve un pensamiento estructurado. Los diagramas de flujo describen el proceso paso a paso mostrando la relación entre los pasos y los factores que afectan los pasos del proceso.

Al tener un diagrama de flujo, es útil usar contratos internos de tal manera que se vea a cada área o departamento como una empresa, es decir la llamada documentación en las empresas farmacéuticas. De esta manera se podrán identificar a los clientes internos. Por ejemplo la Figura 5 es un diagrama de flujo del proceso de viales con líquido de vehículo.

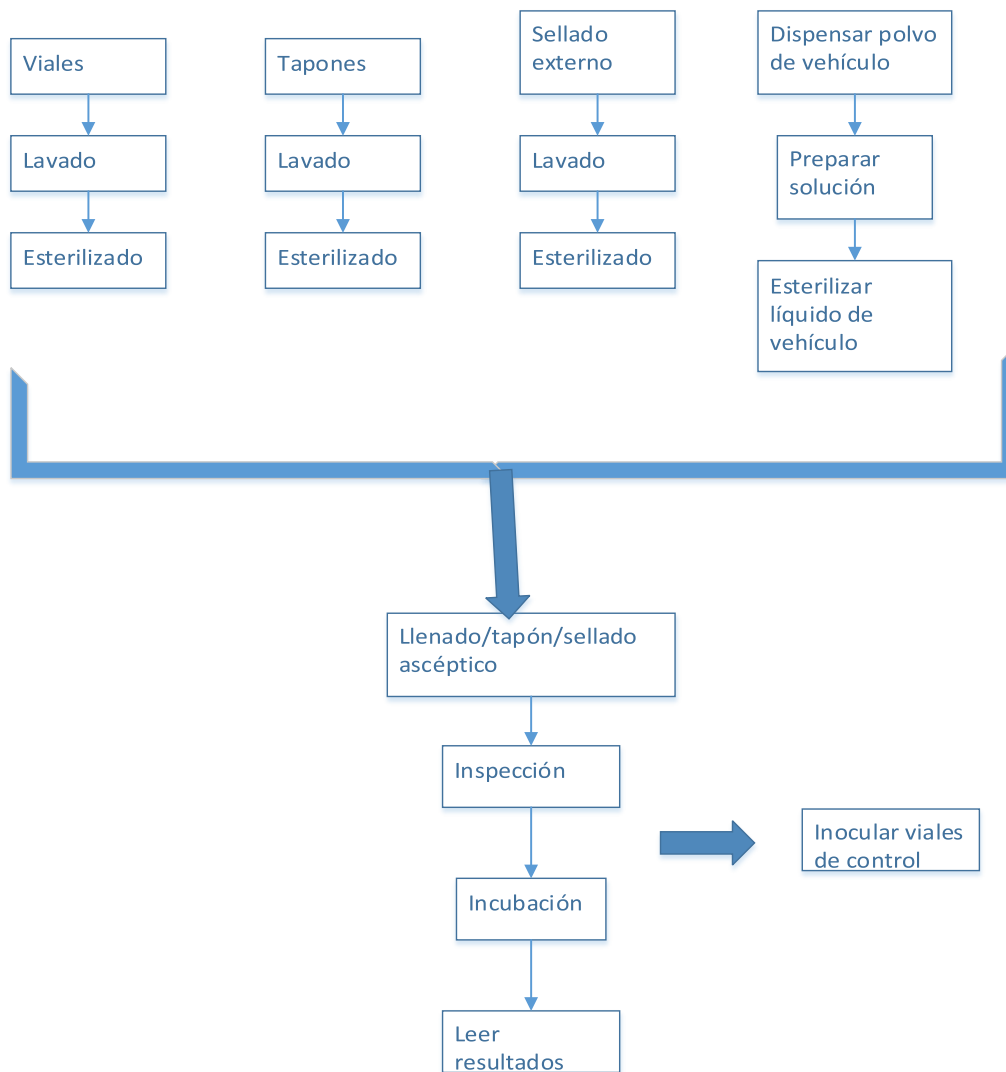


Figura 5 Diagrama de flujo del proceso de manufactura de viales con líquido de vehículo (27)

1.11 Evaluación y costo de la mala calidad

Los costos de la mala calidad que son visibles o que se pueden medir fácilmente, suelen ser: retrabajos, devoluciones, desperdicios, rechazos, costos de inspección, costos de pruebas, retiros. Sin embargo se tienen costos ocultos o no tan visibles de la mala calidad, los cuales son recursos sin usar. Estos costos de la mala calidad podrían desaparecer por completo si cada actividad se llevara a cabo sin deficiencias o errores todas las veces y en todo momento. Descubrir deficiencias en la etapa de inspección evita fallos serios de costos tardíos y ayuda a desarrollar métodos de inspección más eficientes y efectivos. Una actividad se clasifica como resultado de la mala calidad, solo si existe debido a deficiencias evaluadas cuando se hace inspección, y estimación de costos internos y externos, por ejemplo los reprocesos o retrabajos. El capital ocioso o mal usado son costos de mala calidad (25).

Los pasos importantes para medir los costos de la mala calidad son (25):

- Identificar actividades que resultan de la mala calidad.
- Decidir cómo estimar costos.
- Colectar datos y estimar costos.

- Analizar resultados y decidir en los siguientes pasos.

Se debe poder medir la calidad de acuerdo a los objetivos de la misma. Siendo así, si los objetivos de la calidad son evitar las deficiencias, una manera efectiva es la siguiente ecuación:

$$\text{Calidad} = \frac{\text{Frecuencia de las deficiencias}}{\text{Oportunidades para que sucedan}}$$

Ecuación 1 Evaluación de la calidad (1).

En la ecuación 1, el numerador o la frecuencia de las deficiencias denota efectos, cantidad de errores, horas de reproceso, dinero perdido, fallos postventa, etc., según sea el caso. El denominador u oportunidades para que sucedan, expresa unidades de un lote en particular, horas de trabajo, y número de unidades en funcionamiento. Nótese que horas de trabajo se puede incluir en la ecuación 1 en el denominador con horas de reproceso en el numerador, dinero perdido en el numerador con ingresos de venta en el denominador, y fallos postventa en el numerador con número de unidades en funcionamiento en el denominador. Las unidades necesitan definiciones exactas y formalidades. Para esto se debe saber que tomar en cuenta, o contar o medir, y que ignorar u omitir.

El cociente resultante de esta división puede ser entonces, porcentaje de unidades defectuosas, porcentaje de errores, porcentaje de reprocesos, coste de la mala calidad por unidad monetaria, porcentaje de tiempo perdido, y tasa de fallos postventa por unidades en funcionamiento. La ecuación 1 es de uso generalizado. Tiene por regla que la unidad de medida debe tener la gravedad de la deficiencia. Cada característica o atributo en determinado producto necesita una unidad de medida única. La ecuación 1 requiere unidades de medida que pueden llegar a necesitar ingenio y esfuerzo. Pueden ser unidades tecnológicas. Y más frecuentemente en el caso de los medicamentos. Por ejemplo el porcentaje de merma de un proceso, en tabletas, kilos, litros o piezas de producto terminado

La ecuación 1 puede se puede aplicar a parámetros o comportamientos. En los niveles bajos de las empresas como las farmacéuticas, hay más parámetros para evaluar la calidad, en su mayoría tecnológicos, tales como pH, densidad, dureza etc. Al ir subiendo en los niveles se reduce la cantidad de parámetros, como tiempo en producir un lote, quejas de pacientes, dinero perdido, etc. Para la ecuación 1 es más adecuado el uso de variables medibles que de atributos. Para los macro procesos es más difícil formular o proponer las unidades, no así para los micro procesos, esto por la homogeneidad de los últimos, ya que los macro procesos suelen estar compuestos de micro procesos y de ahí que sean más heterogéneos. Cada empresa necesita elegir o crear sus propios parámetros de calidad según sus necesidades particulares. Los informes de calidad que usan los altos directivos usualmente contienen; reportes cuantitativos de comportamiento, información sobre riesgos, puntos de mejora, sucesos importantes, reportes de auditorías, entre otros. En general las cifras son preferibles a las palabras.

Ejemplo:

Una empresa produjo en un año 33 lotes de tabletas de ácido acetil salicílico, de los cuales 5 se rechazaron. Use la ecuación 1 para evaluar la calidad.

Solución:

$$\text{Calidad} = \frac{5 \text{ lotes rechazados}}{33 \text{ lotes producidos}} * 100 = 15.15\% \text{ de lotes rechazados en 12 meses}$$

De lo anterior se puede deducir que el “coste de la mala calidad denota los gastos que se evitarían si todos los productos y procesos fueran completamente acordes con las especificaciones.

No es posible saber a ciencia cierta el coste de la mala calidad. Los sistemas contables solo arrojan información superficial de esto. Sin embargo, puede haber buenas aproximaciones. Después de identificar áreas en donde la mala calidad cuesta mucho, y mejorar sus aspectos, será posible calcular con más exactitud los costes de la mala calidad.

1.12 Recolección de la información

Los atributos o unidades que se usen para medir la calidad deben ser fáciles de comprender, deben poder relacionarse para decidir con base en ellos, ser de aplicación general, llevar a una percepción general o uniforme, de tal manera que se eviten diferencias de opinión, si es posible deben ser de aplicación económica en la medida de lo posible (que sea redituable hacerlas). Las instrucciones para la recolección de datos deben ser detalladas, es decir usar procedimientos normalizados de operación (PNO). Se tiene por ejemplo el caso del sistema de las no conformidades y el plan CAPA (corrective action, preventive action).

Las mediciones se hacen antes, durante y después de las operaciones. Antes de las operaciones se realizan para predecir el efecto de la planificación de las operaciones, por ejemplo controles de calidad a los insumos. Durante las operaciones se hace para mantener las operaciones correctamente, por ejemplo, controles de calidad en proceso como grosor de tabletas, dureza etc. Después de las operaciones se hacen para liberar el producto si este es conforme y para aprender de los errores o identificar tendencias. Las tendencias son “indicadores” principales que sirven para proyectar o predecir el futuro comportamiento. Los altos directivos tienen varias herramientas como sensores, tales como informes o reportes, auditorías internas y/o externas, observar por si mismos el proceso, visitas a los clientes etc. (1).

En todos los niveles se pueden usar herramientas estadísticas importantes y útiles que revelan tendencias. Entre las más recurrentes están:

- Hoja de comprobación: Es un impreso cualquiera en blanco que se utiliza para anotar los datos de la calidad.
- Histograma: Es una distribución de frecuencias en forma escalonada.
- Diagrama de causa y efecto: Es el diagrama de espina de pescado del profesor Ishikawa para enumerar teorías de causas.
- Principio de Pareto: Es el fenómeno de que en cualquier población que contribuye a un efecto común, unos relativamente pocos de los contribuyentes suponen la mayor parte del efecto.
- Gráfico de control: Es el gráfico del Dr. W. A. Shewhart para la prueba continua de la significación estadística.
- Diagrama de dispersión: Es la representación gráfica la relación entre variables.
- Gráficos: Son representaciones pictóricas de diversas formas: gráficos de barras, gráficos de tarta o pastel, gráficos de series temporales, etc.

Existen ciertos atributos que son muy subjetivos o abstractos, tales como sabor, aroma, tacto, etc. Aun así, se debe definir precisamente el atributo. Para cuantificar si hay deficiencias de calidad, se puede tomar el número de veces que no se ha cumplido con alguno de estos atributos. La percepción humana tiene ventajas y desventajas. La clasificación de estas medidas o atributos debe ser clara y se deben evitar errores de percepción humana, ya que esta es variable (1).

1.13 Errores en la recolección de datos.

Con base en esto se puede afirmar que en la medición para atributos abstractos y cuantitativos o tecnológicos también, uno de los tipos de errores que existen es involuntario. El individuo que lo comete, usualmente es inconsciente de haberlo cometido. Es decir que el operador piensa que su captura o registro es correcto, y en realidad no lo es. Siendo así, estos errores son casi imprevisibles y aumentan la aleatoriedad de los datos. Para esto el personal se tiene que repartir adecuadamente en las áreas según sus aptitudes, los horarios de trabajos deben ser adecuados para evitar errores debidos al cansancio u otras circunstancias. Incluso estos errores se deben a una mala calibración de equipos.

Otro tipo de errores en la recolección de datos son los conscientes. Suelen ser voluntarios, ya que los empleados llegan a mentir con el fin de evitar perder su posición, o para obtener ascensos. Para reducir la frecuencia de este tipo de errores se puede promover un ambiente que favorezca la disminución del error. Los sesgos se deben evitar en general (1).

1.14 Bucle repetir

Un bucle repetir en un diagrama de flujo, es una flecha que indica que si no se ha cumplido cierto propósito en una etapa del proceso, se debe regresar a algún paso. Un bucle repetir puede servir para identificar oportunidades para mejorar. La figura 6 Bucle repetir, esquematiza el bucle repetir.

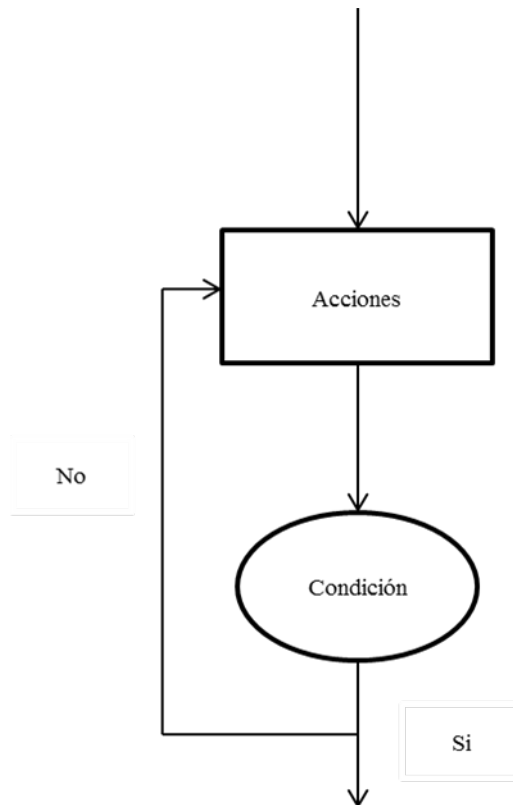


Figura 6 Bucle repetir (1)

En cuanto a procesos o clientes internos, las fuentes de errores suelen ser:

- Operarios o del personal que está mal capacitado.
- Equipos sobrecargados o con falta de mantenimiento.
- Documentos mal archivados.

CAPÍTULO 2 DESARROLLO FARMACÉUTICO

2.1 Fases del Desarrollo Farmacéutico

El objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar, un producto de calidad y su proceso de manufactura con el fin de entregar o fabricar, consistentemente un producto con el desempeño pretendido (8).

Las etapas del desarrollo farmacéutico suelen ser:

- Desarrollo de principios activos o entidades moleculares nuevas.
- Desarrollo de Formulación (incluido el sistema de contenedor/cierre).
- Estudios preclínicos.
- Estudios no clínicos.
- Fabricación de productos en investigación.
- Determinación de los atributos críticos de calidad.

- El desarrollo de sistemas de liberación (en su caso).
- El desarrollo de procesos de fabricación y ampliación.
- El desarrollo de métodos analíticos.
- Transferencia de Tecnología, la cual a grandes rasgos implica:

Transferencias de nuevos productos durante el desarrollo hasta la fabricación.
Transferencias dentro o entre los sitios de fabricación y sitios de prueba para los productos comercializados.

- Sometimiento para la aprobación de comercialización.
- Fabricación Comercial (o subir escala) lo que suele incluir:

Definir un objetivo si no se tiene.

Adquisición y control de los materiales.

Suministro de instalaciones, servicios y equipos.

Producción (incluido el envasado y el etiquetado).

Evaluación de riesgos.

Desarrollo del diseño experimental.

Control y aseguramiento de calidad.

Espacio de diseño.

PAT.

Liberación.

Almacenamiento.

Distribución (excluyendo las actividades mayoristas).

Decisiones basadas en riesgo.

Mejora continua.

Desempeño de producto.

- Descontinuación del producto, que comprende:

Retención de la documentación.

Retención de muestras.

Continúa la evaluación y presentación de informes del producto

El orden y la inclusión de estas etapas pueden variar dependiendo del caso concreto y las necesidades del producto y su desarrollo.

Al inicio del desarrollo usualmente no se puede utilizar el conjunto en su totalidad de elementos o fases de Calidad por Diseño debido a que no se cuenta con los datos clínicos necesarios para utilizar algunos de los conceptos o herramientas (28).

Para elegir una forma de dosificación se requiere una comprensión completa de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas del principio activo (23).

2.2 Desarrollo relacionado con los pacientes

La evaluación y estimación de los beneficios o riesgos de un medicamento, incluye un análisis de la severidad de la condición o enfermedad que padece el paciente, y un análisis de la descripción y efectividad del tratamiento con que se cuenta. Los pacientes que viven con una

enfermedad, tienen un papel importante en el proceso de revisión del medicamento y son una posición única y estratégica para llevar a cabo el desarrollo del producto (29).

El proceso de revisión, puede servir u n enfoque sistemático, para saber la severidad o las necesidades no satisfechas desde el punto de vista del paciente.

Evaluar un medicamento dado para una indicación puede incluir cuestiones como (29):

- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas? (síntomas que tanto se reportan como se observan).
- ¿Qué tanto se sabe sobre la historia natural y progreso de la condición o enfermedad, incluyendo subpoblaciones específicas?
- ¿Qué tan severa es la condición o enfermedad para las personas que la padecen?
- ¿Cuál es la base para evaluar la condición y su severidad? (literatura relevante, experiencia clínica, opiniones de expertos, etc.)
- ¿Cuáles son las mayores dudas de la información que se posee? ¿Cuáles son sus implicaciones?
- ¿Qué otros tratamientos farmacológicos están disponibles para esta condición?
- ¿Qué tan efectivos son estos otros tratamientos? ¿Cómo es su efectividad en cada subpoblación que se estudia?
- ¿Qué tanto se toleran estos otros tratamientos? ¿Cómo varía esta tolerancia de una subpoblación a otra?
- ¿Qué tratamientos no farmacológicos se pueden considerar? ¿Qué tan efectivos y bien tolerados se reporta y se cree que son?
- ¿Qué tipo de evidencias están disponibles del uso de tratamientos alternativos para esta condición?
- ¿Cuál es el peso de la evidencia en cada caso? ¿Son pruebas fehacientes?
- ¿Cuáles son las dudas mayores en las evidencias? ¿Y sus implicaciones?
- ¿Existe algún reporte de la condición de salud que venga directamente del paciente, sin la interpretación de científicos, de las funciones del paciente o como se siente con respecto a su condición de salud y tratamiento?
- ¿Qué síntomas y funciones o actividades que impactan la enfermedad son más importantes para los pacientes? ¿Cómo es su calidad de vida?
- Se deben incluir encuestas incluyendo una muestra más grande y más diversa de pacientes con esta condición dada.
- Se debe contar con la opinión única de pacientes que afecta una enfermedad seria y su familia.

En términos resumidos se debe estar en contacto con los pacientes.

2.3 Aspectos preliminares de proyectos de desarrollo de productos.

Desarrollar y diseñar un producto, es elegir y definir por medio de experimentos, ciertas características que se requieren del producto, de tal manera que estas sean capaces de cumplir con las expectativas y necesidades por las que se desarrolla el producto (1). El diseño, en su mayor parte se relaciona con conocimientos tecnológicos o funcionales. Después de diseñar un producto, se deben crear especificaciones, diagramas de varios tipos, hojas de análisis,

procedimientos y objetivos de los atributos o características del producto. La calidad en su objetivo final tiene que satisfacer las necesidades de los clientes. Por esto al desarrollar un producto se deben elegir y definir los objetivos y características de los productos. Es decir se debe establecer el perfil del objetivo de la calidad del producto, que será el punto de partida para el diseño. Al desarrollar un producto, surgen muchos puntos a considerar como costes, calendarios, calidad, etc. Para este perfil puede haber o no elementos críticos. Este fin, es más fácil de alcanzar si se cuenta con unas metodologías y herramientas de la calidad de modo que al aplicarse juntas son el punto de partida para planificar la calidad más inteligentemente. En la figura 7 Entrada y Salida para el desarrollo de las características de un producto, se muestra el proceso en general para desarrollar productos.

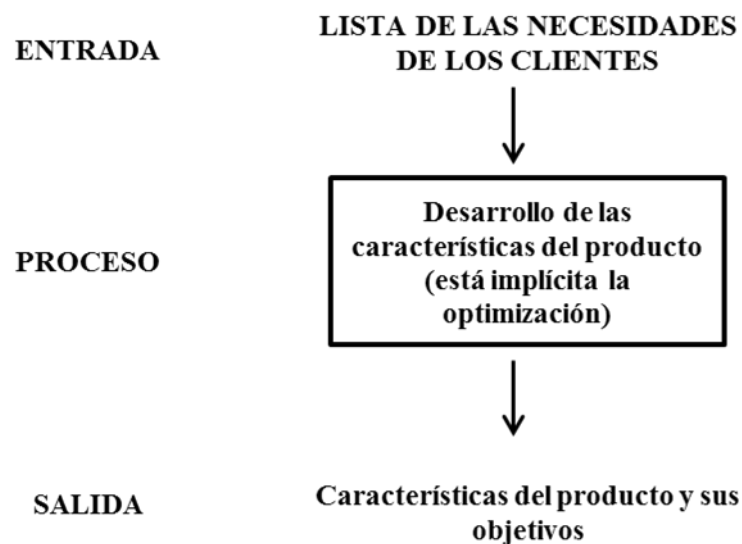


Figura 7 Entrada y salida para el desarrollo de las características de un producto (1)

Por ejemplo al diseñar un medicamento como una tableta de vía oral, se tienen aspectos críticos que pueden variar de un proyecto a otro como:

- Dosis o cantidad de fármaco
- Dureza
- Peso promedio
- Liberación
- Farmacocinética
- Apariencia

Cuanto más grande sea una empresa, más productos y mercado tendrá, y en consecuencia mayor complejidad deberá enfrentar para asegurar la calidad de sus productos (1). Por todo esto necesitará un enfoque estructurado que pueda responder a dicha complejidad. Tal parece que gran parte de los fallos que ocurren en los procesos de desarrollo de productos son causados por la ausencia de este enfoque estructurado. Normalmente en el diseño de los productos, se crean varios prototipos antes de lanzar el definitivo, por esta razón es aún más necesario un enfoque estructurado.

Una de las desventajas de estructurar, es el tiempo que debe invertir y con ello el lanzamiento al mercado de un producto se retrasa. La cantidad de dinero que se invierte también será mayor. No obstante, de esta manera los errores operacionales disminuyen. Además se hace participar a todos los departamentos o áreas.

El equipo encargado de desarrollar productos, tiene una gran cantidad de información. Esta se debe transmitir al área de producción. La falta de información y comprensión provoca incertidumbres y dudas sobre los objetivos de desarrollo de productos. La información usada, generada, difundida, almacenada o manejada en cualquier forma, se debe tratar con métodos modernos para procesarla (sistemas de información). Para el desarrollo de un producto se cuenta entre otros, con estos tipos de herramientas de análisis como (1):

- Modelos y sistemas de información para estimar y predecir tendencias a los fallos, fiabilidad y de los productos.
- El arrastre o influencia de diseños anteriores.
- Diseño de experimentos para conocer los mejores resultados que se pueden obtener si se toman en cuenta todas las variables.
- Hojas de análisis que tienen agrupada gran cantidad de información condensada y de fácil consulta.
- Diagramas de flujo, árboles de decisión etc.

Se debe saber el uso que la gente le podría dar a un medicamento. Por ejemplo hay gente que se auto medica y si encuentran ampollas cuya vía de administración es oral y lo ignoran, usan la vía intramuscular, o viceversa. Todo esto debe ser motivo de diseñar medicamentos con seguridad. Es útil entonces saber el entorno de uso del producto (1).

La mayoría de las veces, en los productos hay características más importantes que otras, como una de las más importantes en los medicamentos es la cantidad de principio activo expresada en dosis o concentración según la forma farmacéutica. Aun así, todos los atributos o características, por insignificantes que parezcan, se deben diseñar.

Por lo regular, cuando se desarrolla un producto nuevo, se recurre a tomar de un producto equivalente o similar (1):

- Idénticas características.
- Mismas características pero acorde a las nuevas necesidades.
- Nuevas características.

Por lo regular predominan las características idénticas. Es necesario saber entonces los resultados en cuanto a fallos. Por otro lado hay características arrastradas o tomadas de otros productos, que han dado buenos resultados. Además de esto se pueden reducir costos y tiempos de desarrollo de productos. Es conveniente analizar y planear todo esto de manera lógica, consecutiva y sucesiva.

Usualmente en productos complejos, las combinaciones de atributos son muchas. De todas las combinaciones, solo unas cuantas son las óptimas para alcanzar los objetivos. Las características Pareto o vitales pueden ser establecidas por varias razones como (1):

- Seguridad a la salud, como el mal uso, límite microbiano, etc.
- Obligación normativa.

- Ventas.
- Económicas.
- Aquellas que consumen mucho tiempo en el proceso.
- Aquellas que influyen en la ética profesional.
- Aquellas que son inestables por sí mismas.

Es notable que tanto pacientes como fabricantes influyan en esto.

Es importante que en la planeación se convoque a la participación a todos los afectados para que las necesidades de todos se evalúen y no haya individualidad para planear. Esto es útil también dentro, fuera y entre las empresas. Es decir que es una mala práctica que cada área o empresa persiga solo sus propios intereses. Frecuentemente, la toma de decisiones dentro de las empresas, es exclusiva de ciertas jurisdicciones. Esto puede afectar a la calidad y a los clientes internos. En la toma de decisiones, las partes afectadas deben aportar datos y opiniones. Las necesidades de todas las partes deben estar balanceadas. Internamente, al diseñar un producto, se debe pedir la opinión de los afectados para revisar el diseño en ciertas etapas antes de terminarse. Esto puede servir para (1):

- Identificación anticipada de inconvenientes e imprevistos que se pudieran presentar.
- Al analizar los datos se encuentran las mejores opciones.
- Hay retroalimentación entre áreas o departamentos, y a que cada jefe es experto en su área. Es decir, se realiza la planificación de manera conjunta.
- Hay revisión del diseño y aportación de los datos necesarios para alcanzar lo óptimo.
- Se acorta el tiempo de ciclo de proyecto.

Frecuentemente las empresas comparan tabulando los atributos de sus productos contra los de su competencia. Una manera efectiva de evaluar la competitividad es entrevistar a los consumidores, pero conscientemente de los errores humanos (1).

Existen rubros que tienen una gran cantidad de empresas compitiendo, y la farmacéutica es uno de ellos. Esto resulta en una evaluación de la competitividad costosa y tardada. En respuesta a esto, se puede optar por el principio de Pareto, evaluando a los competidores clave o principales, o en lugar de competidores, las características clave, o ambos. Los competidores clave o principales no necesariamente pueden ser las empresas más grandes, si no las que tienen dirigidos sus productos a la misma población.

Es importante también evaluar, analizar y comparar las características y parámetros de procesos con que fabrican los competidores. Al realizar este análisis se puede obtener información sobre costos y capacidades de procesos, además de rendimientos o desempeños. Existen diferencias y características de calidad en los productos que no son comprendidas por los clientes o pacientes (1).

No se debe olvidar que los pacientes tienen percepciones o sacan conclusiones de los productos con base en su uso, no en su fabricación. Los consumidores deciden según sus percepciones, y en consecuencia esto debe contemplarse al desarrollar productos. Esto a pesar de que muchas percepciones de los consumidores no tengan validez.

Inicialmente, al desarrollar un producto, las necesidades de los clientes son mayoritariamente cualitativas. Posteriormente las características son en su mayoría cuantitativas.

Al desarrollar un producto y su proceso se debe generar la siguiente información (30):

- El perfil del objetivo de calidad del producto. Esto con respecto a la calidad, seguridad y eficacia, teniendo en cuenta temas como la vía de administración, forma de dosificación, biodisponibilidad, potencia y estabilidad.
- Identificar los que podrían ser atributos críticos de calidad potenciales. De tal manera que dichas características sean aquellas que tienen un impacto en la calidad del producto y se deban estudiar y controlar.
- Determinación de los atributos críticos de calidad del principio activo, excipientes y demás insumos, seleccionando el tipo y la cantidad de excipientes para entregar un medicamento con la calidad que se desea o necesita.
- La selección de un proceso de fabricación adecuado.
- Definir una estrategia de control. Más concretamente control en proceso.
- Una evaluación sistemática, el entendimiento y la comprensión de la formulación y el proceso de manufactura.
- La identificación de atributos de los materiales o insumos, y parámetros del proceso que pueden tener efecto sobre los atributos críticos de calidad. Esto por medio del conocimiento previo, la experimentación, y la evaluación de riesgos.
- Investigar y descubrir relaciones funcionales que vinculan o ligan estos atributos de materiales y parámetros del proceso con los atributos de calidad críticos del producto.
- Utilizar un mejor entendimiento o comprensión del proceso y el producto, en unión con la gestión de riesgos a la calidad, para establecer una estrategia de control apropiada, que pueda incluir una propuesta de espacio de diseño o pruebas de liberación en tiempo real.

Todo esto facilita la mejora continua, además de la innovación a través del ciclo de vida del producto.

Lo usual es que el flujo de datos e información se de en dirección hacia adelante desde el desarrollo del proceso hacia la manufactura, pero los datos y la información también pueden fluir hacia atrás desde la manufactura y el proceso de desarrollo. Se realiza un desarrollo retroactivo. De esta manera se resguardan inversiones y a hechas y se aprovecha experiencia generada (24).

La información y conocimiento que se genera con los estudios de desarrollo farmacéutico y la experiencia de manufactura, fundamentan la comprensión científica para establecer especificaciones y controles de manufactura (6).

2.4 Correlación *in vitro*- *in vivo*.

El concepto correlación *in vitro in vivo*, implica establecer una relación racional entre una variable o parámetro *in vivo* (por ejemplo C_{max} o AUC) derivado de la concentración plasmática de un fármaco que proviene de una forma de dosificación (tabletas, cápsulas, solución inyectable etc.) y las características *in vitro* de la misma forma de dosificación (en especial la disolución). La relación cuantitativa que se establece entre las propiedades *in vitro* e *in vivo* se denomina, correlación *in vitro*- *in vivo*. La utilidad más importante de esta correlación es que el desempeño clínico de una forma de dosificación se puede predecir, basado en datos de disolución. En el mejor de los casos, las concentraciones reales del fármaco en el plasma sanguíneo se pueden predecir a partir de datos de una disolución *in vitro* (21).

Se han definido y categorizado tres niveles de correlación en orden descendiente de la predictibilidad.

El concepto de nivel de correlación se fundamenta en la capacidad de correlación para reflejar la curva entera de concentración de fármaco en el plasma contra tiempo, que resultará de la administración de una forma de dosificación. También relaciona, la curva de disolución *in vitro* con el perfil completo de concentración plasmática contra el tiempo. La magnitud de esta correlación define su predictibilidad inherente (21).

2.4.1 Nivel de correlación A

El nivel A es la clasificación mayor de correlación, implica una relación punto a punto entre una velocidad de entrada *in vivo* (velocidad de absorción) y la disolución *in vitro* del fármaco. En un nivel de correlación A, una curva de disolución *in vitro* de un medicamento se compara con una curva de entrada (absorción) *in vivo*.

Esta curva *in vivo*, que se produce por deconvolución (operaciones matemáticas empleadas en la restauración de señales para recuperar datos) del perfil plasmático, se puede lograr usando técnicas de balance de pendientes de modelos de balance de masa, como los métodos de Warner Nelson, Loo-Riegelman (21).

En el nivel de correlación A, idealmente las curvas *in vivo* e *in vitro* se pueden superponer o tal vez se hagan para superponerse por el uso de una constante de valor de desplazamiento de escala de tiempo, y así las ecuaciones que describen cada curva son la misma.

2.4.2 Nivel de correlación B

En esta correlación se ocupan los principios de análisis de momento estadísticos (método de estimación de parámetros de población). La media en el tiempo de disolución *in vitro* se compara con tanto el tiempo de residencia (retención) medio como con el tiempo de disolución *in vivo* medio. Igual que en el nivel de correlación A, el nivel B utiliza todos los datos *in vivo* e *in vitro*, pero no es una correlación punto a punto (21).

En este nivel no se correlacionan los perfiles de plasma *in vivo*, sino más bien un parámetro que resulta de análisis de momento estadístico o perfil plasmático tal como un tiempo de residencia medio. Debido a que hay muchos perfiles diferentes de plasma (formas) que produce valores de residencia media similares, no se puede depender únicamente de una correlación B para predecir un perfil de plasma de datos de disolución *in vitro*.

2.4.3 Nivel de correlación C

En esta categoría se relaciona un punto de tiempo de disolución ($t_{50\%}$, $t_{90\%}$ etc.) con un solo parámetro farmacocinético tal como AUC, C_{\max} o T_{\max} . Similar al nivel de correlación B, un nivel de correlación C, representa un solo punto de correlación y no refleja la forma completa del perfil plasmático que define mejor el desempeño de productos de liberación modificada. Debido a que este tipo de correlación no es predictivo para el desempeño real de un producto *in vivo*, en términos generales solo es útil como una guía en el desarrollo de formulación, o como procedimiento de control de calidad de producción (21).

2.5 Manejo de conocimiento

Generalmente se define al manejo del conocimiento, como un proceso que se basa en la comprensión de las organizaciones como un sistema de conocimiento.

Al entrar en el tema de la información, cabe mencionar la definición de ontología. El término ontología se usa comúnmente en informática y ciencias de la información. En general una ontología puede ser considerada un modelo de un área específica, dominio de conocimiento, el cual usa un conjunto de conceptos, propiedades y relaciones para describir y definir su dominio. En la ciencia de la información también se ha definido como "los términos básicos y relaciones que comprende el vocabulario de un tema de un área así como las reglas para combinar términos y relaciones para definir extensiones para el vocabulario" (31).

El conocimiento previo se define por la ICH, como un "enfoque sistemático para analizar, almacenar y difundir información relacionada con los productos, procesos de manufactura y sus componentes". El conocimiento del producto y el proceso se deberían manejar desde el desarrollo, a través de la vida comercial del producto, hasta la discontinuación.

La gestión o manejo del conocimiento tiene el objetivo de obtener la información necesaria, para el personal más indicado, oportunamente de tal manera que se utilice eficientemente (10).

Sin el uso de enfoques sistemáticos de manejo de conocimiento e información, no es posible lograr una comprensión suficiente de cómo los diferentes atributos de calidad críticos de los productos afectan la seguridad clínica y eficacia del producto (32).

El papel que el manejo de conocimiento e información juega en la implementación de QbD, se puede ver a través de varios requerimientos de conocimiento que se presentan durante el ciclo de vida de un producto. En primer lugar se debe valorar la criticidad de atributos, para llegar al perfil del objetivo de calidad del producto y los atributos de calidad del producto, requieren acoplar el conocimiento de distintas fuentes (por medio de la revisión de literatura), además la experiencia anterior de la compañía con el producto dado y otros similares (32).

Este conocimiento se debe adquirir o generar y después se debe mantener para facilitar el desarrollo de proyectos posteriores. En consecuencia, se necesita actualizar continuamente el perfil del objetivo de calidad del producto mientras se genera conocimiento novedoso, desde la caracterización preclínica y estudios de estabilidad que se llevan a cabo durante el ciclo de vida del producto.

De la misma manera, durante el desarrollo del proceso y su caracterización, el conocimiento que se haya generado durante las primeras etapas del desarrollo del proceso, se debe utilizar para diseñar e implementación eficiente, e identificar parámetros de proceso críticos. Una vez que el producto se ha probado, el conocimiento acerca del producto y el proceso necesita ser manejado para sustentar el proceso de fabricación.

El conocimiento tácito, es decir aquel que se sobreentiende, se debe tratar para obtener conocimiento explícito y su relación con la calidad. Resulta útil utilizar el conocimiento generado con las investigaciones de eventos a socios, retiros de producto del mercado, reclamaciones y quejas.

El conocimiento se puede definir como una familiaridad con alguna cuestión o algo, lo cual puede incluir información, hechos, descripciones y/o habilidad adquirida a través de la experiencia o educación. La palabra previo en el término “conocimiento previo” no solo quiere decir anterior, sino también lo asociado con el poseedor y su confidencialidad, no disponible para el público.

El conocimiento previo abarca la experiencia previa y comprensión dando buenos resultados, lo que no los ha dado, y el reconocimiento de problemas o riesgos que pueden ocurrir y que se necesitan canalizar.

Este conocimiento puede incluir:

- Conocimiento ganado acerca del principio activo, desde el inicio del desarrollo.
- Conocimiento de las propiedades de materias primas o producto en proceso, componentes usados en otros productos y la variabilidad de propiedades fisicoquímicas asociadas y funcionales.
- Conocimiento de productos relacionados, procesos de manufactura, métodos de prueba, equipos, sistemas.
- Conocimiento de productos previos y proyectos de desarrollo de procesos, tanto exitosos como no exitosos.
- Conocimiento de literatura científica publicada.
- Experiencia de fabricación y pruebas de formas de dosificación y productos relacionados, incluyendo desviaciones y quejas.

Durante las fases iniciales de desarrollo, el conocimiento previo sirve como base primaria para diseñar, mientras no haya su suficiente comprensión del proceso y el producto. Cuando se avanza en el desarrollo y se genera un conocimiento amplio, en el que se identifiquen las fuentes de variabilidad, su comprensión e impacto, entonces el conocimiento se usa para implementar un proceso de manufactura flexible y robusto que se pueda adaptar y producir un producto consistente (3).

La finalidad del manejo de conocimiento dentro de las organizaciones farmacéuticas es la adquisición, análisis, almacenamiento y/o diseminación o difusión del conocimiento. Las cuatro principales fuentes de conocimiento según las directrices ICH son: conocimiento previo existente, conocimiento de los estudios de desarrollo en marcha, conocimiento ganado de actividades de transferencia de tecnología (del desarrollo a la manufactura) y conocimiento de las actividades en marcha de manufactura. La tabla 3 Fuentes de conocimiento dentro del paradigma QbD, resume el origen del conocimiento usado en el enfoque QbD

Tabla 3 Fuentes de conocimiento dentro del paradigma QdD (32)

Fuentes de conocimiento dentro del paradigma QbD		
Conocimiento previo (dominio público o documentos internos)	Incluye principios biológicos, químicos, y de ingeniería, literatura técnica, experiencia de manufactura, e información de desarrollo previo de medicamentos similares. Basándose en conocimiento previo, el manejo de riesgos a la calidad se puede usar para priorizar estudios adicionales durante el ciclo de vida.	Artículos, patentes, manuales de instrumentos, Guías y PNOs, Bases de datos biológicas, sistema de manufactura.
Estudios de desarrollo farmacéutico e innovación.	Viene de la aplicación de enfoques científicos para comprender las propiedades físicas, químicas biológicas y microbiológicas de un producto en desarrollo o su proceso, identificando y clasificando parámetros con potencial para tener un impacto en la calidad del producto. Todo el conocimiento de la fase de desarrollo es útil incluyendo experimentos que dan resultados no esperados.	Reportes de desarrollo, reportes de investigación, Bitácoras de laboratorio.
Actividades de transferencia de tecnología y validación.	Ganado a través de la transferencia de conocimiento del producto y el proceso entre desarrollo y manufactura, o desde un sitio de manufactura a otro, para realizar la fabricación del producto. Sustenta el establecimiento del proceso de manufactura estrategia de control, proceso de validación y mejora continua.	Reportes de transferencia de tecnología, reportes de validación, reportes de subida de escala, sistema de manufactura.

Fuentes de conocimiento dentro del paradigma QbD		
Experiencia de manufactura y manejo de cambios.	El conocimiento día a día de la rutina de manufactura comercial, incluyendo todas las acciones llevadas a cabo para asegurar que la calidad del producto se logra, los controles son apropiados, y las oportunidades de mejora se identifican y evalúan, esto también cuenta para eventos y desviaciones que ocurren durante la manufactura. Las actividades de manejo de cambios son esenciales para esta fuente de conocimiento, definiendo cómo los espacios de diseño se manejarán para una mejora continua posterior a la aprobación.	Reportes de control de calidad, reportes de aseguramiento de calidad, balance de masa, datos de rendimiento, Expedientes de lote, flujo de trabajo e historiales de cambios, sistemas de manufactura.

2.6 Definición del Perfil Producto Objetivo y del Perfil del Objetivo de Calidad del Producto

La calidad de un medicamento debe tener en cuenta la seguridad y la eficacia del fármaco, junto con las características del producto relacionadas (por ejemplo) para la vía de administración, la forma de dosificación, la biodisponibilidad, la potencia y la estabilidad.

El perfil del producto objetivo se ha definido como un conjunto o sumario prospectivo y dinámico de las características de un medicamento que idealmente se alcanzarán o lograrán para asegurar que se cumpla y garantice la calidad que se desea tomando en cuenta la seguridad y eficacia. Esto incluye forma de dosificación y vía de administración, dosis, concentración, liberación y características farmacocinéticas (como disolución y desempeño aerodinámico) apropiado para la forma de dosificación que se desarrolla y los criterios de calidad del medicamento (como estabilidad y pureza) apropiados para el producto que se pretende comercializar. La relación o interfaz entre medicamento y paciente se debe comprender, y se debe comenzar por definir este perfil (24).

Este perfil se establece con base en las necesidades explícitas del paciente, además de los requisitos regulatorios que debe tener el producto. Se trata de la información que incluirá el marbete (10).

Este perfil está en relación con el criterio del objetivo predefinido que se menciona en la definición de Calidad por Diseño. Puede tener un papel central en el desarrollo del medicamento entero y procesos de desarrollo como optimización, planeación, toma de decisiones, etc. (6).

El perfil del objetivo de calidad del producto es un término que es una extensión natural del perfil del producto objetivo para la calidad del producto. Son las características sobre todo cualitativas de calidad que el medicamento debe poseer para lograr de manera reproducible los beneficios terapéuticos. Este perfil es una herramienta que guía a los formuladores para establecer bases e estrategias de formulación, diseño y desarrollo, para lograr y mantener los esfuerzos de formulación enfocados y eficientes dentro de un espacio y manejo de conocimiento e información. Concretamente es útil para planificar teniendo en cuenta el objetivo. Este perfil es una guía para los formuladores e ingenieros de procesos en la que se pueden basar para compilar información importante sobre el principio activo, excipientes potenciales y operaciones unitarias. Este perfil está relacionado con identidad, ensayo, forma de dosificación o forma farmacéutica, pureza, estabilidad mencionada en el marbete (24). El perfil del objetivo de calidad del producto define las expectativas en el producto final.

Facilita la identificación de que es crítico o se necesita para los pacientes.

El perfil del producto objetivo, se ha definido también como un resumen del programa de desarrollo del medicamento descrito en términos de conceptos de etiquetado, principalmente enfocado con seguridad y eficacia (8).

Por ejemplo, un perfil de producto objetivo típico de una forma farmacéutica de liberación inmediata oral sólida puede incluir (13):

- Características de la tableta.
- Identidad.
- Ensayo y uniformidad.
- Pureza/Impurezas
- Estabilidad.
- Disolución.

El perfil del objetivo de calidad del producto está relacionado en general con los siguientes aspectos (30):

- Descripción
- Farmacología clínica.
- Indicaciones, uso que se pretende en un marco o situación clínica.
- Magnitud de la dosis, concentración, potencia, posología, forma farmacéutica o forma de dosificación, vía de administración, dispositivos de dosificación.
- Contraindicaciones, advertencias, precauciones, reacciones adversas, abusos, dependencia, sobredosis, etc.
- Envase y cierre del mismo (sistema de contenedor cierre).
- Dosificación y Administración.
- La manera en que se suministra.
- Aspectos asociados a la biodisponibilidad como liberación del principio activo para la forma de dosificación que se pretende para la comercialización, sistemas de liberación. Liberación o entrega, atributos que afectan las características farmacocinéticas (por ejemplo disolución y desempeño aerodinámico que aplica a aerosoles) apropiados para la forma de dosificación de medicamentos en desarrollo.
- Farmacología Animal y/o toxicológica en animales.
- Estudios clínicos.

- Características fisicoquímicas y microbiológicas o criterios de calidad del medicamento, tales como límites microbiológicos, esterilidad, estabilidad, pureza. Es decir criterios de calidad apropiados para el medicamento que se pretende comercializar.

El desempeño biofarmacéutico del producto es importante porque en muchos casos se usa como sustituto de seguridad y eficacia.

La FDA reconoce tres grupos de productos asociados con riesgo alto:

- Productos parenterales, productos oculares u oftálmicos, y productos que se aplican por medio de la apertura de heridas, por ejemplo inyectables. Dichos productos deben ser estériles, y las inyecciones libres de endotoxinas. Las inyecciones parenterales y los productos para abrir heridas o que comprometen la piel, pueden y deben sobrepasar los mecanismos de defensa naturales del paciente; por ejemplo la piel y el tracto digestivo.
- Sistemas de inhalación de polvo seco. Estos productos podrían fallar en el uso y no liberar la dosis que se indica de medicamento al paciente, llevando a incrementar la incidencia y severidad de ataques de asma.
- Productos de liberación modificada, de liberación prolongada (liberación controlada o extendida) cuyo fallo puede llevar a un salto o pico de dosis y una sobredosis potencial. Y productos que deben liberar el principio más allá del estómago, y si fallan hay liberación prematura o resultan en una pérdida de principio activo, o incrementar los efectos adversos. Es decir a aquellos que cuentan con recubrimiento entérico, algunos dañan el estómago si el recubrimiento no cumple su función.

En cuanto a medicamentos genéricos este perfil puede determinarse fácilmente a partir de los medicamentos de referencia mencionados (RLD por sus siglas en inglés Related Listed Drugs). Además de información disponible en la literatura científica y la farmacopea, este perfil se puede utilizar para definir las especificaciones de productos. Las especificaciones de productos de alta calidad predefinidos hacen que el diseño de productos y procesos y el desarrollo sean más objetivos y eficientes. Siendo así, es deseable que un medicamento genérico tenga el mismo perfil que el de su medicamento de referencia o de patente. Y se hace hincapié en los aspectos de bioequivalencia. La diferencia puede radicar en la formulación y el proceso. La caracterización fisicoquímica del medicamento de referencia autorizado, su embalaje y etiquetado comprenden el fundamento para definir el perfil del objetivo de calidad del producto del medicamento genérico (12).

Por ejemplo, la igualdad de microestructura en productos dermatológicos puede incluir reología similar, tipo de emulsión (aceite en agua o agua en aceite, tamaño de glóbulo), estado del principio activo en sistema semisólido (forma del principio activo, solubilidad del principio activo contra principio activo sólido dispersado y tamaño de partícula del principio activo) comparado con aquellos del medicamento de referencia aprobado.

Los medicamentos con equivalencia terapéutica deben tener el mismo efecto clínico y perfil de seguridad cuando se administran a los pacientes bajo condiciones especificadas en el marbete. La equivalencia farmacéutica incluye sobre todo, al mismo o mismos principios activos, misma forma de dosificación o forma farmacéutica, misma vía de administración, concentración o dosis idéntica; reunión de estándares aplicables como potencia, calidad, pureza e identidad. Pueden diferir en forma, mecanismo de liberación, excipientes, empaquetado, caducidad, proceso de manufactura (5).

En la revisión basada en preguntas o cuestiones (QbR) se tienen aspectos importantes como (5):

- Valoración exhaustiva de variables críticas de formulación y variables del proceso de manufactura.
- Sentar especificaciones regulatorias relevantes para la calidad.
- Determinar el nivel de riesgo relacionado con la manufactura y el diseño del producto. Algunas cuestiones pueden ser (5):
- Las diferencias entre una formulación y el medicamento de referencia mencionado (RLD) ¿pueden provocar problemas con respecto a la equivalencia terapéutica?
- ¿Cuáles propiedades o características fisicoquímicas del principio activo afectan, perjudican o influyen el desarrollo del medicamento, manufactura o desempeño?
- ¿Qué evidencias o reportes, sustentan o demuestran la compatibilidad entre excipientes y el principio activo?
- ¿Cuál es la experiencia a gran escala, o al realizar la transferencia de tecnología, con operaciones unitarias en el proceso?
- ¿Cómo se identificaron y determinaron, los parámetros críticos del proceso, además cómo se monitorearon y/o controlaron?
- ¿Se investigaron formulaciones o mecanismos alternativos?
- ¿Qué tamaño de partícula tiene el activo del medicamento de referencia mencionado? Por ejemplo, nano partícula o superficie modificada.
- ¿La fabricación del genérico tiene un método de granulación húmeda convencional?
- ¿De qué tipo del sistema de clasificación biofarmacéutica es el principio activo?
- ¿El genérico requiere granulación húmeda usando solvente, solubilizado y antioxidante?
- ¿La distribución del tamaño de partícula del principio activo es crítica para controlar la variabilidad?

Se puede utilizar la información del m arbete de un p roducto similar deseado para establecer un perfil del objetivo de calidad del producto que describa las indicaciones previstas, contraindicaciones, forma farmacéutica, dosis, frecuencia, farmacocinética, y así sucesivamente. Este perfil se utiliza entonces para diseñar los ensayos clínicos, la seguridad y estudios liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME), y también para diseñar el medicamento, es decir, el perfil del objetivo de calidad del producto. El perfil se utiliza como un sustituto cuantitativo de aspectos de la seguridad clínica y eficacia durante el desarrollo. Además de definir los requisitos para el diseño del producto, este perfil servirá para identificar los atributos críticos de calidad, como la potencia, la pureza, la biodisponibilidad o perfil farmacocinético, la vida útil o de anaquel y las propiedades sensoriales u organolépticas. En algunos casos, estos atributos son directamente medibles, por ejemplo, la potencia. En otros casos, se desarrollan sustitutos de mediciones para medir indirectamente la calidad o el desempeño, por ejemplo, en disolución *in vitro* para un producto de liberación controlada.

Es importante en el enfoque de Calidad por Diseño asegurar que los sistemas de medición que se utilizan, evalúan verdaderamente la calidad del producto o el desempeño. Para el desarrollo es más conveniente efectuar pruebas que son de mayor relevancia para un medicamento concreto más que realizar una gran cantidad de pruebas. Frecuentemente, los atributos que se miden tienen poco que ver con la calidad, por ejemplo, la prueba de disolución para un sistema Clasificación Biofarmacéutica de liberación inmediata del fármaco de clase I (alta solubilidad en agua y alta permeabilidad). Los fármacos de esta clase se absorben rápida y

completamente; por lo tanto, un ensayo de disolución tiene poco valor desde una perspectiva de Control de Calidad. En cuanto a fármacos de clase I y III, debido a su alta disolución, se puede permitir ampliar los criterios de aceptación de disolución y a que es poco probable que la disolución sea un paso limitante para el desempeño *in vivo* o biodisponibilidad. La prueba de disolución es esencial para un medicamento de liberación controlada, y en contraparte, dicha prueba no será tan crítica desde el punto de vista del control de calidad, para un medicamento de liberación inmediata, el cual tiene un activo de permeabilidad y solubilidad altas (sistema de clasificación biofarmacéutica I). Un atributo crítico de calidad difiere para el tipo de proceso y forma de dosificación (6) En cambio; para fármacos tipo II y IV, las pruebas de disolución se deben examinar cuidadosamente y evaluar para reflejar una mejor disolución. Por esta razón el perfil del objetivo de calidad del producto, se puede usar para diseñar estrategias de investigación clínica y llevar a cabo la formulación de manera eficiente y enfocada.

Los atributos de calidad a veces se pueden establecer y modificar con base en los primeros principios o de otros análisis multivariados. Los modelos predictivos son muy importantes en la Calidad por Diseño. En el caso del biodesempeño, se están aplicando herramientas estadísticas, mecánicas y analíticas predictivas, que pueden servir de guía para la selección de tamaño de partículas de principios activos, el diseño del método de disolución, y el establecimiento de las especificaciones.

En el diseño de rutas de síntesis de principios activos, las decisiones se toman con respecto a las condiciones fisicoquímicas en las que se producirá una ruta sintética que ofrezca alta pureza a un costo redituable, además de producir el cristal o la forma alotrópica o polimorfo que se desea. Se necesita tomar en cuenta la elección de una formulación de medicamento y de tecnología de proceso para manufacturar, de tal manera que se ofrezca un producto farmacéutico que cumpla con los requisitos de calidad, a un costo razonable y redituable.

Los excipientes elegidos, su concentración, cantidades, calidades, proporciones y sus características pueden influenciar el desempeño del medicamento, (por ejemplo estabilidad, biodisponibilidad). Se debe explicar y justificar claramente por qué se seleccionan los tipos de excipientes, para tener una mayor comprensión del producto y su formulación. Estos aspectos y la facilidad para fabricar un producto se pueden discutir en relación a la función respectiva de cada excipiente. La comprensión de cómo y por qué se diseñó un producto (formulación) es importante para el desempeño del producto (calidad deseada, seguridad y eficacia). Es importante para el desempeño, la comprensión de qué atributos de materiales o materias primas, se relacionan más con la funcionalidad de excipientes. Las especificaciones de los proveedores por sí mismas no informan mucho sobre la funcionalidad de excipientes en una forma de dosificación y por lo tanto puede que estas especificaciones no sean atributos críticos de materias primas. De esta manera, puede ser necesario implementar pruebas adicionales que sean más relevantes para las materias primas iniciales, en cuanto al impacto de excipientes en el desempeño del medicamento. Se debe diseñar la forma sólida del principio activo (polimorfo) para que sea adecuada para los objetivos previstos de la formulación y el proceso. La selección de la sal apropiada, forma sólida (amorfo, polimorfo), tamaño de partícula, morfología, y el grado de agregación, tienen impacto en atributos críticos de calidad tales como la solubilidad, velocidad de disolución, la estabilidad química y física, y también atributos de fabricación (índice de fijación, pegajosidad, flujo, filtrabilidad). Los avances en la ingeniería de cristales permiten un mejor control y comprensión para alcanzar propiedades específicas de las partículas de principio activo. Es importante caracterizar exhaustivamente el principio activo en lo que se

refiere a propiedades físicas, químicas, biológicas, y mecánicas, tales como descripción física (tamaño de partícula, forma y distribución) polimorfismo y solubilidad acuosa en función del pH, estabilidad, propiedades de flujo, higroscopicidad, punto de fusión, pKa, estabilidad química en estado sólido y en solución, estabilidad fotolítica o fotosensible, estabilidad oxidativa, coeficiente de partición, permeabilidad de membrana y/o biodisponibilidad oral. (30)

En cuanto los sistemas de cierre envase o contenedor cierre, para la materia prima, materiales e n proceso y producto final se debe justificar la elección y el diseño. Se debe demostrar que los sistemas de envase protegen los materiales o materias primas y evitan la introducción de contaminación, por ejemplo, durante el transporte y la manipulación. En el perfil del objetivo de calidad del producto se debe incluir lo que se pretende lograr con la funcionalidad del sistema de cierre envase. Al lograr la comprensión amplia del producto se establecen espacios de diseño para las propiedades de los principios activos, excipientes, formulación, proceso de fabricación, además de propiedades de los sistemas de cierre envase. (30)

El perfil del objetivo de calidad del producto, influye, delimita o restringe el diseño de la formulación y del proceso de fabricación, por ejemplo si se trata de un polvo para reconstituir o preparar una solución oral, no se puede pensar en elaborar emulsión.

En términos resumidos, el perfil del objetivo de calidad del producto, establece el uso, incluye características de producto que deben permitir la seguridad y eficacia del medicamento, se refiere a los atributos cuantitativos para lograrlo (cantidad de impurezas, disolución, valoración entre otros). Es un concepto enfocado a los pacientes y el etiquetado o marbete. No debería ser confundido con las especificaciones ya que las últimas incluyen ensayos a realizar. Debe incluir solamente características técnicas o tecnológicas relevantes desde el punto de vista de los pacientes. Por decirlo de alguna manera es la interfaz entre el paciente y el medicamento. Es de utilidad para contemplar y planear en la fase de desarrollo aspectos como, seguridad clínica y eficacia. Relaciona las fases de desarrollo del medicamento con la información contenida en el marbete.

El perfil del objetivo de calidad del producto, se debe establecer tan pronto como un producto se ha identificado como un candidato viable para la comercialización y se debería revisar en las etapas más importantes del desarrollo del producto, con cualquier cambio aprobado por una autoridad apropiada (8).

Ejemplo:

Basado en las características clínicas y farmacocinéticas de unas tabletas de marca, y también en la liberación *in vitro* del principio activo del producto de marca, y las propiedades fisicoquímicas del principio activo de marca, un perfil del objetivo de calidad del producto se desarrolló de la siguiente manera, para guiar el desarrollo de tabletas genéricas que son terapéuticamente equivalentes al medicamento de referencia. La tabla 4 Ejemplo de perfil del objetivo de calidad del producto, resume un ejemplo de perfil para tabletas de liberación modificada.

Tabla 4 Ejemplo de perfil del objetivo de calidad del producto (33)

Elemento del Perfil del Objetivo	Objetivo	Justificación
Forma de dosificación	Tabletas de liberación modificada	El requerimiento de la equivalencia farmacéutica: Misma forma de dosificación.
Vía de administración	Oral	El requerimiento de la equivalencia farmacéutica: misma vía de administración
Magnitud de la dosis	10 mg	El requerimiento de la equivalencia farmacéutica: misma magnitud de la dosis.
Farmacocinética	Estudio en ayunas y estudio alimentados 90 % de intervalo de confianza de los parámetros PK, AUC_{0-2} , AUC_{2-24} , y C_{max} , deberían estar dentro de límites de bioequivalencia.	Requerimiento de bioequivalencia. Concentración inicial en plasma durante las primeras dos horas que proporciona un efecto terapéutico significativo clínicamente, seguido de un mantenimiento de la concentración plasmática que mantiene el efecto terapéutico.
Estabilidad	Cuando menos 24 meses de vida de anaquel a temperatura ambiente.	Equivalente o mejor a la vida de anaquel del medicamento de referencia.
Atributos de calidad del medicamento.	Atributos físicos.	Requerimientos de equivalencia farmacéutica: Reunir el mismo compendio u otros aplicables (calidad estándares (por ejemplo identidad, ensayo, pureza, y calidad)
	Identificación	
	Ensayo	
	Uniformidad de contenido	
	Productos de degradación	
	Residuos de solventes	
	Liberación del principio activo	
	Límites microbianos	
Contenido de agua		

Continuación Tabla 4 Ejemplo del perfil del objetivo de calidad (33)

Elemento del Perfil del Objetivo	Objetivo	Justificación
Sistema de cierre contenedor	Sistema de cierre envase adecuado para lograr el objetivo de vida de anaquel, además para asegurar la integridad de la tableta durante el transporte	Se prueban envases de polietileno de alta densidad con tapas a prueba de niños, basado en un empaquetado similar al del medicamento de referencia. No se requiere de protección adicional especial debido a la estabilidad del principio activo.
Administración/ concordancia con el marbete	Una tableta estriada, se puede dividir en dos tabletas de 5 mg	La información se provee en el marbete del medicamento de referencia.
	La tableta se puede tomar independientemente de los alimentos (efectos de alimentos)	
Métodos alternativos de administración	Ninguno	Ninguno se encuentra en el marbete del medicamento de referencia.

Ejemplo

La tabla 5 Resumen de perfil del objetivo de calidad del producto e identificación de atributos de calidad críticos para producto para liberación controlada típica, contiene otro ejemplo para tabletas de liberación controlada.

Tabla 5 Resumen de del perfil del objetivo de calidad del producto e identificación de atributos de calidad críticos para producto para liberación controlada típica oral (34)

Resumen de perfil del objetivo de calidad del producto e identificación de atributos de calidad críticos para producto para liberación controlada típica oral		
Atributo de calidad	Objetivo	Criticidad
Forma de dosificación	La forma de dosificación podría ser tableta de matriz, cuyo peso máximo sea XX mg	

Continuación Tabla 5 Resumen de perfil del objetivo de calidad del producto e identificación de atributos de calidad críticos para producto para liberación controlada típica oral (34)

Resumen de perfil del objetivo de calidad del producto e identificación de atributos de calidad críticos para producto para liberación controlada típica oral		
Atributo de calidad	Objetivo	Criticidad
Potencia	La que se pretende en el marbete de la forma de dosificación	
Dosis	Una tableta por dosis, una diaria	
Farmacocinética	Por ejemplo liberación controlada por un periodo de 12 a 24 hrs	Relacionado a la disolución
Apariencia	Descripción de la forma de dosificación	Crítico
Identidad	Positivo para el nombre del principio activo	Crítico
Ensayo	95-105%	Crítico
Impurezas	Listado de impurezas específicas con límites apropiados, impurezas no específicas con límite, impurezas totales con límite	Crítico
Agua	Límite actual (por ejemplo no más de 1.0%)	Crítico o no crítico de pendiendo de la sensibilidad del principio activo a la humedad
Uniformidad de contenido	Reúne requisitos de farmacopea	Crítico
Dureza	No más de X SCU (preferido a el recubrimiento) por tableta	Crítico
Friabilidad	Límites actuales (por ejemplo no más de 1%)	

Continuación Tabla 5 Resumen de perfil del objetivo de calidad del producto e identificación de atributos de calidad críticos para producto para liberación controlada típica oral (34)

Resumen de perfil del objetivo de calidad del producto e identificación de atributos de calidad críticos para producto para liberación controlada típica oral		
Atributo de calidad	Objetivo	Criticidad
Disolución	Conforme a la farmacopea (por ejemplo usar un perfil de 5 puntos, no menos de 10% en HCl 0.1 N para tabletas de recubrimiento entérico)	Típicamente crítico
Microbiología	Si se requiere la prueba debe armonizar con los criterios de ICH	Crítica solo si el medicamento permite el crecimiento de microorganismos.

Con QbD es más probable lograr el éxito y la consistencia para alcanzar el perfil del producto objetivo.

2.7 Atributos de Calidad Críticos

Una vez que se ha identificado el perfil del producto objetivo, el siguiente paso es identificar y establecer los atributos de calidad críticos relevantes. En el enfoque de Calidad por Diseño, en cuanto al desarrollo de medicamentos, los solicitantes deben identificar características que son críticas con respecto a la calidad para la calidad en cuanto a lo que el paciente necesita, las debe traducir o trasladar a atributos de calidad críticos que el medicamento debe poseer. Las características de los productos (características materiales de principios activos o excipientes, productos intermedios y el medicamento en su presentación final) que se diferencian por tener un impacto en el perfil del objetivo de calidad del producto se definen como atributos de calidad críticos, de benestar dentro de un límite apropiado, rango o distribución de especificaciones, para asegurar la calidad del producto (28). Se debe identificar y discutir cualquier propiedad fisicoquímica o microbiológica relevante para el desempeño del producto, seguridad y facilidad para fabricar. Ejemplos de estos atributos pueden ser ensayo de identidad, productos de degradación, solventes residuales, liberación del principio activo, contenido de humedad, límites microbianos, color, forma, tamaño, olor, configuración de ranuras en tabletas, fiabilidad, etc. Por ejemplo en líquidos específicamente pueden ser importantes aspectos como pH, osmolaridad, fuerza iónica, capacidad para disolverse en fase oleosa, disolución, dispersión, reconstitución, tamaño de partícula, agregación, polimorfismo, propiedades reológicas, tamaño del glóbulo de emulsiones, actividad biológica o potencia y/o actividad inmunológica. En cuanto a los medicamentos se deben considerar los atributos críticos de materias primas, los cuales son propiedades químicas, físicas, biológicas o microbiológicas que deben cumplir con ciertos límites, índices, rangos o distribuciones predefinidos y por lo tanto se deben controlar directa o indirectamente para asegurar que se tienen o reúne lo deseado o pretendido en cuanto a materias primas, insumos, principios activos, excipientes o calidad de materiales en procesos y con ello garantizar la calidad del producto, por mencionar aspectos

como seguridad, eficacia, estabilidad y desempeño, los cuales no son atributos críticos de calidad sino aspectos de perfil del objetivo de calidad del producto. En muchos de los casos incluye aspectos mecánicos, por ejemplo dureza y tamaño de partícula; los cuales influyen sobre el desempeño del medicamento. Es decir que se deben controlar todos los factores que afectan la calidad y seguridad finales (6).

Para los atributos de calidad críticos y sus límites se implementan experimentos preliminares, métodos analíticos y conocimiento previo. Los límites pueden tener dos tipos de rangos, los que deben tener y los que se pretende que tengan (16).

Se debe ver a la disolución no tanto como un atributo de calidad crítico sino más bien como un aspecto derivado y asociado de ciertos atributos críticos de calidad (concretamente atributos críticos de materiales) tal como el tamaño de partícula y la dureza. Si se diferencia entre aspectos del desempeño y atributos de calidad críticos se acerca más al enfoque de Calidad por Diseño, tal como se mencionó en el ejemplo de la disolución. La uniformidad de contenido es otro ejemplo de desempeño de proceso. (13)

Los atributos críticos de calidad normalmente se relacionan con los principios activos, excipientes, productos intermedios y el medicamento como producto terminado. Por ejemplo los atributos críticos de calidad de una forma de dosificación sólida oral, son parámetros que afectan la pureza del producto, potencia, liberación del principio activo, y la estabilidad, mientras que en parenterales o inyectables son la estabilidad y la claridad o transparencia. Las impurezas son una clase importante de atributos de calidad críticos potencial del principio activo, lo mismo que las sustancias relacionadas.

La calidad que se espera para un medicamento se define por medio de sus atributos críticos de calidad, que están basados en la seguridad del paciente y la eficacia. Es decir, el producto se manufactura para reunir consistentemente los atributos de calidad críticos deseados, y debe reunir las expectativas de seguridad del paciente y eficacia. Se deben elegir y definir apropiadamente los materiales de entrada y se debe diseñar apropiadamente el proceso de manufactura para el medicamento para asegurar que se fabrica un producto reproducible; para asegurar que la calidad se construye dentro del proceso y el producto. Se logra la comprensión de las relaciones entre variables de entradas y parámetros de proceso y la calidad del producto mediante la aplicación de técnicas de evaluación de riesgos. La comprensión, en conjunto con la estrategia de control apropiada, conforman la base para asegurar que el producto reúna consistentemente los atributos de calidad críticos (35).

La identificación de los atributos de calidad críticos se lleva a cabo a través de la evaluación de riesgos. La clave para realizar estas evaluaciones de riesgo son el conocimiento previo del producto, como por ejemplo el acumulado en el laboratorio, la experiencia clínica y no clínica con un atributo de calidad del producto específico. El conocimiento previo puede incluir también información relevante de moléculas similares y datos de referencia de literatura. Esta información tomada junta forma una base lógica para relacionar los atributos de calidad críticos para la seguridad y eficacia del producto. El resultado de la evaluación de riesgos puede ser una lista de atributos de calidad críticos. El perfil del objetivo de calidad del producto es indispensable para definir atributos críticos de calidad (24).

El desarrollo de productos y sus procesos en un marco de Calidad por Diseño debe guiarse por los atributos de calidad críticos del fármaco o del medicamento derivado del perfil del objetivo de calidad del producto añadiendo el conocimiento previo. Estos atributos pueden

variar a medida que se avanza en las fases del desarrollo del producto, y se comprende más del mismo. La mayoría de los atributos de calidad críticos se derivan del perfil del objetivo de calidad del producto y/o el conocimiento previo (6).

Así, los atributos críticos de calidad se utilizan para describir tanto aspectos del desempeño del medicamento como ensayos para características técnicas y desempeño del producto en sus diferentes etapas de fabricación. En cuanto a materias primas y productos intermedios sólidos, son importantes, el tamaño de partícula, la distribución, densidades etc. Cada forma farmacéutica tiene sus atributos de calidad críticos característicos. En cuanto a parenterales es importante la esterilidad.

En cuanto a tabletas por ejemplo hay problemas relacionados al control de calidad de cualquier operación, e igualmente importante es el control de consistencia del producto final en términos de uniformidad de contenido, distribución del tamaño de partícula y dureza o fuerza del gránulo, lo que impacta la calidad final de las tabletas como producto terminado. Muchos lotes de tabletas requieren retrabajos, reprocesos, o incluso ha sido rechazados ya que fallan en reunir los estándares.

La FDA recomienda identificar los atributos de calidad críticos de los materiales de entrada (principios activos y excipientes) o productos intermedios a través de un procedimiento sistemático basado en los experimentos, para evaluar el grado en que los efectos de variación afectan la calidad del producto. En algunos casos estos atributos se pueden medir directamente, como la cantidad de principio activo. En otras se miden indirectamente; como la disolución *in vitro* en cuanto a formas de liberación controlada. La Tabla 6 Ejemplo Identificación de atributos de calidad críticos potenciales con base en el perfil del objetivo de calidad de l producto, contiene un ejemplo de perfil del objetivo de calidad del producto del que se derivan atributos críticos de calidad:

Tabla 6 Ejemplo Identificación de atributos de calidad críticos potenciales con base en el perfil del objetivo de calidad del producto (36)

Perfil del objetivo de calidad del producto para obtener Atributos de Calidad Críticos Potenciales de Producto									
	Perfil del objetivo de calidad del producto	Atributos de calidad críticos de producto							
Requerimientos del producto		Ensayo/ Potencia	Impurezas	Uniformidad de contenido	Estabilidad	Disolución	Peso promedio	Forma sólida del principio activo en grano	Contenido de agua
		Forma de dosificación pediátrica en polvo							

Continuación Tabla 6 Ejemplo de Identificación de atributos de calidad críticos potenciales con base en el perfil de calidad del producto objetivo (36)

Perfil del objetivo de calidad del producto para obtener Atributos de Calidad Críticos Potenciales de Producto									
	Perfil del objetivo de calidad del producto	Atributos de calidad críticos de producto							
		Ensayo/ Potencia	Impurezas	Uniformidad de contenido	Estabilidad	Disolución	Peso promedio	Forma sólida del principio activo en grano	Contenido de agua
Requerimientos del producto	Dosis de 2 mg, 4 mg y 8 mg	*		*	*				
	Dosificación oral una vez al día.					*	*		
	Vida de anaquel no menor de 2 años a 25° C y 60 % de Humedad Relativa				*			*	
	Empaque en blíster y en botella				*			*	
	Mismo desempeño <i>in vivo</i> que el del producto para adultos					*	*		
	Sin efectos de alimentos					*			

Continuación Tabla 6 Ejemplo de Identificación de atributos de calidad críticos potenciales con base en el perfil de calidad del producto objetivo (36)

Perfil del objetivo de calidad del producto para obtener Atributos de Calidad Críticos Potenciales de Producto										
	Perfil del objetivo de calidad del producto	Atributos de calidad críticos de producto								
Requerimientos del producto		Ensayo/ Potencia	Impurezas	Uniformidad de contenido	Estabilidad	Disolución	Peso promedio	Forma sólida del principio activo en grano	Contenido de agua	
		Productos de degradación y/o impurezas debajo de 1 umbral de seguridad o del umbral calificado		*		*			*	*
		Reúne requerimientos farmacopéicos para formas de dosificación sólidas orales.								

La diferencia entre los atributos críticos de materiales y los atributos de calidad críticos es que los atributos críticos de materiales son para materias primas de entrada y los atributos de calidad críticos son para el producto en sus diferentes etapas.

La diferencia entre la experiencia en la clínica y las especificaciones para el producto, depende del nivel de comprensión del impacto que los atributos de calidad críticos bajo consideración pueden tener en la seguridad y eficacia del producto. En calidad por diseño, se necesita una mejor comprensión de las relaciones entre los atributos de calidad críticos y la seguridad y eficacia del producto. Para diseñar y desarrollar un producto genérico robusto que tenga el perfil de calidad del producto que se desea, se deben considerar las

propiedades biofarmacéuticas del principio activo, incluyendo propiedades físicas, químicas y biológicas (24).

Se puede incluir y excluir en una lista de atributos de calidad críticos potenciales como conocimiento del principio activo y de esta manera aumenta la comprensión del proceso.

Uno de los indicadores más críticos del desempeño en manufactura farmacéutica y biotecnológica es la uniformidad de dosis. La especificación establecida en el formulario nacional de Estados Unidos, requiere que diez unidades de dosificación tengan una uniformidad de contenido en la cual la dosis medida para cada una esté entre dentro del 85 % al 115 % del valor del marbete y debe tener una desviación estándar relativa menor a 6% (37).

2.7.1 Biotecnología y atributos

Usualmente, un patógeno causante de enfermedad, o un componente antigénico conocido, se produce e inyecta para generar protección inmunológica. La producción de vacunas es retante por que el producto final es difícil de caracterizar y usualmente los mecanismos de producción no son bien conocidos. Con la implementación de herramientas de desarrollo modernas de proceso, tales como ingeniería metabólica, biología de sistemas y genómicas, el panorama de las vacunas está cambiando y está permitiendo una mejor comprensión de proceso, calidad y suministros (38).

Los medicamentos biotecnológicos conforman un sector en crecimiento del mercado. Los productos con proteínas biofarmacéuticas (biotecnológicas) se producen normalmente junto con varias impurezas biológicas, algunas de las cuales son productos relacionados y tienen propiedades fisicoquímicas muy similares a las del producto por sí mismo (similar al caso de los principios activos que están acompañados de sus estancias relacionadas e impurezas). La diversidad e técnicas experimentales y condiciones operacionales hacen del proceso de desarrollo convencional, una tarea compleja y retante (38).

Los productos biotecnológicos tienden a poseer muchos atributos de calidad críticos. Sus procesos de producción suelen ser complejos, frecuentemente tienen muchos parámetros de proceso críticos que son de hasta 10 o 20 operaciones unitarias que pueden impactar potencialmente la calidad del producto (32).

Los productos biotecnológicos frecuentemente poseen mala estabilidad física y química, con alta posibilidad a cambios en estructuras primaria, secundaria y terciaria de las biomoléculas, dando como resultado actividad biológica reducida. Los procesos que se utilizan en la manufactura biotecnológica usualmente incorporan muchos pasos intermedios de producción, los cuales son retos considerables para una integración exitosa de procesos analíticos y controles (22).

En el enfoque tradicional de producción biotecnológica, los fabricantes identifican el objetivo del producto, definen el proceso y si el producto resultante reúne sus expectativas de calidad entonces encierran el proceso y se mantienen dentro rangos de operación muy cerrados para alcanzar una calidad consistente de producto (17).

En la fase de diseño, se lleva a cabo la experimentación para comprender cuales atributos de calidad son pertinentes para una operación dada y cuales parámetros de proceso y atributos de materia prima tienen el mayor impacto. Este conocimiento se usa después para identificar los atributos de calidad que se deben considerar en el diseño de un esquema de

control basado en PAT, efectivo para el proceso. Las operaciones unitarias biotecnológicas tienen una gran cantidad de factores que impactan el desempeño de las mismas (17).

Para el desarrollo de operaciones unitarias para bioprocesos, es importante el análisis de riesgos para identificar parámetros de proceso que se deben examinar experimentalmente para evaluar su impacto en el desempeño de una operación unitaria. Después se procede por realizar el diseño de experimentos que se basan en estudios experimentales que examinan los principales efectos además de la interacción entre esos parámetros. Después se analizan estadísticamente los datos experimentales y se crean los modelos empíricos para identificar el espacio de diseño para una operación unitaria dada (39).

Un sector importante de la industria biotecnológica son las vacunas. Una vacuna es una preparación antigénica, la cual induce al sistema inmune a producir una inmunidad activa contra un patógeno. Las vacunas existen de muchos tipos diferentes. Pueden contener un microorganismo inactivado, o vivo, virus atenuado, o algún compuesto molecular único del organismo que causa la enfermedad (40).

La fabricación de vacunas sigue un único perfil. Por ejemplo una vacuna de la influenza y su proceso de fabricación se influyen por (16):

- Virus que cambian rápidamente sus propiedades antigénicas.
- Se necesita actualizar las vacunas anualmente.
- Requieren un largo tiempo de liberación.

Hay factores mecánicos y químicos que pueden reducir el rendimiento y dejar un producto de vacuna inactivo irreversiblemente. La elección de equipo y solventes es entonces importante para minimizar la pérdida de producto y para mantener un proceso de manufactura eficiente y optimizado (40).

Los retos en la producción de vacunas a gran escala incluyen lentitud de producción, bajo o limitado rendimiento. Uno de los problemas mayores en la producción de vacunas es la presencia de contaminantes biológicos que se originan de las plataformas de producción *in vivo* (40).

Debido a que los productos biotecnológicos usualmente tienen muchos atributos de calidad que pueden impactar potencialmente la seguridad y eficacia, la identificación de atributos de calidad críticos se cumple mejor usando análisis de riesgos (11):

Los atributos de calidad típicos vistos en biotecnología se evalúan en cuanto a su impacto en actividad biológica, farmacocinética, inmunogenicidad y la toxicidad, es decir seguridad en general.

En la fase de análisis, se identifica una herramienta analítica para analizar el atributo de calidad que se eligió, y si es necesario para el parámetro de proceso elegido y el atributo de materia prima. Posteriormente la fase de control incluye la simulación de datos de análisis dentro de un control apropiado para decidir qué acción se toma en caso de que el desempeño del proceso no sea el óptimo (17).

El siguiente ejemplo incluye la identificación de atributos de calidad críticos. La primera tabla es una herramienta de evaluación de riesgos para la estimación de riesgos para la estimación de la criticidad de atributos de calidad para un producto biotecnológico. La

indicaciones clínicas y la población de pacientes objetivo se deben considerar cuando se usa tal herramientas. La tabla 7 identificación de atributos críticos de calidad para productos biotecnológicos, es un ejemplo de evaluación criticidad de riesgo para algunos de los atributos de calidad para un producto biotecnológico de anticuerpos monoclonales (11).

Tabla 7 Identificación de atributos críticos de calidad para productos biotecnológicos (11)

Rango de criticidad	Seguridad	Eficacia
1	Datos clínicos específicos de un producto de mostrando impacto mínimo en la seguridad.	Datos clínicos de un producto específico demostrando eficacia equivalente.
3	Datos no clínicos específicos demostrando impacto mínimo e la seguridad. Datos clínicos y/o no clínicos en otra plataforma de producto demostrando mínimo impacto en la seguridad.	Datos no clínicos de un producto específico demostrando eficacia equivalente. Datos clínicos y /o no clínicos en otra plataforma de producto demostrando eficacia equivalente.
5	Falta de datos clínicos y/o no clínicos del producto. Datos de otras moléculas, plataforma o literatura que indica impacto mínimo en la seguridad.	Falta de datos (clínicos y /o no clínicos) específicos del producto. Datos de otras moléculas plataforma o literatura indica eficacia equivalente.
7	Datos específicos del producto indicando impacto en la seguridad. Falta de datos específicos del producto. Datos de otras moléculas, plataforma o literatura que indica impacto moderado a alto en la seguridad.	Datos específicos del producto indicando impacto moderado en la eficacia. Falta de datos específicos de producto. Datos de otras moléculas plataforma o literatura que indica impacto moderado a alto en la eficacia.
10	Datos clínicos e específicos del producto indicando impacto en la seguridad.	Datos clínicos específicos del producto indicando impacto en la eficacia.

Tabla 7 Anexo Criticidad de los atributos

Criticidad	Atributos de Calidad
10	Agregados
	Especies oxidadas
	Especies desamidadas
1	Terminal c-lisina

2.8 Diseño y desarrollo del producto

Las actividades de calidad deben tratar de detectar problemas de calidad lo suficientemente temprano para permitir acciones sin comprometer el costo, la planificación o la calidad. El énfasis se debe hacer en la precaución más que en la corrección de problemas de calidad. Durante el proceso de desarrollo del medicamento, son críticos para la calidad del producto aspectos como principios activos, excipientes, sistema contenedor cierre, dispositivo de dosificación si lo hay, proceso de manufactura, atributos de estabilidad y pruebas de control de calidad (6).

Después de que se han identificado los atributos de calidad críticos para un producto, el siguiente paso es definir el diseño del producto (24). Para diseñar un medicamento es fundamental tener ciertas bases de datos. Por ejemplo del principio activo se necesitan conocer propiedades fisicoquímicas y biológicas como (41):

- Descripción física.
- Solubilidad, (en función del pH).
- pKa.
- Contenido de agua.
- Tamaño, forma y distribución de partícula.
- Propiedades de los cristales o polimorfismo.
- Impurezas.
- Estabilidad, en estado sólido y solución, además de fotolítica y oxidativa.
- Permeabilidad y actividad biológica (biodisponibilidad).
- Coeficiente de partición.

Estos, como se ha mencionado son los atributos críticos del principio activo. Además se debe comprender qué propiedades y en las propiedades tecnológicas del medicamento y en el proceso de manufactura. Otro punto importante es la compatibilidad de los principios activos entre sí, si hay más de uno y con los excipientes, además de compatibilidad entre excipientes. En cuanto a la información sobre las sustancias usadas, existen numerosas fuentes de información, tales como la USP u otras farmacopeas y la FDA, por mencionar algunas (5).

De acuerdo a los principios de Calidad por Diseño se debe tener un entendimiento mecanicista de las mayores vías de degradación del principio activo en la formulación. Los estudios de degradación forzada que se llevan a cabo durante las actividades de validación del método para las sustancias relacionadas son útiles para determinar con precisión las vías de degradación. Se deben tomar medidas adecuadas para limitar o disminuir esta degradación con el control apropiado de excipientes, diseño de formulación y elección del sistema contenedor cierre (12).

Para una mayor comprensión, se deben identificar las relaciones que hay entre las propiedades fisicoquímicas o biológicas de principios activos y las características técnicas o atributos de los productos en sus diferentes etapas de fabricación. Por ejemplo el pKa y la solubilidad, estructura química y estabilidad, etc. El diseño del producto, su entendimiento y su control son igualmente importantes. Una comprensión del producto puede prever fallos en la estabilidad.

Los elementos clave del diseño del producto y su comprensión incluyen:

- Caracterización física, química y biológica del principio activo.
- Identificación y selección del tipo de excipientes y su grado, y conocimiento de la variabilidad intrínseca del excipiente.
- Interacción de principios activos y excipientes.
- Optimización de formulación e identificación de atributos críticos de materias primas tanto de excipientes como de principios activos.

Los pasos para lograr una comprensión del producto pueden incluir:

- Identificar todos los posibles atributos de materias primas de entrada que podrían impactar en el desempeño del producto.
- Usar la evaluación de riesgos y el conocimiento científico para identificar riesgos altamente factibles para los atributos.
- Establecer niveles o rangos de esos riesgos altamente factibles para los atributos de materiales.
- Analizar los datos de experimentos y cuando sea posible aplicar primeros modelos de principios para determinar si un atributo es crítico.
- Desarrollar una estrategia de control. Definir rangos aceptables para atributos críticos de materias primas. Para atributos no críticos de materiales, el rango aceptable es el rango que se ha investigado e otras fuentes de información como farmacopeas. Se puede denominar a esos rangos aceptables definidos como espacio de diseño de formulación.

El polimorfismo puede impactar en la solubilidad, la disolución, la estabilidad y facilidad para fabricar. Se deben evaluar las propiedades biofarmacéuticas para cada polimorfo, para los que se contemplan en el desarrollo y todas las formas que se pueden crear a partir de otros durante el proceso (por ejemplo, hidratos, anhidratos) o *in vivo* (por ejemplo, sales menos solubles, formas polimórficas, hidratos). La investigación de estas propiedades se denomina preformulación en la ciencia farmacéutica. Este es el medio en el que se determina el mejor polimorfo y sus atributos críticos, lo que posteriormente servirá para lograr una mayor comprensión del producto y sus atributos críticos, en especial lo referente a estabilidad durante el proceso y biodisponibilidad *in vivo*.

Todas las fases de desarrollo de los medicamentos deben estar interrelacionadas. El objetivo de los estudios de preformulación es determinar la sal apropiada y forma polimórfica del principio activo, evaluar y comprender sus propiedades críticas, y generar un conocimiento profundo de la estabilidad de la materia prima bajo una variedad de materiales y en condiciones *in vivo*, que conduce a un sistema de liberación óptimo de principio activo. Los estudios farmacéuticos de preformulación deben llevarse a cabo de forma rutinaria para establecer apropiadamente los componentes de la forma de dosificación, el proceso con el principio activo y los criterios del desempeño.

Las especificaciones de materia prima, especialmente de principios activos, deben estar enfocadas a que los rangos establecidos en estas especificaciones contribuyan a dar como resultado un producto terminado acorde al perfil del objetivo de calidad del producto.

Para excipientes, además de contemplar y demostrar la función que cada uno tenga en la formulación y la compatibilidad entre ellos, se debe analizar cómo influyen en las características técnicas del producto final, en especial la estabilidad. Se deben analizar todas las sustancias usadas en el proceso aun cuando no estén presentes en el producto terminado.

Los excipientes incluyen todas las sustancias usadas en la fabricación del medicamento, aparezcan estos o no en el producto final (por ejemplo aditivos de fabricación). Se debe demostrar la habilidad de excipientes (por ejemplo antioxidantes, promotores de la penetración, desintegrantes, agentes de liberación controlada) para proveer su funcionalidad esperada y su desempeño a través de la vida de anaquel deseada del medicamento. Se puede usar la información del desempeño de excipientes si es apropiada para justificar la elección de especificaciones del medicamento. (42)

En cuanto a los excipientes también se debe evaluar y estudiar la compatibilidad entre estos si es relevante (por ejemplo combinación de conservadores en un sistema de dos preservativos). Los excipientes pueden ayudar en el procesamiento de una forma de dosificación durante su manufactura, pueden proteger, apoyar o mejorar la estabilidad, biodisponibilidad o la aceptación del paciente, ayudar en la identificación del producto, mejorar cualquier otro atributo sobre todo de seguridad, efectividad, o liberación del principio activo. Se escogen de tal manera que influyan de manera favorable al desempeño del medicamento y su proceso o características tecnológicas, es decir que favorezca la fabricación. Además que favorezca la vida de estante o la estabilidad del medicamento. Si bien se sabe que una de las mayores fuentes de variabilidad pueden ser los excipientes, no se puede prescindir de ellos en la formulación. Su caracterización y la comprensión de sus propiedades dependen de la función y utilidad que tengan. Se sabe que la superficie del área, influencia las propiedades de lubricación del estearato de magnesio, lo que puede impactar las propiedades del producto como por ejemplo la dureza, o la friabilidad.

Algunas propiedades físicas, químicas o mecánicas importantes que afectan el desempeño y función de los excipientes pueden ser (42):

- Forma de partícula
- Morfología de partícula
- Tamaño de partícula
- Distribución del tamaño
- Área de superficie
- Higroscopicidad

- Solubilidad
- Cristalinidad
- Amorfo
- Contenido
- Densidad verdadera
- Densidad aparente
- Identidad
- pKa
- Propiedades térmicas
- Formas polimórficas
- Densidad consolidada
- Contenido de humedad
- Porosidad
- Flujo del polvo
- Compatibilidad
- Pureza
- Incompatibilidad
- Impurezas
- Peso molecular
- Distribución de peso molecular
- Grado de sustitución (hidroxilos por glucosa en la metil celulosa)
- Viscosidad
- Hinchamiento
- Compresibilidad

Los aspectos a considerar inicialmente en cuanto a excipientes son (42):

- Categoría funcional del excipiente: El propósito general o utilidad de un excipiente (función) en una formulación (por ejemplo llenador o diluyente, lubricante, deslizador o aumentador del flujo, aglutinante, desintegrante, coadyuvante de la compresión, colorante, edulcorante, conservador, agente suspensor o dispersante, modificador del pH, agentes tonificantes, formadores de película o recubrimiento, saborizante, tintas de impresión, etc.)
- Funcionalidad del excipiente: A veces se usa para describir la categoría funcional de excipientes y otras para describir atributos cualitativos relacionados con el desempeño.
- Desempeño del excipiente: Se determina por las propiedades físicas, químicas o mecánicas que influyen en la capacidad de un excipiente para desempeñar su función deseada en una formulación.
- Métodos de prueba de desempeño de excipientes: Métodos de prueba cualitativas físicas, químicas o mecánicas que evalúan las propiedades de un excipiente que influyen en la capacidad del mismo para desempeñar su función deseada en una formulación.

Muchas de las pruebas que se realizan a excipientes no se relacionan con su función en la formulación. Entonces la selección de excipientes es de gran importancia, ya que estos deben hacer que el desempeño del medicamento sea el que se quiere, o puede causar que falle tanto el proceso como el aspecto terapéutico, sobre todo debido a fallos en la liberación y

estabilidad. Uno de los mayores problemas de excipientes es que no se sabe lo suficiente de ellos. Por ejemplo, poco se sabe por qué algún excipiente se desempeña de alguna manera. Sin estudios de optimización de excipientes, una formulación está más propensa a ser de alto riesgo porque no se sabe si algún cambio en la formulación o en las propiedades de materias primas puede impactar significativamente la calidad y desempeño del medicamento. (43)

Los atributos críticos de calidad que se requieren para un desempeño funcional y apropiado, pueden diferir cuando el excipiente se usa en determinadas funciones o aplicaciones. Es por todo esto que el desarrollo, manufactura, y desempeño de medicamentos depende en gran medida de las propiedades físicas y químicas de excipientes.

En el caso de las formas de dosificación sólidas, las especificaciones para el ensayo o contenido y la disolución, frecuentemente representan las características más importantes que los medicamentos deben tener para asegurar su efectividad. Bajo los lineamientos de Calidad por Diseño las pruebas de disolución se deben desarrollar para demostrar un desempeño *in vivo*.

Las especificaciones para valorar impurezas, son otra característica importante que los medicamentos deben tener para asegurar su seguridad. Bajo los aspectos de la Calidad por Diseño, los criterios de aceptación de una impureza se deben establecer con base en su nivel de seguridad biológica cuantificable en el lugar de estar basado en datos de lotes. El nivel de seguridad biológica usualmente se determina por estudios de seguridad y/o clínicos, aunque también se puede determinar por estudios de toxicidad. Entonces los criterios de aceptación para impurezas son aquellos que se encuentran en estudios clínicos de listas de materias primas de medicamentos de referencia para medicamentos genéricos.

Es aconsejable revisar la evolución del diseño de la formulación desde el esbozo inicial hasta el diseño final. Si hubo influencia para cambiar o confirmar la formulación o los rangos de los excipientes, debe estar disponible la información sobre pruebas piloto de bioequivalencia, estudios *in vitro* de disolución, y las decisiones se deben justificar. Se deben establecer las relaciones *in vitro* - *in vivo*, con los resultados de estos estudios como justificación. Debido a que no es redituable ni posible probar todos los prototipos *in vivo*, se hacen de gran importancia las pruebas *in vitro*; en especial en lo referente a disolución. Cabe mencionar que la biodisponibilidad refleja el número de estudios a realizar y posteriormente es de importancia para la comprensión del producto.

Debido a que hay muchos atributos para principios activos y excipientes, no es posible investigar y estudiar todos los atributos materiales. Se deben priorizar aquellos atributos de materias primas que garanticen una mayor comprensión.

Para solucionar problemas de estabilidad, es recomendable incluir en la formulación un exceso de principio activo, para compensar la degradación. Para ello se debe evaluar la seguridad y eficacia del medicamento, y el exceso debe estar indicado en el marbete.

La evaluación biofarmacéutica genera la información necesaria para seleccionar una forma de dosificación sólida, para evaluar la capacidad de desarrollo de un medicamento candidato, y para determinar su clasificación de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). (Es un sistema científico que clasifica a los principios activos basándose en su solubilidad acuosa, dosis y permeabilidad intestinal.) (14)

El sistema de clasificación biofarmacéutica clasifica el riesgo de bioequivalencia basado en la solubilidad *in vitro* y la permeabilidad *in vivo* del fármaco. Como tal es aplicable solo a las formas de dosificación sólidas orales de liberación inmediata. Este tipo de medicamentos es la clase más numerosa de formas de dosificación (26).

En el sistema (SCB) se clasifica a los fármacos en cuatro categorías principales; alta solubilidad / alta permeabilidad (clase I), baja solubilidad / alta permeabilidad (clase II), de alta solubilidad / baja permeabilidad (clase III) y baja solubilidad / baja permeabilidad (clase IV). Un principio activo se considera altamente soluble cuando la dosis más alta es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en el rango de pH de 1 a 7.5. Se considera que un fármaco es altamente permeable cuando se determina que el grado de absorción en humanos es del 90 % o más de una dosis administrada que se basa en una determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa, si no se tiene evidencia que sugiera que es inestable en el tracto gastrointestinal (TGI) (21). La velocidad de disolución de fármacos es directamente proporcional al coeficiente de difusión, a la solubilidad y al área de superficie de partícula que está expuesta al medio de disolución. El aumento de área de la superficie de las partículas que resulta de la reducción de tamaño de las partículas (por ejemplo molienda) puede aumentar la disponibilidad de fármacos sistémicos en tratamientos que presentan una absorción limitada por una baja velocidad de disolución. La molienda de partículas de principio activo hasta tamaño submicrométrico puede mejorar la absorción del fármaco, sin embargo las partículas molidas tienden a aglomerarse para reducir la energía libre. La necesidad del uso de tensoactivos y agentes antiaglomerantes se debe investigar en estas formulaciones. La disolución y biodegradabilidad limitada se puede predecir con perfiles de solubilidad y en función de pH, para fármacos ionizables cuya solubilidad se ve afectada por el pH y contraiones. Las pruebas de disolución *in vitro* son una herramienta muy útil para comprender el efecto de variables en el producto y en el proceso. La disolución de una forma de dosificación puede cambiar durante su vida útil. Se sabe que el tiempo de lubricación y la velocidad de la mezcladora impactan en el comportamiento de la disolución en la estabilidad. Este sistema de clasificación es de utilidad para saber qué tan fácilmente se puede desarrollar un medicamento debido a las propiedades de disolución y permeabilidad. Es útil en especial para seleccionar vías de administración, y formas de dosificación, en especial para aquellos principios activos cuya solubilidad, permeabilidad y estabilidad son bajas (14).

En general, los principios activos clase I presentan menos desafíos de desarrollo. Los de clase III se puede formular fácilmente. La mala absorción de fármacos clase II se puede superar con diversas tecnologías de formulación. La liberación de principios activos clase IV es muy difícil. Los compuestos de clase V no pertenecen al sistema de clasificación biofarmacéutica como tal, son una nueva clase establecida para fines de capacidad de desarrollo. Los compuestos en esta clase tal vez tengan solubilidad y permeabilidad aceptable, pero pueden tener retos significativos de absorción ya que consta de fármacos que experimentan degradación y eliminación significativas presistémica en el tracto gastro intestinal. La opción de recubrimiento entérico tiene éxito razonable en la protección de fármaco contra la degradación en el estómago, que puede resultar en una variabilidad significativa de los perfiles de concentración plasmática. La Tabla 8 Impacto del sistema de clasificación biofarmacéutica, resume las principales características de las categorías del sistema.

Tabla 8 Impacto del sistema de clasificación biofarmacéutica (14)

IMPACTO DEL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA	
Clasificación	Impactos
<ul style="list-style-type: none"> • Clase I, Alta Solubilidad, Alta Permeabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin retos mayores para formas de dosificación de liberación inmediata. • Para formas de dosificación de liberación controlada tal vez sea necesario limitar un perfil de absorción rápido.
<ul style="list-style-type: none"> • Clase II, Baja Solubilidad, Alta Permeabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Formulaciones diseñadas para superar problemas de velocidad de disolución. • Reducción del tamaño de partícula. • Formación de sales. • Inhibidores de precipitación. • Formas metaestables. • Dispersión sólida • Complejación. • Tecnología de lípidos.
<ul style="list-style-type: none"> • Clase III, Alta Solubilidad, Baja Permeabilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfoques para mejorar la permeabilidad • Profármacos. • Potenciadores de la permeabilidad. • Asociación iónica (ión pairing) • Bioadhesivos.
<ul style="list-style-type: none"> • Clasificación IV, Baja Solubilidad, Baja Permeabilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las formulaciones deben usar una combinación de enfoques identificados en la Clase II y en la Clase III para superar los problemas de disolución y permeabilidad. • Las estrategias para la administración oral usualmente no son viables. Se deben usar métodos alternativos de liberación, tales como la administración intravenosa que puede ser la más efectiva.

IMPACTO DEL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA	
Clasificación	Impactos
<ul style="list-style-type: none"> Clase V, Solubilidad variable y permeabilidad variable. Compuestos metabólica o químicamente inestables. 	<ul style="list-style-type: none"> Enfoques para estabilizar o evitar la inestabilidad: Profármacos. Recubrimiento entérico (protección en el estómago) Vehículos lipídicos (micelas o emulsiones/microemulsiones) Inhibidores de enzimas. Liberación linfática (para evitar el efecto de primer paso) Profármacos lipídicos Inhibidores de la bomba de eflujo P-gp

Debido a su papel en la disolución, la solubilidad es uno de los factores más importantes que influyen en la biodisponibilidad. Como se observa en la tabla 8, las características de solubilidad y permeabilidad determinan la clase de un medicamento según lo dispuesto en el SCB (14)

No a todos los medicamentos administrados oralmente se les ha asignado al sistema de clasificación biofarmacéutica y algunas asignaciones y sistemas de clasificación al sistema de clasificación biofarmacéutica se proponen basándose en mediciones de capacidad para disolverse en fase oleosa *in vitro*. Estos productos necesitan datos de permeabilidad *in vivo* para asignarse a una clase del sistema de clasificación biofarmacéutica para propósitos regulatorios (26).

Las propiedades mecánicas de principios activos pueden tener un alto impacto en el desarrollo y la facilidad para fabricar. La información de las propiedades mecánicas o reológicas pueden impactar o servir en el desarrollo de formas de dosificación sólidas y su procesamiento. Por ejemplo puede servir para elegir entre la compresión directa o el granulado. También para seleccionar racionalmente excipientes que compensen o complementen propiedades de los principios activos. Puede servir además para evaluar atributos de materiales críticos y encontrar causas de fallos a gran escala. Las materias primas farmacéuticas pueden ser elásticas, plásticas, viscoelásticas, duras, blandas, resistentes o quebradizas. Se espera que la información de las propiedades mecánicas o reológicas de principios activos y excipientes tenga un papel más significativo en el diseño y desarrollo de medicamentos en un futuro.

Uno de los mayores retos para las formulaciones son las compatibilidades con los excipientes. A pesar de que los excipientes pueden alterar la estabilidad y biodisponibilidad de los principios activos, no existe un principio general bien establecido para la selección de excipientes adecuados. Muchos se seleccionan sin un estudio sistemático. Los estudios sistemáticos de compatibilidad entre principios activos y excipientes tienen beneficios como minimizar problemas de estabilidad inesperados, mejorar la comprensión de las interacciones de excipientes con principios activos, para encontrar de manera anticipada causas de problemas

que puedan darse. La información de compatibilidad entre principios activos y excipientes se genera tanto con la investigación teórica como con los experimentos. Investigar cinéticas de degradación es de gran utilidad.

Un método para investigar cinéticas de degradación, es el análisis térmico en el cual se miden propiedades de una sustancia como punto de fusión e n función de la temperatura, mientras la sustancia se somete a un programa de temperatura controlada. Otro método usa la presión isotérmica, que normalmente incluye el almacenamiento de la mezcla de principio activo o comprimidos con o sin humedad a temperaturas elevadas, y determinar el contenido de principio activo o degradación de este en función del tiempo. Los dos métodos mencionados pueden servir para determinar compatibilidades con excipientes.

Para elegir el sistema contenedor cierre se debe contemplar el uso que los pacientes le dan, interacciones entre el producto y el envase, el almacenamiento, el transporte, se debe demostrar la integridad del sistema. Son importantes también la luz, la humedad, o las mismas compatibilidades entre materiales que componen el sistema contenedor cierre, compatibilidad con formas de dosificación como jeringas, goteros, vasos, etc. También para estas formas de dosificación se evalúa precisión y exactitud de la dosis.

Para límites microbianos se deben analizar el uso de conservadores bacteriostáticos y bactericidas, justificando su concentración mínima posible, seguridad, eficacia, e influencia sobre la estabilidad del producto. Respecto a antibióticos se debe demostrar la eficacia. En cuanto a medicamentos que pretendan ser estériles, se debe hacer énfasis en el sistema contenedor cierre. Todos estos aspectos se deben evaluar en condiciones que simulen el uso que los pacientes le dan al producto.

El desempeño de especificaciones clínicamente relevantes en un principio requiere comprensión a fondo del mecanismo *in vivo* de la liberación/absorción o de la elucidación de las correlaciones *in vivo/in vitro*. Estas correlaciones entre las medidas de disolución *in vitro* y los datos de la farmacocinética *in vitro* pueden ser usados para trazar un mapa, un espacio conectando a tributos críticos de calidad y parámetros críticos de proceso con el desempeño biofarmacéutico (28).

2.9 Desarrollo y diseño de las características de los procesos

El concepto de proceso puede tomar varias formas, una es una serie sistemática de acciones dirigidas a la consecución de un objetivo. Los procesos cuyos fines son producir bienes en fábricas, se denominan usualmente procesos de fabricación. Para desarrollar las características del proceso, es necesario haber definido a los clientes, sus necesidades y las especificaciones del producto. En esta etapa se gestionan los medios para alcanzar las características de los productos y en consecuencia, la satisfacción de las necesidades de los clientes.

El diseño y desarrollo del proceso y el producto no se pueden separar, y a que la formulación no puede convertirse en producto sin un proceso. El diseño del proceso es la fase inicial del proceso de desarrollo en donde un esbozo de un proceso de manufactura comercial se identifica incluyendo la escala que se pretende de manufactura. Esto debe incluir todos los factores que se necesitan considerar para el diseño del proceso, incluyendo instalaciones, equipos, y transferencia de materiales y variables de manufactura (24).

Un proceso se debe desarrollar para ser capaz de alcanzar los objetivos de calidad del producto, los cuales ya se deben haber establecido previamente. Se debe investigar que tan factible es realizar tal proceso antes de finalizar el desarrollo. Los diseñadores del proceso tienen que saber, cuales son las condiciones operativas. Al iniciar el desarrollo es importante tener en cuenta el tamaño que se pretende de la escala. Debe ser sistemático y ser autorizado por el personal indicado. Los diseñadores de los procesos deben tener la debida formación. Diseñar un proceso se puede ver como: la actividad de establecer y fijar las herramientas y medios específicos o determinados, necesarios, (además de la información que tienen que usar los operadores) para lograr los objetivos preestablecidos de calidad en el producto. La Figura 8 Diagrama de entrada y salida para las características de los procesos, esquematiza a grandes rasgos el desarrollo de procesos.

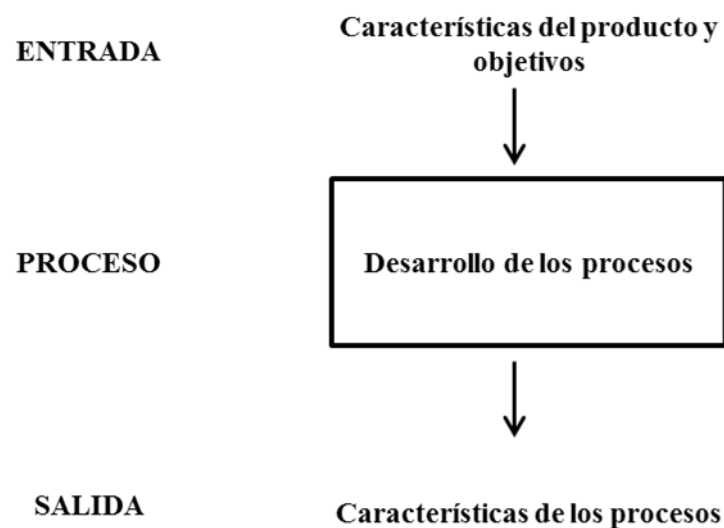


Figura 8 Diagrama de entrada y salida para las características de los procesos (1)

Por medio de estudios los rangos de los parámetros se investigan y analizan, así como su impacto en los atributos críticos de calidad del producto. Todo enfocado a obtener un producto con las especificaciones planificadas. Es decir de esta manera se pueden establecer las especificaciones del medicamento para tener un diseño definitivo, e identificar los pasos del proceso de fabricación que son críticos y que necesitarán control y seguimiento. Así mismo estas pruebas o estudios tienen la utilidad de identificar o descartar pasos que no son críticos en el proceso en cuestión y tienen mayor rango de libertad.

Puntualmente, los pasos recurrentes al desarrollar o diseñar un proceso suelen ser:

- Tener definidos los objetivos de calidad del producto.
- Examinar el diseño del producto.
- Elección del proceso.
- Diseño del proceso. Es decir sus atributos o cualidades que reunidos y combinados dan como resultado, la posibilidad de obtener un producto con las características necesarias.
- Suministro de instalaciones, maquinaria y equipos necesarios.
- Saber y comprender las condiciones de operación.
- Suministro de métodos, procedimientos y precauciones.

- Suministro de instrucciones e información sobre la operación, control y mantenimiento del equipo.

Con todo, se deben entender las capacidades de procesos alternativos.

Como se ha mencionado, usualmente se planifica bajo presión de cumplir con calendarios y presupuestos. Pero esto es contraproducente, porque se presentan crisis de la calidad posteriores, genera presiones mayores posteriormente, mantenimiento excesivo, etc. Por esto, la optimización interna tiene que ser en equipo.

Los procesos se pueden ver como macro procesos. De ahí se dan subdivisiones o desgloses en partes importantes, y se siguen haciendo más subdivisiones limitadas que son microprocesos. Y con la planificación que se hace muy detallada, se tienen características muy concretas. Se tienen que observar estas subdivisiones ya que con ellas se facilita la planeación concurrente. De esta manera se asigna a cada subsistema un equipo diferente. Se deben establecer interfaces entre las diferentes áreas, es decir, relaciones entre ellas. La integración de procesos de fabricación se facilita mediante redes informáticas. Al establecer enlaces entre las áreas, se reducen tiempos en los subprocesos. La Figura 9. Árbol de Montaje, es un diagrama de flujo de como los procesos se unen en uno solo.

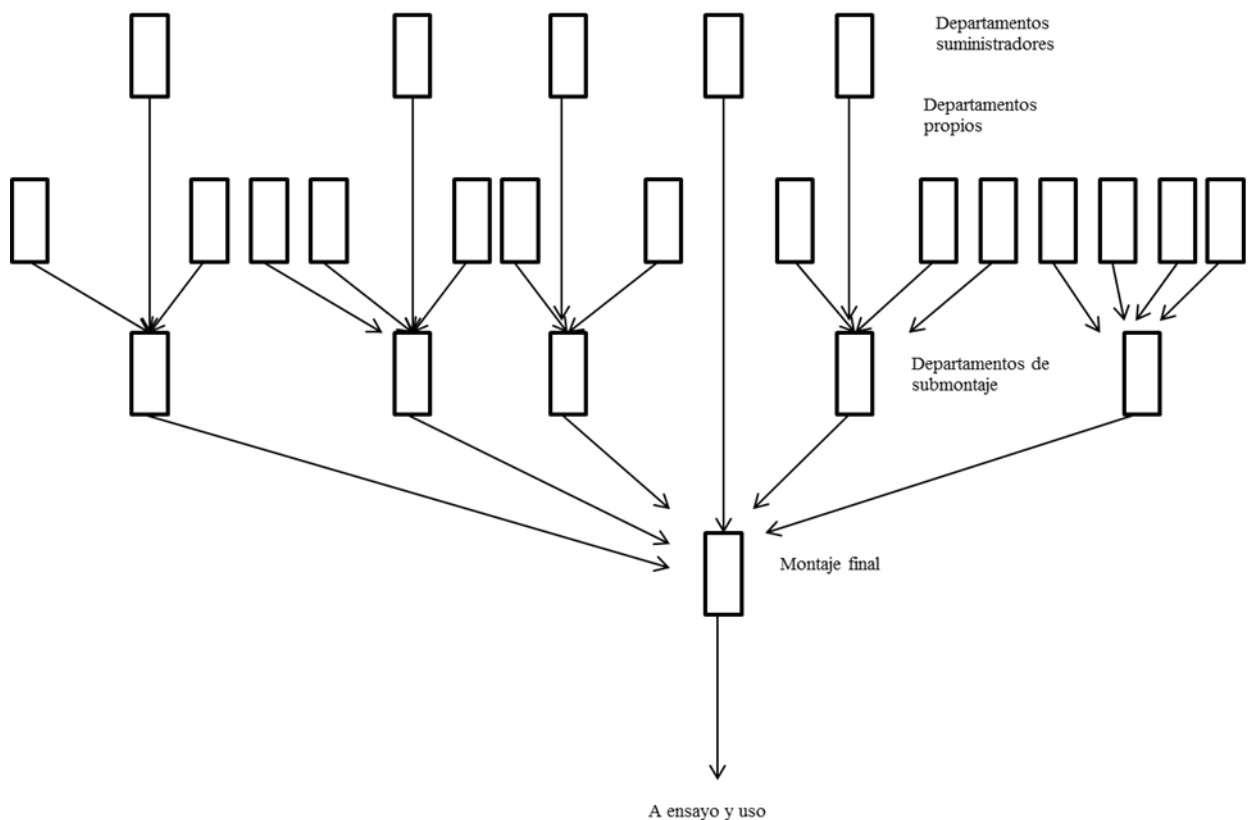


Figura 9 Árbol de Montaje (1)

En general, los procesos son una unión de:

- Arrastre de diseños de los procesos anteriores.
- Arrastre de estos diseños pero mejorados en sus eficiencias, todo encaminado a las nuevas necesidades.

Arrastrar un diseño, puede tener ventajas como minimizar el costo del diseño o predecir su comportamiento. Esta es la razón de que el arrastrar diseños pasados sea lo más recurrente. Sin embargo esto puede traer como consecuencia inconvenientes no solucionados (1).

Es necesario ver al proceso de manufactura o fabricación de un medicamento en su totalidad, desde la selección de personal, instalaciones, la compra de materias primas e insumos, la producción, variables de fabricación, hasta el diseño de envases y empaques, etc. Dependiendo del producto que se está desarrollando, el tipo de proceso, y el conocimiento del proceso, puede ser necesario llevar a cabo estudios preliminares para saber qué tan factible es lograr el objetivo, antes de completar el diseño y desarrollo del proceso. Esto, debido a que al diseñar procesos se tienen que hacer concordar procesos diferentes a diferentes niveles jerárquicos, como los que ya se han mencionado, que al final todos impactan en la calidad del producto terminado.

Es útil al desarrollar un producto contemplar al inicio fases que suelen ir después, tales como la fiabilidad, facilidad para fabricar, etc. (1).

La selección del tipo de proceso depende del diseño del producto y las propiedades de los materiales.

Se debe trabajar en equipo con los proveedores y hacer planeación conjunta para reducir tiempos y costos. Es necesario tener en general una buena relación con los proveedores.

Al diseñar el proceso, se sabe el uso apropiado o previsto que se le debe dar al mismo. Lo que se ignora, es el uso verdadero que se le da a este proceso, es decir los malos usos. Es posible prevenir o anteponerse, o por lo menos averiguar y conocer el entorno de estos malos usos de la siguiente manera:

- Adquiriendo experiencia personal de primera mano sobre el uso real.
- Observar a los usuarios u operadores al usar el proceso.
- Entrevistándose con los usuarios u operadores.

Normalmente los diseñadores toman en cuenta elementos como la vibración, polvo, temperatura, etc. Otros elementos o factores también deben ser previstos como el estrés tanto al interior de la empresa como al exterior. Se tienen que plantear también riesgos a la salud de los operadores. Son “procesos críticos” los que implican riesgos a la salud, la vida o el medio ambiente, incluso los que presentan la posibilidad de perder grandes cantidades de recursos. Por ejemplo el manufacturar medicamentos estériles. Para el diseño de estos procesos y su planificación se necesita incluir amplios márgenes de seguridad, y diseñarlos de tal manera que el personal pueda enfrentar la crisis. Se puede implementar lo siguiente:

- Capacitación y calificación del personal.
- Mantenimiento riguroso y estructurado.
- Auditorías
- Investigación de incidentes críticos.
- Planificación del sistema de control operativo de la calidad. Que a diferencia de procesos menos críticos se responsabiliza solo a los operadores.

Es decir; la posibilidad de que los operadores cometan errores debe ser mínima. En este tipo de procesos, la cantidad de errores humanos puede ser tan grande que es necesario

reducirlos y controlarlos. Los errores pueden tener diversos orígenes, como falta de atención, mala memoria, mala condición física, o incluso deliberadamente mentir para evitar represalias o por hostilidad. Se deben analizar los errores humanos y aplicar el principio de Pareto. Es decir errores poco cometidos pero vitales. Estos errores son útiles para realizar el diseño del proceso. El resultado del trabajo por sí mismo es una fuente importante de información. Es conveniente diseñar el proceso de tal manera que los operarios tengan que poner siempre atención para evitar errores (1).

En general los errores humanos se pueden clasificar por su origen en:

- Memoria.
- Percepción.
- Movimiento.

A medida que se completa el diseño del proceso, surgen características particulares del proceso, con las cuales se deben poder alcanzar los objetivos de calidad establecidos para el producto. Muchos de estos objetivos del proceso, tienen una fuerte relación con los objetivos del producto, por ejemplo, la fuerza con la que comprime la tableteadora y la dureza de las tabletas. Por esta razón el mantenimiento, las auditorías y ensayos son de suma importancia. Las condiciones de operación deben ser mantenidas en las ideales, y a que si no se logra esto, el producto adecuado podría no obtenerse.

Algunos otros microprocesos u objetivos dentro del proceso no tienen una relación directa con la calidad del producto. Por ejemplo, los asuntos regulatorios, seguridad industrial, equilibrio ambiental, etc. Sin embargo se deben cumplir ya que crean ciertos efectos; en especial reflejan la reputación de la empresa.

Se deben identificar y establecer las relaciones entre las variables de un proceso y los resultados en el producto. Tanto los diseñadores del proceso como el personal que produce el producto tienen que conocer estas relaciones. Los métodos recurrentes e útiles son el de superficie de respuesta y el de operaciones evolutivas. De esta manera se obtiene lo óptimo. El proceso debe tener capacidad de medición. Es decir, precisión, exactitud, etc. Para ello conviene usar los instrumentos más apropiados (calibrados y calificados).

El principal objetivo de la validación en proceso es diseñarlo de tal manera que de cómo resultado un producto que reúna los criterios de calidad definidos desde el inicio (39).

Por ejemplo la fabricación de tabletas incluye normalmente una de dos opciones: compresión directa o granulación. La compresión directa es la más fácil de controlar, y la menos costosa. En esta se utilizan dos operaciones unitarias primarias, mezcla y compresión, para producir el comprimido a granel. La compresión directa se utiliza cuando los ingredientes o materias primas se pueden mezclar, colocarlos en una tableteadora, y se convierten en comprimidos sin que ninguno de los ingredientes tenga que alterarse con otras operaciones unitarias.

Cuando los polvos son muy finos, y/o suaves, no pueden permanecer mezclados o no se pueden comprimir, entonces se pueden optar por granular. La granulación convierte polvos finos en gránulos con mucho mayor tamaño de partícula, llevado a cabo en lotes, tanto en un lecho fluidizado como un mezclador de alta cizalla (44).

La granulación se define como un proceso de agrandamiento del tamaño de partícula, por el cual partículas pequeñas de polvo se juntan en estructuras más grandes. Por lo tanto la granulación puede ser considerada como el proceso farmacéutico de la molienda. La granulación como se ha mencionado es el proceso de recolección de partículas entre sí mediante la creación de vínculos entre ellos. Las uniones se forman mediante compresión o mediante el uso de un agente de unión. La granulación líquida incluye el uso de un líquido aglutinante, el cual se introduce en partículas de polvo que se agitan, aglutinándolas juntas a través de una combinación de fuerzas de capilaridad y viscosidad. La granulación húmeda, es el proceso de la adición de una solución líquida a polvos, es una de las formas más comunes para granular. Durante el subsiguiente secado, el solvente se remueve por medio de evaporación, y se establecen uniones más permanentes. La fuerza de granulación entonces se relaciona mayoritariamente a los puentes sólidos, que se forman por endurecimiento de aglutinantes y la cristalización de partículas disueltas. (44)

Los métodos de granulación vía seca se basan en la compactación de masas de polvo, antes de que sea aplastado y fraccionado (tableteado). Por lo tanto el agrandamiento de tamaño de partícula se logra sin el uso de un líquido aglutinante. El proceso de granulación en seco se utiliza para formar gránulos sin necesidad de utilizar una solución líquida. La formación de gránulos sin humedad requiere la compactación y la densificación de los polvos. La granulación en seco se puede realizar en una prensa usando herramientas de golpear, o más típicamente en un compactador de rodillo. Este proceso es particularmente adecuado para principios activos sensibles a la humedad o el calor (45).

Comparado con el proceso de granulación seca, la granulación húmeda ofrece un mejor control de uniformidad de contenido del principio activo, densidad aparente del producto, y compactabilidad. Sin embargo este proceso es más complicado de validar y controlar debido a la preparación adicional del líquido aglutinante y el paso complementario del secado. También es más costoso con respecto a esfuerzo, equipos, energía y espacio. Los gránulos son polidispersos, y el tamaño de aglomerados farmacéuticos tiene un rango de 0.1 a 2 mm (45).

Se usan frecuentemente en la industria farmacéutica las técnicas de granulación debido a que se mejora una o más propiedades del polvo. Esto incluye densidad aparente, fluidez y solubilidad, reduce el riesgo de segregación de tamaño (especialmente de principios activos) y formación de polvo. Otros beneficios que tiene incluyen propiedades mejoradas de flujo, y como consecuencia una mejor uniformidad de dosis. Las ventajas adicionales son; incrementa la densidad, y disminuye el volumen de llenado (ya que las partículas grandes pueden empacarse más cerca que las más pequeñas y cohesivas que tiende a atrapar aire). Granular da como resultado propiedades de compresión mejoradas. Los gránulos elaborados se usan principalmente para tableteado, se puede utilizar para introducirse en cápsulas. La granulación en lecho fluidizado se aplica ampliamente en la granulación húmeda en la industria farmacéutica, y tiene algunas ventajas tecnológicas comparada con el método de granulación húmeda en pasos (por ejemplo granulación de alto cizallamiento, granulación de bajo cizallamiento y extrusión- esferonización). Se llevan a cabo en el mismo equipo tanto la atomización de líquido aglutinante dentro del lecho fluidizado de polvo como el secado subsiguiente de aglomerados. (45)

2.10 Procesos continuos

Otra de las nuevas tendencias es el implementar procesos continuos en combinación de Calidad por Diseño y Tecnología Analítica de Procesos. Un proceso continuo es la ejecución de procesos por más tiempo. El objetivo es hacer la escala de fabricación más simple, mejorar la seguridad de operadores y disminuir la posibilidad de errores. Esta modalidad puede hacer más uniforme el producto que el que resulta de procesos por lotes. Algunas operaciones unitarias o pasos de procesos y maquinarias que normalmente son por si mismos continuos, como:

- Tableteadoras.
- Encapsuladoras.
- Compactación con rodillo (la cual es una técnica de granulación seca).
- Alimentado (llenado).
- Molienda.
- Tamizado.
- Secado por aspersion, (atomización-secado) en la cual un líquido es se atomiza en cotas y después se seca en un flujo de aire caliente.
- Llenado de botellas entre otros.

Los fabricantes de formas farmacéuticas de dosificación sólidas están interesados en cambiar de producción por lotes a los procesos continuos. Los procesos continuos se caracterizan por (46):

- Integración de todas las operaciones unitarias.
- El principio de “uno dentro, uno fuera”

Los materiales iniciales se alimentan (surten, incluyen) dentro del proceso, mientras que los productos finales se remueven continuamente a la misma velocidad (46).

Las ventajas de la producción continua impactan tres campos:

- Desarrollo de productos y calidad.
- Costos
- Huella (*footprint*)

La tabla 9 Ventajas y retos para la adopción de procesos continuos en la industria farmacéutica, resume ventajas y desventajas de los proceso continuos.

Tabla 9 Ventajas y retos para la adopción de procesos continuos en la industria farmacéutica (46)

Ventajas	Retos
<ul style="list-style-type: none"> • Sin problemas de escalamiento • Automatización fácil. • Producción de cantidades deseadas. • Mejor aseguramiento de calidad. • Menor tiempo de desarrollo de producto. • Menor tiempo de comercialización. • Producción justo a tiempo. • Reducción de inversión de capital. 	<ul style="list-style-type: none"> • No es apropiado para cargas de pequeños productos. • Menos flexible, relacionado a pasos de procesos sucesivos. • Necesidad de un rápido estado estable. • Necesidad de un proceso robusto. • Sin definición obvia de lote.

Ventajas	Retos
<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de costos de labor. • Sin transferencia de productos intermedios. • Sin almacenamiento de productos intermedios. • Menos espacio de piso requerido. • Menos consumo de energía. • Menos desperdicio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la manufactura de productos que ya tienen licencia. • Incertidumbre regulatoria. • Nueva mentalidad necesaria para el aseguramiento de calidad (con base en mediciones continuas durante el proceso).

La manufactura continua permite menos flexibilidad. Los procesos por lote son muy flexibles. En la producción por lotes una gran cantidad de pasos de diferentes procesos se pueden enlazar, mientras que un proceso continuo es más rígido, y a que las diferentes operaciones unitarias están físicamente integradas en una cadena de procesos específica.

El concepto de lote está profundamente establecido dentro de la industria farmacéutica y los lotes pequeños minimizan pérdidas financieras en caso de que se necesite re trabajar un producto (46).

Para adaptar un proceso por lotes a uno continuo, e n términos resumidos se debe extender el proceso o la corrida. Uno de los aspectos importantes de implementar procesos continuos, es alcanzar el estado estable y el tiempo en que se alcance este estado desde el inicio de las operaciones. Sin una formulación, su proceso robusto y su espacio de diseño, no es posible establecer un proceso continuo que sea lo suficientemente robusto (47).

El diseño de l proceso basado e n conocimiento previo de los Atributos de Calidad Críticos, permite una transferencia más fácil y más robusta, a través de las escalas o a través de los sitios de manufactura (32).

Los pasos para lograr una comprensión del proceso pueden ser:

- Identificar todos los parámetros de proceso conocidos posibles que podrían impactar el desempeño del proceso.
- Usar evaluación de riesgos y conocimiento científico para identificar parámetros de riesgo potencialmente altos.
- Establecer niveles o rangos de esos parámetros de riesgo potencialmente altos.
- Diseñar y llevar a cabo diseño de experimentos cuando sea apropiado.
- Analizar los datos de experimentos y, cuando sea posible, determinar la escalabilidad y aplicar primeros modelos de principios para determinar si un parámetro de proceso es crítico. Relacionar atributos críticos de materias primas y parámetros críticos de proceso con atributos críticos de calidad.
- Desarrollar una estrategia de control. Para parámetros críticos, definir rangos aceptables. Para no críticos el rango aceptable es el rango investigado. Cuanto más involucrados están un parámetro de proceso o atributo de materiales, esos rangos aceptables se pueden denominar espacio de diseño del proceso.

Desarrollar procesos de alto rendimiento y desempeño se ha usado para disminuir tiempo, optimizar efectividad y los costos, además para lograr comprensión adicional de los procesos y los productos. La proyección de alto rendimiento y desempeño ayuda a identificar el espacio de diseño, y también a desarrollar estrategias de control que se basan en Tecnología Analítica de Procesos que permiten implementar QbD. La proyección de alto rendimiento incluye la integración de dispositivos de manipulación de líquidos, equipos robóticos y procesamiento de datos y software de control, con detectores sensibles para la optimización de parámetros de proceso. La Tabla 10. Técnicas de desarrollo de proceso usadas en la industria biofarmacéutica (biotecnológica), contiene algunas técnicas de desarrollo de procesos que usualmente se utilizan en esta industria.

Tabla 10 Técnicas de desarrollo de proceso usadas en la industria biofarmacéutica (biotecnológica) (38)

Técnica de desarrollo de procesos	Características
<ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de procesos basado en conocimientos o heurístico 	<ul style="list-style-type: none"> El desarrollo de métodos está basado en conocimiento y experiencia. Uso de regla de oro o heurística para la selección de parámetros y optimización.
<ul style="list-style-type: none"> Algoritmos o métodos basados en optimización. 	<ul style="list-style-type: none"> Uso de modelos matemáticos en la optimización de procesos. La comprensión fundamental de cada operación unitaria esencial.
<ul style="list-style-type: none"> Optimización experimental de alto rendimiento o desempeño. 	<ul style="list-style-type: none"> Desarrollo rápido de procesos. <ul style="list-style-type: none"> Uso de equipos robóticos, procesamiento de datos y software de control, dispositivos de manipulación de líquidos y detectores sensibles.
<ul style="list-style-type: none"> Métodos híbridos 	<ul style="list-style-type: none"> Combinación de otros métodos de optimización.

2.11 Identificación de los parámetros de proceso críticos y fuentes de variabilidad

Una operación unitaria es una actividad discreta que implica cambios físicos más frecuentemente que químicos tales como mezclado, molienda, granulación, secado, compactación o recubrimiento, por ejemplo en el caso de formas farmacéuticas sólidas. Un parámetro de proceso se refiere a un parámetro de operación o una variable de estado de proceso, de un paso de un proceso o una operación unitaria. Los parámetros del proceso incluyen el tipo de equipo y ajustes del equipo, el tamaño del lote, las condiciones de funcionamiento (por ejemplo, tasa o velocidad de flujo, tiempo, temperatura, presión, y la velocidad), y las condiciones ambientales tales como la humedad. La calidad y cantidad de los principios activos y los excipientes se consideran como atributos de las materias primas. El estado de un proceso depende de sus parámetros de proceso críticos y de los atributos críticos de los materiales de entrada (13).

Para alguna operación unitaria dada hay cuatro categorías de parámetros y atributos:

- Atributos de materiales de entrada.
- Atributos de materiales de salida.
- Parámetros de operación de entrada.

- Condiciones o estado de salida del proceso.

La mejora del proceso se debe basar y asociarse a su desarrollo, su validación, verificación, y su monitoreo o controles en proceso. Incluso las especificaciones de insumos como materias primas y producto en sus diferentes etapas pueden basarse en los aspectos mencionados del proceso. Los aspectos más representativos que se deben controlar son límites microbiológicos, y atributos fisicoquímicos. Para facilitar la comprensión del proceso se debe usar la información generada durante su desarrollo y monitoreo.

El proceso de fabricación es otra fuente principal de variabilidad para la calidad del producto. Durante el desarrollo del proceso se deben estudiar, establecer y comprender las posibles relaciones entre los atributos críticos de la materia prima, los parámetros del proceso, su impacto y los atributos de calidad críticos del producto en sus diferentes etapas, para cada paso del proceso. Los parámetros de proceso críticos (CPP) son aquellas entradas del proceso de las que se ha demostrado que su variación o manipulación al principio o durante la operación, cuando varían dentro del rango de funcionamiento normal o rango aceptable probado, tienen una influencia o impacto directo y significativo sobre uno o más de los atributos de calidad críticos de producto semiterminado, a granel o terminado. Esta comprensión se puede lograr por medio del análisis de riesgos y la prevención de riesgos. Además de tener reconocidos los parámetros críticos del proceso, se deben determinar los rangos de operación aceptables. Los parámetros de procesos y los atributos de materias primas son críticos si un cambio significativo de estos puede dar como resultado un producto que no cumple con sus atributos de calidad críticos e incluso el producto puede provocar que el producto no alcance el perfil del objetivo de calidad del producto. A medida que cada operación unitaria tiene muchas variables de entrada y de salida, así como los parámetros del proceso, debido a motivos económicos y de tiempo, usualmente es imposible investigar científicamente todos los parámetros de proceso no clasificados. Es posible usar el conocimiento anterior y la experiencia con las operaciones unitarias para clasificar algunos parámetros de proceso no clasificados. (13)

El primer paso para clasificar parámetros es definir el rango de interés al que se denomina espacio potencial de operación. El espacio potencial de operación es la región entre el máximo y el mínimo valor de interés para cada parámetro de proceso. Otro criterio para clasificarlo como no crítico es si se observa fallo o tendencia al fallo predicha dentro del espacio potencial de operación. Siendo así los parámetros de proceso no son críticos si no hay tendencia a provocar fallo y no hay una evidencia de interacción significativa con el rango aceptable probado. El rango aceptable probado es el área de conocimiento del proceso y abarca la región entre el valor máximo y mínimo dentro de la cual un producto de calidad predeterminada se produce constantemente. Por esta razón se deben controlar y monitorear para tener la certeza de que se resulten productos conformes. Si la interacción entre dos parámetros es lo suficientemente significativa para predecir un fallo factible en el espacio potencial de operación, entonces ambos parámetros se deben considerar como críticos. Se tiene la opción de llevar a cabo observaciones experimentales sobre el espacio potencial de operación completo, y podría resultar que este espacio sea equivalente al rango aceptable probado. Se puede usar el conocimiento anterior, modelos mecanicistas, y tendencias del rango aceptable probado para hacer conclusiones sobre la sensibilidad sobre un espacio potencial de operación que es mayor que el rango aceptable probado. La mejor manera para identificar parámetros críticos y no críticos es por medio de investigaciones científicas que incluyan variaciones controladas de parámetros.

Cabe señalar que el mantenimiento de los equipos, la formación del operador, el estándar de operación para la fabricación de productos específicos, y la facilidad de los sistemas de soporte pueden relacionarse a la calidad del producto directamente o indirectamente. Por lo tanto, se debe utilizar la evaluación del riesgo para reducir las variables a investigar. No se deben tomar todos los parámetros como críticos. Hay parámetros que no se pueden clasificar por su criticidad y se les llama parámetros indeterminados. Sin embargo es posible que posteriormente se clasifiquen como críticos o no críticos. En la Calidad por Diseño se establece cómo los parámetros críticos de proceso pueden variar para producir consistentemente medicamentos con las características deseadas. Es decir que los resultados del proceso dependerán de los parámetros de proceso y de los atributos de los materiales.

El desarrollo del proceso de manufactura tiene que ser de acuerdo a un enfoque sistemático. Siempre es útil el conocimiento y experiencia previos a acumulados de procesos o formulaciones similares. Se deben mirar los datos de producción histórica para aprender de errores y éxitos. Uno de los mejores criterios para identificar parámetros de proceso críticos y no críticos se basa en la sensibilidad de las características de productos para cambiar con los parámetros de proceso. Es decir, relacionar la clasificación como crítica con la variabilidad de un parámetro de proceso. La probabilidad de ocurrencia, la detectabilidad, o la controlabilidad no impacta la criticidad de un atributo.

Para identificar los parámetros críticos de proceso se hacen pruebas y estudios del proceso mediante los cuales se obtiene una comprensión e información sobre el proceso de fabricación en cuestión. Aquí algunos ejemplos a considerar (41):

- Identificación y justificación de los equipos y procesos.
- Orden en que se incorporan los ingredientes.
- Tiempos de mezclado.
- Tiempos de todas las etapas del proceso.
- Condiciones de molienda.
- Temperaturas durante el proceso.
- Estudios de granulación.
- Sensibilidad a la lubricación.
- Pruebas de compresión o encapsulado.
- Rendimientos.
- Impacto en el sistema de cierre.
- Compatibilidad con solventes para reconstituir si estos aplican.

La tabla 11 de parámetros de proceso, resume los tipos de parámetros de acuerdo a su criticidad.

Tabla 11 Parámetros de proceso (34)

Clasificación de los parámetros de proceso		
Tipo de parámetro	Definición	Susceptibilidad
Parámetro de proceso no crítico	No crítico	Sin fallos observados en el perfil del objetivo de calidad del producto o predicho en el espacio de operación potencial. Sin interacciones con otros parámetros en el rango aceptable probado.
Parámetros de proceso no clasificados	Criticidad desconocida	No establecida Valor por defecto en ausencia de desarrollo farmacéutico.
Parámetro de proceso crítico	Crítico (control necesario para asegurar la calidad)	Fallos observados en el perfil del objetivo de calidad del producto, o fallo predicho en el espacio de operación potencial. Interacción con otros parámetros en el rango aceptable probado.

La tabla 12 Parámetros de proceso para tableteado, muestra distintos parámetros de proceso para producir tabletas.

Tabla 12 Parámetros de proceso para tableteado (14)

Operaciones Unitarias Típicas, Parámetros de Proceso y Atributos de Calidad para Tableteado		
Operación Unitaria Farmacéutica	Ejemplo de Parámetro de Proceso	Atributo de Calidad Potencial
<ul style="list-style-type: none"> Mezclado 	<ul style="list-style-type: none"> Tipo y geometría del mezclador. Orden de adición Nivel de carga del mezclador Número de rotaciones (tiempo y velocidad) Barra de agitación (patrón de encendido/apagado) 	<ul style="list-style-type: none"> Uniformidad de la mezcla. Distribución del tamaño de partícula. Densidad de aparente y consolidada. Contenido de humedad Propiedades de flujo

Operaciones Unitarias Típicas, Parámetros de Proceso y Atributos de Calidad para Tableteado		
Operación Unitaria Farmacéutica	Ejemplo de Parámetro de Proceso	Atributo de Calidad Potencial
<ul style="list-style-type: none"> Molienda 	<ul style="list-style-type: none"> Molinos de impacto, de corte, o tamizador. Tipo de molino. Velocidad Configuración y tipo de cuchilla. Tamaño y tipo de tamiz. Velocidad de llenado. Molino de energía fluida. Número de boquillas de molienda. Clasificador 	<ul style="list-style-type: none"> Tamaño de partícula. Distribución del tamaño de partícula. Forma de la partícula. Densidad de aparente y consolidada. Propiedades de flujo Forma polimórfica
<ul style="list-style-type: none"> Granulación vía húmeda 	<ul style="list-style-type: none"> Granulación de cizallamiento alto. Tiempo de mezcla de adición del preaglutinante. Velocidad del impulsor, configuración y localización. Velocidad y configuración del aspa. Tipo de boquilla para rociar y ubicación. Método de adición del aglutinante. Temperatura del fluido aglutinante. Tiempo y velocidad de adición del aglutinante. Tiempo de mezcla después de la granulación. Temperatura de las herramientas o equipos. Granulación en lecho fluido Tiempo de mezclado 	<ul style="list-style-type: none"> Consumo de energía (control en proceso) Uniformidad de mezclado. Flujo. Contenido de humedad. Tamaño y distribución de partícula. Tamaño y distribución del granulado. Dureza y uniformidad del granulado. Forma del sólido.

Operaciones Unitarias Típicas, Parámetros de Proceso y Atributos de Calidad para Tableteado		
Operación Unitaria Farmacéutica	Ejemplo de Parámetro de Proceso	Atributo de Calidad Potencial
<ul style="list-style-type: none"> Granulación vía húmeda 	<ul style="list-style-type: none"> Boquilla de rocío, (tipo, cantidad, patrón, configuración) Método de adición del aglutinante. Velocidad y tiempo de adición del fluido aglutinante Tasa o velocidad de entrada de flujo de aire, volumen, temperatura y punto de rocío. Temperatura y flujo de aire de escape Propiedades y tamaño de filtro. Intervalos de agitación. Temperatura del producto. 	
<ul style="list-style-type: none"> Secado 	<ul style="list-style-type: none"> Lecho fluido Volumen de entrada de aire, temperatura, punto de rocío. Temperatura y flujo del aire de escape Propiedades del filtro Intervalos de agitación Temperatura del producto Tiempo total de secado Charola Cantidad de charolas por cámara Cantidad de producto por charola. Tiempo y temperatura de secado Flujo de aire 	<ul style="list-style-type: none"> Tamaño y distribución del granulado. Dureza y uniformidad del granulado Tamaño de partícula Fluido Densidad de aparente y consolidada Contenido de humedad Residuos de solventes

Continuación Tabla 12 Parámetros de proceso para tableteado (14)

Operaciones Unitarias Típicas, Parámetros de Proceso y Atributos de Calidad para Tableteado		
Operación Unitaria Farmacéutica	Ejemplo de Parámetro de Proceso	Atributo de Calidad Potencial
<ul style="list-style-type: none"> • Secado 	<ul style="list-style-type: none"> • Punto de rocío de entrada. • Vacío o microondas • Temperatura del enchaquetado • Temperatura del condensador • Velocidad del impulsor • Fuerza del vacío • Potencia de las microondas • Campo electrificado • Energía suministrada • Temperatura del producto 	
<ul style="list-style-type: none"> • Compactación con rodillo 	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura del rodillo • Configuración de espacio • Presión del rodillo • Velocidad del tornillo sin fin. • Tipo de rodillo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Apariencia • Tamaño y forma de la partícula y el listón. • Densidad, fuerza y grosor del listón. • Forma del sólido.
<ul style="list-style-type: none"> • Compresión o compactación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de compresión y fuerza. • Fuerza de pre-compresión • Tipo y velocidad del marco de llenado • Diseño de la tolva, altura y vibración. • Peso y dureza de las tabletas. • Profundidad del relleno • Profundidad del golpe de penetración. 	<ul style="list-style-type: none"> • Peso de las tabletas • Uniformidad de peso • Uniformidad de contenido • Dureza • Grosor • Porosidad de las tabletas • Friabilidad • Atributos visuales • Contenido de humedad

Operaciones Unitarias Típicas, Parámetros de Proceso y Atributos de Calidad para Tableteado		
Operación Unitaria Farmacéutica	Ejemplo de Parámetro de Proceso	Atributo de Calidad Potencial
<ul style="list-style-type: none"> Recubrimiento en lecho fluido, bombo 	<ul style="list-style-type: none"> Temperatura del producto. Tiempo total de pre calentamiento Boquilla de rocío, (tipo, cantidad, patrón, configuración) Velocidad individual de pistola de rocío. Velocidad total de rocío Velocidad de rotación del bombo Presión del aire de atomización Patrón de presión del aire. Fluido del aire de entrada, temperatura, punto de rocío Temperatura del aire de escape, flujo del aire. Temperatura del producto Tiempo total de recubrimiento 	<ul style="list-style-type: none"> Peso de los núcleos Apariencia Atributos visuales % de peso ganado Grosor de la película Uniformidad de color Dureza Grosor Friabilidad

La robustez de un proceso se define como la capacidad de este para demostrar al mismo tiempo; una calidad, desempeño, rendimiento aceptable y una tolerancia a la variabilidad de las entradas. Otra definición es la capacidad para fabricar medicamentos de calidad y desempeño aceptables mientras que se tolera la variabilidad en el proceso y materiales de entrada. La definición puede aplicar para formulación y proceso juntos. Una formulación y proceso robustos son aquellos que aseguran la viabilidad de la fabricación del medicamento, y juntos son capaces de adaptarse a la variación normal de tanto principios activos como excipientes sin comprometer ningún aspecto de la seguridad, eficacia y pureza del medicamento durante la fabricación, periodo de estabilidad, desempeño *in vivo*, o ningún otro atributo crítico del medicamento para el cuidado del paciente y su bienestar. En los estudios de robustez del proceso, se evalúan los efectos de las variaciones en los parámetros de proceso para un proceso en prueba. (47)

En el análisis de estos experimentos se identifican parámetros críticos del proceso y atributos críticos de materias primas que tienen alta posibilidad de afectar la calidad o el rendimiento y características técnicas o desempeño del producto, y establece límites para los parámetros críticos del proceso en los que la calidad del medicamento está asegurada. Idealmente, los datos que se utilizan para identificar los parámetros del proceso se deben derivar de los procesos a escala comercial para evitar cualquier impacto potencial de la ampliación o escalamiento. Sin embargo, en realidad, estos estudios se realizan a menudo en lotes de laboratorio o a escala piloto. Si no se ha demostrado que los resultados de los lotes a pequeña escala son independientes del tamaño, puede ser necesario verificar en los lotes de producción real comercial alguna conclusión a partir de estudios a pequeña escala. (41)

Idealmente, las interacciones entre los atributos de materiales y parámetros de proceso críticos deben entenderse de manera que los parámetros críticos del proceso puedan variar a voluntad para compensar los cambios en las materias primas. Los estudios de robustez se deben basar en riesgos. La complejidad y cantidad de estudios de robustez es proporcional a la complejidad del producto. En la robustez en proceso se estudia los efectos de variación de parámetros para un proceso candidato que se evalúa. Se deben buscar límites para estos parámetros críticos de proceso de tal manera que la calidad quede asegurada si se mantienen dentro de estos límites.

Un proceso se comprende bien si:

- Se identifican y explican las fuentes críticas de la variabilidad.
- La variabilidad se gestiona por el proceso.
- Los atributos de calidad del producto se pueden predecir de forma precisa y fiable en el espacio de diseño establecido para los materiales que se utilizan, los parámetros del proceso, manufactura, medio ambiente y otras condiciones.

La meta de QbD, no es erradicar la variabilidad en procesos, sino desarrollar un proceso que se pueda acomodar al rango de variabilidad aceptable para mantener la calidad del producto aceptable.

Los procesos robustos, con comprensión científica que permitan la variación en el espacio de diseño, sin comprometer la calidad, generan mejoras de operación que se traducen en beneficios al negocio incluyendo; tiempo más rápido para comercializar y proveer confiablemente, menos rechazo de lotes, menos desviaciones de manufactura, reducción de resultados fuera de especificación, reducción de retrabajos, exposición reducida de cumplimiento y flexibilidad regulatoria.

La figura 10 R relación de atributos críticos de calidad con parámetros críticos de proceso, esquematiza como se relacionan entre sí los atributos críticos de materias primas, parámetros críticos de proceso, y operaciones unitarias para obtener medicamentos con atributos críticos de calidad establecidos previamente.

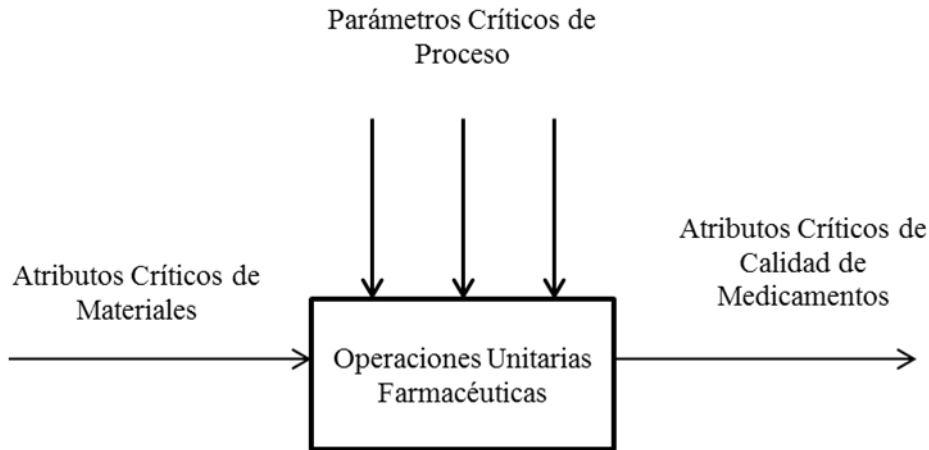


Figura 10 Relación de atributos críticos de calidad con parámetros críticos de proceso (48)

El manejo de sólidos a granel es una de las actividades industriales que más se realizan en el mundo. La gran mayoría de materiales en las industrias de alimentos, química y farmacéutica (desde materias primas, aditivos, productos intermedios a través del producto manufacturado) se proveen con polvos de fluidez relativamente libre, con la intención de que sean adecuados para el proceso de manufactura o un uso final. (49)

Estos materiales frecuentemente tendrán que almacenar por largos periodos, durante los cuales algunos polvos tienen alta posibilidad de aglomerarse debido a las interacciones prolongadas y no distribuidas entre una partícula y otra. (49)

El entortamiento o formación de cake ocurre por medio de uno o más mecanismos; térmico, ambiente y/o químico. La absorción o mitigación de agua atmosférica es la más común. Por esta razón y otras, la humedad relativa es un parámetro crítico de proceso típico (49).

2.12 Capacidad de proceso

Los procesos tienen una capacidad intrínseca para producir resultados en cuanto a la calidad. Esta capacidad se puede desglosar en la capacidad para alcanzar los objetivos de la calidad y la de reproducir de manera estable sus resultados. Mide la variabilidad inherente de un proceso estable que está en estado de control estadístico en relación con el criterio de aceptación que se establece. Esta capacidad se relaciona y es comparable a la precisión y exactitud de los instrumentos. La capacidad del proceso es lo que el proceso podría hacer. En resumen la capacidad de proceso denota la reproducibilidad intrínseca de un proceso, repetir resultados iguales por muchos lotes o ciclos. Esto es importante para garantizar, intercambiabilidad, predictibilidad, normalización, etc. Las empresas más grandes, requieren de esta uniformidad traducida en reproducibilidad, es decir procesos uniformes, o con menor dispersión. Todos los procesos manifiestan cierta variabilidad (1).

En la capacidad del proceso se compara de la “voz del consumidor” con la voz del proceso”. La cual se construye con los requerimientos del consumidor, se define por los límites de especificación del proceso, los cuales son fijos, la “voz del proceso” se define por los límites de control, los cuales se basan en datos de desempeño y variación sobre tiempo (9).

Lo observado durante el proceso es el “ comportamiento del proceso”. El comportamiento del proceso se puede analizar para obtener la capacidad del proceso.

Anteriormente esta información se obtenía empíricamente. Ahora es por medio de la recolección y análisis de datos. La tendencia actual es normalizar los métodos cuantitativos de evaluación para muchos procesos. Las evidencias dicen que las empresas que normalizan sus métodos cualitativos, obtienen mejores resultados. Los procesos con variaciones altas no pueden alcanzar los objetivos de la calidad. Esto da como resultado pérdidas de recursos. La recolección y el análisis de datos debe ser en condiciones operativas, es decir en el proceso ya creado. De otra manera sería simulación con modelos matemáticos. Todo esto se puede evaluar recogiendo datos como los resultados en el mismo proceso o los resultados en el producto que se crea con el mismo proceso. Resulta útil omitir los datos errores recurrentes o comportamientos anómalos.

Otra utilidad de los datos de capacidad de proceso es comparar las ventajas de procesos alternativos, e informar sobre la precisión que se requiere a los operadores. La capacidad del proceso no dice si el proceso puede alcanzar las metas, solo arroja un parámetro de uniformidad. Si se tiene recopilado, un historial de capacidades de procesos como en la revisión anual de producto se puede:

- Prever comportamientos y anticiparse a las operaciones.
- Detectar anticipadamente los problemas.
- Hacer una elección más acertada

De manera puntual:

- Comportamiento de proceso es lo que el proceso hace en la práctica.
- Capacidad es lo que puede llegar a hacer si se eliminan problemas representativos.

Existen casos en que el comportamiento y la capacidad no difieren mucho, pero se deben identificar las diferencias. Es útil basar los objetivos del proceso y la calidad en la capacidad del proceso. Se deben implementar proyectos de mejora del proceso, con el fin de que el comportamiento se acerque más a la capacidad. Es de suma importancia saber la magnitud la variabilidad de un proceso para diseñarlo. En cada ciclo de proceso o lote se presentan errores parecidos pero no los mismos. Esto se debe a diversos motivos, como la diferencia entre los insumos que entregan los proveedores de una fecha a otra, las condiciones ambientales, los equipos, operadores, etc. Tomando en cuenta esto, es necesario identificar y anticiparse a las condiciones operativas, además del tipo y el grado de las variaciones. Si no se investiga esto, el diseño del proceso será en “condiciones de laboratorio”, mas no operativas.

Si no se cuenta con mucha información sobre la capacidad de un proceso, al diseñarlo, se puede recurrir a:

- Tomar información y recopilarla de lo observado previamente en cuanto a materiales, instalaciones, o materiales que sean afines o parecidos a los que se van a utilizar. Es decir basándose en las experiencias de otros procesos.
- Llevar a cabo pruebas comparativas de las alternativas con las que se cuenta.
- Conseguir la información de otras empresas.
- Simular el proceso, calculando su capacidad.

Una opción relativamente viable para estimar de manera aproximada, la capacidad de un proceso es basándose en las características arrastradas de procesos predecesores. No siendo así en el caso de las características novedosas. Al realizar simulaciones del proceso, se deben imitar las condiciones operativas en la medida de lo posible, para usar los resultados con cierto

grado de confianza, para poder predecir los futuros resultados posibles. Otra herramienta es el uso de modelos matemáticos, como modelos de fiabilidad. No se debe olvidar que la simulación se lleva a cabo en el laboratorio y las operaciones a gran escala en las condiciones reales. Estas dos condiciones pueden diferir mucho. Durante el proceso de su bir la escala, los parámetros pueden diferir pero los atributos que afectan la calidad permanecen igual, de ahí que se requiera la estrategia de control. Generalmente aumentar la escala, se basa en la prueba y error (6).

El diseño de experimentos (DOE) es un método razonable, estructurado y organizado para determinar la relación entre los factores que influyen (sobre todo las entradas) en los resultados o salidas de un proceso. Cuando este diseño se aplica a un proceso farmacéutico, los factores que influyen son los atributos de las materias primas (por ejemplo, tamaño de partícula) y los parámetros del proceso que influyen (por ejemplo, velocidad y tiempo), mientras que las salidas son atributos de la calidad crítica, tales como uniformidad de mezcla, la dureza del comprimido, el grosor y friabilidad. (13)

El método más viable en cuanto a costos de la calidad y la mejora de la productividad, es el Diseño de Experimentos estadístico. Una búsqueda de prueba y error resulta costosa y tardada para los pocos factores vitales que afectan mayoritariamente la calidad (18).

Los formuladores tienen que utilizar el conocimiento previo y la gestión de riesgos para identificar las variables de entrada y salida clave, y los parámetros del proceso que deben ser investigados por el diseño de experimentos.

Los resultados del diseño de experimentos pueden ayudar a identificar las condiciones óptimas, los factores críticos que más influyen los atributos de calidad críticos y los que no influyen, además de los detalles tales como las interacciones y sinergias entre los factores. Basándose en el rango aceptable de atributos de calidad críticos, se puede determinar el espacio de diseño de los parámetros críticos de proceso.

Al considerar la ampliación a lotes mayores o escalamiento, se puede necesitar trabajo experimental adicional para confirmar que el modelo generado en la pequeña escala será un factor predictivo de la gran escala. Esto se debe a que algunos parámetros críticos del proceso dependen de la escala, mientras que otros no dependen. Por ejemplo, existirá una diferencia al mezclar un kilogramo de polvo y al mezclar varias decenas de kilogramos de polvo. El rango de operación de los parámetros críticos del proceso que dependen de la escala; tiene que cambiar debido a la ampliación a gran escala. El conocimiento previo puede tener un papel muy importante en este sentido. La mayoría de las compañías farmacéuticas utilizan las mismas tecnologías y equipos regularmente. Los formuladores a menudo pueden aprovechar la experiencia previa para definir las propiedades críticas de materias primas, los parámetros de procesamiento y sus rangos de operación.

Suele suceder que hay efectos de condiciones que en laboratorio se pueden controlar, y algunas condiciones o efectos no se pueden controlar a nivel industrial, y viceversa. A nivel industrial no resulta práctico controlar ciertos factores. Por ejemplo en el laboratorio se cuenta con más tiempo. En el laboratorio y en la industria, se tienen objetivos y prioridades diferentes. La supervisión difiere mucho al igual que la recolección de datos. En conclusión; la opción óptima al desarrollar un método es tomar y basarse en la información que proviene tanto de las experiencias en la industria, como de las simulaciones sean matemáticas o de laboratorio.

Incluso para probar la capacidad de un proceso se puede realizar un ensayo, el cual es una prueba del proceso en condiciones operativas. Los productos de esas pruebas no se comercializan, o si se venden, es con la condición de que cumplan con las especificaciones. A esta opción se le llama prueba piloto. En resumen es un paso intermedio entre la fase de planificación y la operación a gran escala.

La desviación estándar σ , si se calcula, puede expresar la capacidad de un proceso en función de la misma.

$$\text{Capacidad del proceso} = 6\sigma$$

Ecuación 2: Capacidad de proceso

Si no hay datos variables, la capacidad de un proceso se puede calcular en rendimiento, o porcentaje de errores. El usar 6 desviaciones estándar ha facilitado la comunicación y armonización. En la industria automotriz 6σ no debe ser mayor que el 0.75 de la distancia entre límites de especificación: el “intervalo de tolerancia”. En otras palabras, se pide que la relación entre el intervalo de tolerancias y la capacidad del proceso sea mínimo 1.33. Se deben graficar los sistemas de control de procesos.

Se debe evaluar la capacidad del proceso contemplando cuestiones como las distintas condiciones, los diferentes tamaños de lotes, los diferentes equipos utilizados, etc.

Para demostrar la reproducibilidad y la consistencia de un proceso, la capacidad de proceso se debe estudiar. La capacidad del proceso es una medida estadística de la variabilidad inherente de los procesos para una característica dada. La fórmula más ampliamente aceptada para la capacidad del proceso es la de seis sigma.

Los cálculos que se basan en la variabilidad inherente de cada proceso y que se debe a causas comunes de un proceso estable (por ejemplo un estado de control estadístico) da como resultado índices de la capacidad de proceso (C_p y C_{pk}). Cuando no se ha demostrado que el proceso está en estado de control estadístico, los cálculos se deben basar en la desviación estándar de muestra, de todas las muestras (observadas) individuales que se han tomado en un periodo más largo de tiempo, el resultado es un índice de desempeño de proceso (P_p y P_{pk}). Un estado de control estadístico se logra cuando el proceso muestra patrones o tendencias que no se pueden detectar, tal como la variación que se ve en los datos que se cree que es aleatoria e inherente a la variación del proceso.

Las causas especiales o específicas pueden originar variabilidad a corto plazo del proceso o puede causar cambios o desviaciones en el promedio del proceso. Las causas especiales también pueden provocar cambios trascendentes o picos en el promedio del proceso.

El índice de capacidad de proceso (C_p) es el valor de la tolerancia especificada para una característica particular dividido por la capacidad del proceso, que se define como sigue (48):

$$C_p = \frac{(USL - LSL)}{6\hat{\sigma}}$$

Ecuación 3: C_p

La ecuación 3 estima la capacidad de proceso cuando la media de los datos está centrada entre los límites de especificación más altos y más bajos (48).

$$C_{pkl} = \frac{(Media - LSL)}{3\hat{\sigma}}$$

Ecuación 4: C_{pk}

La ecuación 4 estima la capacidad del proceso cuando la media de los datos no está centrada entre los límites de especificaciones más alto o más bajo o cuando las especificaciones consisten solamente en un límite más bajo (48).

$$C_{pku} = \frac{(USL - Media)}{3\hat{\sigma}}$$

Ecuación 5. C_{pku}

La ecuación 5 estima la capacidad de proceso cuando la media de datos no está centrada entre los límites de especificación más alto y más bajo o cuando las especificaciones consisten solamente en un límite más alto.

Medidas como el índice de capacidad (C_p y C_{pk}) se desarrollaron hace varios años para calcular la comparación entre control y límites de especificación (9).

USL= Límite de especificación más alto, LSL= Límite de especificación más bajo, $\hat{\sigma}$ = (sigma gorro) variabilidad inherente debida a causas comunes de un proceso estable

Si el valor C_p es significativamente mayor que uno, el proceso se considera capaz. Si la capacidad del proceso es baja, se recomienda un procedimiento de cinco pasos para reducir progresivamente la variabilidad del proceso. Dichos pasos (DMAIC) proviene del enfoque seis sigma. Estos cinco pasos son (24):

1. Definir: La mejora que se prevé o que se pretende se debe indicar y definir claramente (24). Se deben definir los fines u objetivos en términos de parámetros críticos clave (críticos para la calidad o crítico para la producción) con base en requerimientos de los consumidores o voz del consumidor (37).
2. Medida: Los atributos de rendimiento, desempeño o características técnicas críticas del producto se deben medir para ver si están fuera de especificación. Se deben analizar y utilizar los datos fuera de especificación para saber el nivel de sigma del proceso. Medir el proceso actual y su desempeño con respecto a las metas o fines.
3. Analizar: Cuando el nivel de sigma está por debajo de la meta u objetivo, se deben tomar medidas o pasos para aumentarla, comenzando por la identificación de las causas más importantes y significativas de la excesiva variabilidad (principio de Pareto). Se analiza el escenario actual en términos de causas de variación y defectivos.
4. Mejorar: Se debe rediseñar el proceso y/o se deben incorporar los controles de proceso para eliminar o atenuar las causas raíz significativas de la varianza. Se debe mejorar el desempeño actual del proceso en el contexto de los fines.
5. Control: Se debe evaluar y mantener el proceso de fabricación mejorado. Se debe controlar el desempeño futuro del proceso.

Estos cinco pasos (DMAIC) se utilizan en caso de que el proceso funcione “razonablemente” bien. En caso de que se vaya a rediseñar un proceso o un proceso no funcione bien se tienen los siguientes pasos (37):

1. Identificar las metas o fines del proceso en términos de parámetros críticos, industria y puntos de comparación de competidores.
2. Diseño; incluye enumeración de soluciones potenciales y la selección de la mejor.
3. Optimizar el desempeño usando modelado estadístico avanzado y mejoras de diseño.
4. Validar que el diseño funciona en concordancia con los fines del proceso.

Los costos de la calidad pobre deben ser el controlador de la selección de proyectos para procesos con seis sigma (25). Se ha definido a seis sigma como un proceso de negocios que permite a las compañías incrementar los beneficios notablemente por medio de la racionalización de operaciones, mejora a la calidad y eliminando defectos y errores en todo lo que la compañía hace. Puede ayudar a la compañía a reducir defectos y mejorar rentabilidad, usando varios principios básicos.

Se introdujo seis sigma por Motorola durante los años 80s. Entre los beneficios de seis sigma se pueden encontrar:

- Un nivel de calidad de 3.4 defectivos por un millón de oportunidades de defecto.
- Una tasa de mejora del 70 % o mejor.
- Una metodología de resolución de problemas basado en información (DMAIC).

Los motivos para implementar cualquier proyecto seis sigma usualmente son enfoques primarios: “conseguir mejoras de un modo sistemático por medio del manejo de la variación y reduciendo defectos” (37).

2.13 Revisión o rediseño

Los encargados de diseñar procesos, deben tomar en cuenta a los encargados de áreas o departamentos a los que afecta más el proceso, para detectar precozmente problemas. Por ejemplo el personal de producción, relacionarse más con almacén y proveedores. Esto se debe hacer especialmente en la revisión (1).

Hay ocasiones en las que ya no es necesario planificar los atributos y la calidad del producto, porque estos ya están establecidos, pero con procesos deficientes. Si los objetivos de calidad del producto no han cambiado de los del producto anterior entonces lo que se hace es llevar a cabo un rediseño del proceso. Se tendría que rehacer el trabajo de diseñar el proceso. Aunque usualmente no es así. Pero si se tienen nuevos objetivos en la calidad del producto, entonces será un diseño de proceso, ya que el proceso que existe no será el más útil para lograr estos objetivos de calidad (1).

Rediseñar procesos se da en caso de:

- El proceso con el que se cuenta no puede alcanzar los objetivos.
- Si se desean mejorar los resultados obtenidos.
- Un proceso nuevo o propuesto y ya implementado, no dio resultados.

En el mejor de los casos se habrán establecido los objetivos de calidad con ayuda de todas las personas o partes afectadas; desde clientes internos, proveedores, hasta pacientes. Si

no se ha hecho así, probablemente las mejores opciones no se habrán elegido. Siempre es recomendable revisar o replantearse los objetivos de la calidad del producto. Es recomendable cambiar estos objetivos por unos más comprendidos, en donde se tenga como fin lo óptimo. Puede suceder que a medida que cambie el diseño del proceso, sea necesario ajustar los objetivos de calidad del producto. Siendo así, la revisión de características del producto y los objetivos de la calidad se pueden prolongar hasta el fin de todo el proyecto entero. Es posible realizar en cierta forma un retro diseño, en el cual, aquellos que diseñan los procesos informen a los que establecen los objetivos de calidad del producto sobre hechos concretos de los costes para alcanzar estos objetivos de calidad.

Si se desea re planificar un proceso se debe:

- Averiguar si en verdad el proceso no sirve para alcanzar los objetivos. Si hubo una mala evaluación. Diferencia entre capacidad y proceso.
- Investigar que tan incapaz es el proceso. Especial en que aspecto es capaz y en cuales no lo es, para tomar mejores decisiones.
- Evaluar la posibilidad de revisar los objetivos de calidad y atributos del producto, y conciliar un equilibrio.
- Evaluar la posibilidad de aceptar los inconvenientes.

A veces solo hace falta cambiar la estructura o anatomía del proceso. Si lo que se desea, es solo aumentar la rapidez del proceso, entonces se debe, diagnosticar de la siguiente manera:

- Recolección de información acerca de la tardanza de etapas previas.
- Tardanza para cada paso del ciclo.
- Tiempo que lleva el ciclo entero.
- Evaluar el tiempo que tardan los competidores en procesos afines.

Los ciclos o procesos grandes, suelen tener demasiadas fases, que incluyen de pases o transferencias, tiempo muerto o de espera entre estos pasos, divisiones entre áreas o departamentos, y todo lo que esto conlleva. Hay veces en las que las jerarquías en los organigramas empresariales, no son funcionales para los objetivos y la rapidez de los procesos. Por esta razón se debe revisar la anatomía de los procesos.

Contar con personal lo suficientemente capacitado, hace que estos realicen más funciones a la vez, lo que reduce flujos o transferencias, acortando tiempos, Además de mejorar la calidad. La tendencia de las nuevas tecnologías, ha sido siempre aumentar la rapidez de los procesos. Un alto número de pases o transferencias en un proceso, puede traer desventajas como, tiempos de espera, fuentes de error, e excesivas manipulaciones. Esto frecuentemente resulta en una mala comunicación entre las áreas o departamentos.

Existen ciertas opciones para disminuir la cantidad de pases entre transferencias o pases:

- Capacitar a los bajos niveles para las aprobaciones. De esta manera se evitan la excesiva tardanza de aprobaciones por parte de supervisores. Esta alternativa implica capacitar lo suficiente a los niveles inferiores para que este personal sea auto supervisado.
- Se pueden fusionar o combinar pasos o subprocesos para que los operarios sean sus mismos clientes internos y de esta manera se reducen tiempos de espera entre un departamento y otro.

- Evitar los bucles repetir, o reprocesos, ya que estos suelen ser resultados de fallos en pasos críticos, y pueden ser oportunidades de mejora.

En algunos procesos se requiere de cambios de condiciones en las áreas o equipos. Existe la posibilidad de reducir el tiempo de estos cambios. Otra opción es utilizar equipos o áreas especializados en ciertos tipos de procesos. Por ejemplo, si se produce constantemente un medicamento, se puede designar un área o equipos exclusivos, para reducir el número de limpiezas.

En ciertas ocasiones, se puede pensar en eliminar o reducir pasos que son microprocesos, o inclusive el orden de los pasos con tal de agilizar el proceso total. Como por ejemplo el ácido acetilsalicílico en gránulos o polvo para reconstituir, usar excipientes para compresión directa, etc.

Se deben revisar los muchos pasos triviales o poco importantes y el tiempo que llevan. A veces la excesiva tardanza no se reduce de esta manera, si se rediseña y revisa el proceso. Es necesario analizar los procesos que están en vigor para obtener información y tomar decisiones. Una manera posible es la siguiente:

- Analizar el número de flujos o pases de producto intermedio a todos los niveles dentro y fuera de cada departamento o área.
- Analizar los reprocesos, retrabajos, etc.
- Analizar los pasos en los que se retiene más tiempo el proceso, cuarentenas, valoraciones, etc.
- Analizar microprocesos o pasos poco vitales.
- En general analizar la cuestión ¿Qué se puede hacer para reducir tiempos?

Se deben destacar los parámetros de proceso y atributos de materias primas que no han variado durante el desarrollo del producto y/o su ciclo de vida. Las tendencias observadas en productos y proceso son de ayuda para realizar una revisión.

Todos los adelantos en el rubro o industria, pueden ser útiles para revisar y mejorar el producto y/o el proceso.

2.14 Espacio de diseño

Una mala caracterización y comprensión de la variabilidad, una inadecuada comprensión para identificar y cuantificar los parámetros críticos de proceso, y la estricta evaluación de los reguladores dan como resultado unas especificaciones muy rígidas e inflexibles que provocan el rechazo de lotes que pueden tener características clínicas aceptables.

La caracterización del proceso incluye tres pasos clave. Primero se realiza el análisis de riesgo para identificar parámetros para la caracterización de proceso. Segundo, se diseñan los estudios usando el diseño de experimentos, de tal manera que los datos son susceptibles para ser la base, y usarse en la comprensión, y de finición del espacio de diseño. Y tercero, se ejecutan los estudios, y los resultados se analizan para determinar la importancia de los parámetros además de su rol en el establecimiento del espacio de diseño (24).

Los estudios de caracterización del proceso se llevan a cabo inicialmente a escala de laboratorio para definir el espacio de diseño, dentro del cual el proceso puede operar y además desempeñarse dentro de una moda estadística aceptable con respecto a la calidad del producto y

consistencia del proceso. Se hacen decisiones que se basan en conocimiento científico profundo del producto y su proceso, eliminando las causas de desviaciones mayores y se incorpora todo al proceso dentro de un ciclo de mejora continua, como una forma de minimizar el riesgo de variabilidad de la calidad del producto y como una mejora continua del proceso (18).

La evaluación de riesgos y los experimentos de desarrollo de procesos pueden ayudar a lograr una comprensión del efecto y conexión de los parámetros de proceso y atributos materias primas y atributos de calidad críticos de productos, y también ayudar a identificar e incluso combinar las variables y sus rangos dentro de los cuales se puede alcanzar una calidad constante y consistente. Incluso se llega a establecer relaciones elaboradas matemáticas y a describir el espacio para diferentes escalas operativas. Se pueden seleccionar estos parámetros de proceso y los atributos de materias primas para su inclusión en el espacio de diseño del proceso. Se debe incluir en el sometimiento la información con la que se decidió incluir algunas variables en el espacio de diseño, además de la exclusión de otras variables (6). La directriz ICH Q8 define el espacio de diseño como "la combinación e interacción multidimensional o multifuncional de variables de entrada (por ejemplo, atributos de materias primas) y los parámetros de proceso de los que se ha demostrado que garantizan el aseguramiento de calidad". Además de los métodos sistemáticos, se puede usar el historial de datos para establecer el espacio de diseño. La reacción de un espacio de diseño comienza con definir el perfil del objetivo de calidad del producto. Un espacio de diseño es una manera de representar la comprensión del proceso que se ha logrado.

Cuando realiza el proceso de manufactura con parámetros críticos de proceso controlados apropiadamente y sin atención especial a los parámetros que con las evaluaciones se determinó que no son críticos, entonces idealmente se deben reunir todos los atributos críticos de calidad (35).

En cuanto al producto en sus diferentes etapas, el espacio de diseño son especificaciones para atributos de producto en proceso, medicamento y principio activo. Estas especificaciones se establecen con base en diferentes fuentes de información y conocimiento generado sobre todo de estudios farmacéuticos, que relacionan los atributos con la seguridad y eficacia del producto, incluyendo pero no se limita a la literatura que se ha publicado de productos similares, capacidad de proceso con respecto a la variabilidad que se ha observado en lotes manufacturados, estudios clínicos y no clínicos con productos de manufactura similar (24).

Cuando se establece un espacio de diseño para un proceso de manufactura, trabajar dentro del espacio de diseño, o si se obtienen resultados en un lote que estén dentro del espacio de diseño no se considera como un cambio o una desviación. Trabajar fuera de las especificaciones u obtener atributos fuera del espacio de diseño se considera como un cambio o desviación y normalmente inicia un proceso de cambio posterior a la aprobación regulatoria. El espacio de diseño se considera como el logro final del proceso de comprensión en el desarrollo de nuevos productos y procesos. Una vez que se prueba el espacio de diseño, se harán más fáciles los requerimientos de cambios posteriores a la aprobación. (50)

En el paradigma QbD, los cambios de proceso dentro del espacio de diseño no requieren revisión o aprobación. Así, las mejoras a los procesos durante el ciclo de vida del producto para la consistencia del proceso y el rendimiento o desempeño se pueden realizar con menos sometimiento. Además de la flexibilidad regulatoria, una mayor comprensión del proceso de

manufactura permitiría una evaluación de riesgos más informada. Los cambios que se presentan durante el desarrollo se deben utilizar para comprender mejor el producto y su proceso.

Al generar experiencia de manufactura e identificar las oportunidades de mejoras al proceso, se puede revisar el espacio de operación dentro del espacio de diseño sin la necesidad de sometimiento posterior a la aprobación. A lo largo del ciclo de vida del producto, se pueden necesitar los cambios al proceso, y tal vez requieran caracterización del proceso, validación y presentaciones de los cambios para el espacio de diseño aprobado.

El manejo del ciclo de vida permite hacer cambios en la formulación y procesos de manufactura durante el desarrollo y crear oportunidades adicionales de generar conocimiento extra y sustentar más el del espacio de diseño que se establece (6).

Se ha considerado que la excesiva regulación y las estrictas especificaciones de los productos en sus diferentes etapas, entorpecen enormemente el grado de innovación farmacéutica. Un espacio de diseño grande tiene flexibilidad para el proceso para acomodar las variaciones durante la fabricación. La información inicial para establecer el espacio de diseño son la literatura, la experiencia, el conocimiento, el diseño de experimentos y la evaluación de riesgos. El desarrollo de espacio de diseño comienza con el desarrollo de productos y continúa durante todo el ciclo de vida del producto a medida que se genera más conocimiento. La posibilidad de moverse dentro de un espacio de diseño preestablecido sin la necesidad de sometimiento adicional es prometedor para tener una mayor flexibilidad regulatoria en comparación con el enfoque tradicional (28).

En cuanto a aspectos críticos de la formulación y el proceso, se investiga en qué grado su variación impactan al producto terminado. Se deben realizar estudios farmacéuticos durante el desarrollo para investigar el resultado final al variar en un amplio espectro de valores de los atributos de los materiales, diferentes opciones de operaciones unitarias, y parámetros del proceso. Estas estrategias en conjunto permiten establecer el espacio de diseño.

De acuerdo con la definición, el espacio de diseño es multifactorial, ideal para explorar no sólo el efecto de los atributos materiales individuales o parámetros del proceso, sino también sus interacciones y efectos combinados. Por lo tanto se deben realizar, los experimentos multivariados, que demuestren las posibles interacciones de los parámetros para guiar su identificación. Un espacio de diseño se puede describir incluso también en términos de relaciones matemáticas más complejas, las funciones dependientes del tiempo, o como una combinación de variables, tales como componentes de un modelo multivariado.

Un espacio de diseño también se puede desarrollar solamente para las formulaciones, en términos de composición en lugar de componentes, que consta de rangos de cantidad excipiente y sus propiedades fisicoquímicas (por ejemplo distribución de tamaño de partícula, grado de sustitución de polímeros) basado en un conocimiento mejorado sobre un rango más amplio de atributos de materiales. Se debería justificar la razón fundamental para establecer el espacio de diseño con respecto a los atributos de calidad tales como bioequivalencia, estabilidad, robustez de fabricación, etc. Los ajustes a la formulación dentro del espacio de diseño dependientes de los atributos de materiales no necesitan someterse a un cambio posterior a la aprobación regulatorio dentro de QbD.

Para un proceso de fabricación, se pueden aplicar espacios de diseño independientes para una o más operaciones unitarias. También se puede establecer y aplicar un solo espacio de

diseño que abarque varias o múltiples operaciones unitarias en una línea. Incluso es válido un espacio de diseño para el proceso entero.

Un espacio de diseño también se puede desarrollar en múltiples escalas, pero se debe justificar pertinentemente un espacio de diseño que se desarrolló a escala pequeña o piloto para el proceso de fabricación propuesto a gran escala de producción, y discutir los riesgos altamente factibles en la operación a gran escala. En general, si un espacio de diseño de proceso se rá aplicable a múltiples escalas operativas, se debe describir el espacio de diseño en términos de parámetros pertinentes independientes de escala. Debido a que el espacio de diseño, depende potencialmente de la escala y los equipos, un espacio de diseño a escala de laboratorio tal vez no sea relevante para el proceso a escala comercial. Entonces se hace esencial la verificación del espacio de diseño a la escala comercial esencial, a menos que se demuestre que el espacio de diseño es independiente de la escala. Sin una buena comprensión del producto y el proceso, se limita la capacidad de aumentar la escala eficientemente, se limita llevar a cabo un análisis de las causas raíces y requiere generar un conjunto de datos adicionales en la escala mayor que se propone.

Al operar dentro de los rangos normales de funcionamiento se asegura un nivel que se desea de consistencia del producto y de desempeño de proceso durante la fabricación de rutina. Cuanto se acercan los rangos de operación de las variables de proceso a los límites del espacio de diseño, se tiene mayor riesgo de que se produzcan fallos. Para este tipo de procesos es de gran importancia la capacidad con que la estrategia de control detecta y mitiga el riesgo para el producto y el desempeño del proceso.

En algunos casos, se pueden identificar los límites en los que si se rebasan habrá fallos. Es decir establecer márgenes de fallo. Puede ser importante establecer límites en los intervalos de tolerancia aceptables, al acercarse a los límites de los fallos para mitigar los riesgos que están cerca de dichos límites. La aplicación de un intervalo de tolerancia por lo general no es necesaria cuando los márgenes de fallo no están cerca del límite de los espacios de diseño. Usualmente no es esencial establecer este margen de fallo para establecer el espacio de diseño.

Se pueden utilizar modelos multivariantes basados en fundamentos químicos, biotecnológicos o de ingeniería para construir el espacio de diseño. La finalidad de la experimentación y el modelado es crear una comprensión de todas las variables que impactan atributos de calidad críticos y representar las relaciones en forma de espacio de diseño. El espacio de diseño está asociado a la criticidad a través de los resultados de la evaluación de riesgos con la cual se determinan atributos de calidad críticos asociados con parámetros críticos. Contiene el rango aceptable probado para parámetros de proceso críticos y valores aceptables para atributos de calidad críticos, además sirve para describir la relación funcional entre estos. Se debe demostrar o establecer que los parámetros no clasificados o excluidos del diseño experimental no son realmente parámetros de proceso críticos. Antes de que el espacio de diseño quede establecido, se debe hacer esfuerzo para que haya la menor cantidad posible de parámetros de proceso no clasificados. El espacio de diseño puede contener rangos de operación para parámetros de procesos clasificados con la categoría de criticidad intermedia. Se debe incluir en el sometimiento la Información relacionada al sitio de fabricación y escala. En la gran escala, los parámetros de proceso pueden variar, mientras que los atributos de materias primas normalmente no varían.

Para el espacio de diseño los enfoques para la justificación y sustento pueden incluir consideraciones geométricas, cinemáticas, transferencia de masa y calor, o números adimensionales además de la verificación continua durante la fabricación comercial.

Una comprensión mejorada del proceso de manufactura y un espacio de diseño expandido debe resultar en una flexibilidad mayor de manufactura durante la validación del proceso. Debido a que los espacios de diseño aseguran la calidad del medicamento, estos límites también deben tener la base de los criterios de aceptación de validación. Los límites con que se establece la variabilidad aceptable en la calidad del producto y atributos de desempeño de producto también deben servir como criterios de aceptación de validación del proceso. Una vez que se ha creado el espacio de diseño del proceso, la validación del proceso se usa para demostrar que el proceso resultará en un producto de calidad aceptable si se opera dentro del espacio de diseño y que los lotes pequeños y/o sistemas de lote a escala piloto que se usaron para establecer el espacio de diseño modelan precisamente el desempeño del proceso de escala de manufactura comercial (24).

De esta manera, en el paradigma QbD, los resultados de parámetros de manufactura imprevistos que están dentro del espacio de diseño idealmente no deben arriesgar la validación. Después de que se ha establecido y validado el espacio de diseño del proceso, las presentaciones regulatorias deben incluir los rangos aceptables para todos los parámetros de operación clave y criterios que definen el espacio de diseño del proceso además de un espacio de operación más reducido, descrito típicamente para medicamentos. Las presentaciones también deben incluir el espacio de diseño del producto, descripción de la estrategia de control, resultados de validación y planes para el monitoreo del proceso.

Una vez que se han identificado todos los atributos de calidad críticos, se puede extender el concepto de espacio de diseño a la calidad del producto en forma un espacio de diseño multidimensional, con cada atributo de calidad sirviendo como una dimensión (11).

Después de la aprobación, se deben monitorear los atributos críticos de calidad para asegurar que el proceso se está desempeñando dentro de la variabilidad aceptable definida que sirvió como base para la presentación del espacio de diseño del proceso. El beneficio primario de un espacio de diseño expandido de un proceso es un enfoque más flexible por parte de las agencias regulatorias.

El espacio de diseño se puede desglosar en el rango de caracterización, rango aceptable y el rango de operación (16).

Sin embargo, para solicitudes de medicamentos genéricos es opcional el espacio de diseño. La calidad por diseño se puede implementar sin un espacio de diseño, por que la comprensión del producto y el proceso se pueden establecer sin un espacio de diseño formal.

Para adquirir la comprensión aumentada, se requiere experimentación más extensiva para establecer el espacio de diseño para el proceso y el producto.

El establecimiento del espacio de diseño también se puede considerar retrospectivamente en productos existentes. En este caso se establece el espacio de diseño como un marco de trabajo basado en datos históricos de proceso y el producto confirmando un análisis de riesgo hecho previamente (18).

Es posible desarrollar un espacio de diseño para productos ya existentes, los datos de fabricación y el conocimiento del proceso se puede usar para sustentar el espacio de diseño de un producto existente. Se puede utilizar la información relevante, por ejemplo, la fabricación a escala comercial, mejora del proceso, acción correctiva/preventiva (CAPA por sus siglas en inglés Corrective Action, Preventive Action) y datos de desarrollo. Tal vez no sea posible lograr solamente con datos de fabricación con los que se cuenta, una región expandida de operación y una comprensión de las interacciones multiparámetro, para operaciones de fabricación que se realizan bajo rangos de operación cerrados en un equipo fijo. Los estudios adicionales pueden generar la información para desarrollar un espacio de diseño.

No es necesario desarrollar el espacio de diseño para un producto existente, a menos de que se tenga la necesidad y deseo específicos de utilizar un espacio de diseño para lograr un grado más alto de comprensión del producto y el proceso. Esto puede aumentar la flexibilidad y robustez de fabricación (39).

Una combinación de rangos aceptables probados, desarrollados desde la experimentación con una sola variable, no son un espacio de diseño. Los rangos aceptables que se han probado desde la experimentación de una sola variable, pueden carecer de la comprensión de interacción entre parámetros de proceso y/o atributos materiales. (30)

2.15 Enfoques preliminares del control en proceso

Se entiende por control de proceso:

- Medir el verdadero comportamiento del proceso.
- Comparar y analizar lo observado con los objetivos propuestos.

Una estrategia de control se define como “un conjunto planeado de controles derivado de la comprensión del producto y procesos actuales que asegura el desempeño del proceso y la calidad del producto”. La estrategia de control en el paradigma QBD se establece por medio de la evaluación de riesgos, que tiene en cuenta la criticidad de atributos de calidad críticos y la capacidad de proceso (24).

La estrategia de control puede incluir los siguientes elementos: control de procedimiento, controles en proceso, pruebas de liberación de lotes, monitoreo de procesos, pruebas de caracterización, pruebas de compatibilidad y pruebas de estabilidad (24).

La estrategia de control se requiere para asegurar que las materias primas y los procesos están dentro de los límites más bajos y más altos pretendidos. Se controlan rutinariamente durante la producción los parámetros y las materias primas para asegurar la reproducibilidad (6).

Los controles de proceso se presentan en diferentes etapas de este según las necesidades. Se deben desarrollar controles de proceso para que este sea estable con el fin de que siga alcanzando los objetivos de la calidad del proceso y en consecuencia del producto. Esta fase da como resultado las herramientas y/o medios de los que se valen los operadores, para obtener y mantener las especificaciones del producto y proceso. En esta fase se busca:

- a) Desarrollar un sistema que sea capaz de controlar el proceso.
- b) Transferir al personal productor, el proceso, su diseño y las formas de controlarlo.

La Figura 11 Diagrama de entrada salida para el desarrollo de los controles de procesos, esquematiza en qué manera se deben desarrollar los controles en proceso.

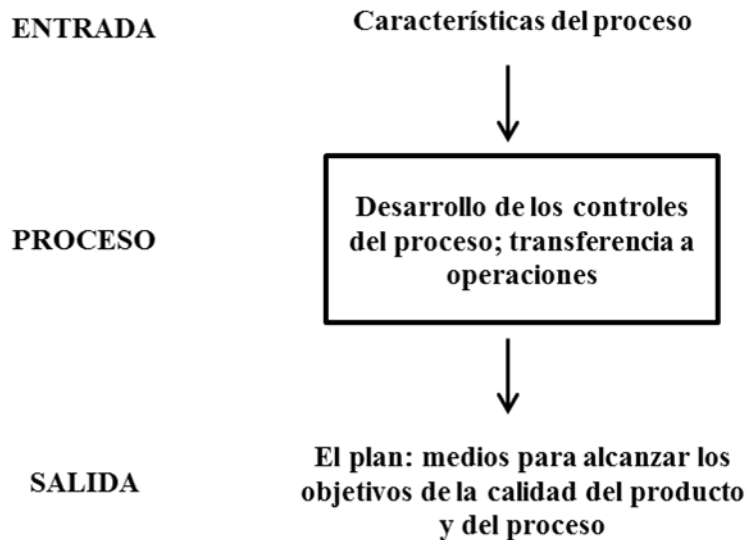


Figura 11 Diagrama de entrada salida para el desarrollo de los controles de procesos (1)

El primer control en proceso, consiste en verificar que se disponga de todo lo necesario para arrancar el proceso. Es decir revisar todos los pasos preparatorios. Tal vez desde los proveedores o incluso antes si se desea dar una última revisión a las características del proceso y el producto, para analizar si este proceso será capaz de alcanzar los objetivos. Es decir se tienen que saber los criterios que satisfacen estos objetivos, y después verificar que se cumplan.

Posteriormente se dan los controles de proceso en marcha, es decir durante las operaciones. Se decide entonces si el proceso continúa o se detiene. Se detiene momentáneamente el proceso si es necesario, se pone a prueba el proceso y el producto en proceso para saber si estos van alcanzando los objetivos. Si es así, se decide continuar. De lo contrario se implementa una acción correctiva. Se tiene que poder distinguir entre cambios reales y falsas alarmas. La Figura 12 Bucle de realimentación, esquematiza como se da la inspección, en la cual los sensores verifican la conformidad.

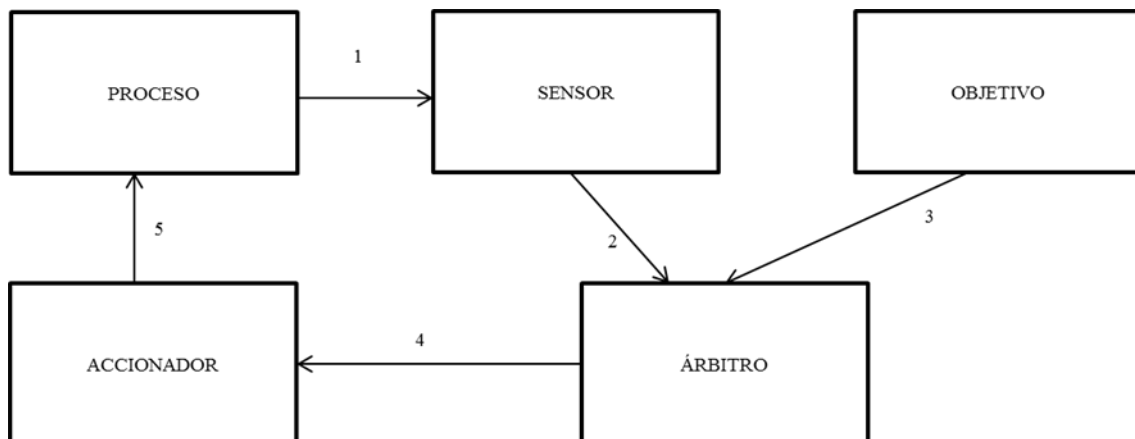


Figura 12 Bucle de realimentación (1)

Otro control en proceso se da al final de este para evaluar el producto final. Se debe asignar esta tarea al personal adecuado que sea capaz de decidir de manera fundamentada en los objetivos de calidad de la siguiente manera:

- Evaluar la verdadera calidad.
- Decidir si el producto es conforme.
- Evitar el sesgo al realizar este dictamen.

Los operadores deben tener la posibilidad de aplicar acciones correctivas. También se debe facilitar la detección de las causas del problema, para facilitar la rectificación. Existen casos en los que no se sabe fácilmente la causa del fallo, lo cual es un problema. Se pueden comparar los productos antes y después de los fallos. De esta manera se sabe que ha cambiado en el producto. Lo mismo se puede hacer con el proceso, comparándolo antes y después del problema y detectar parámetros que han cambiado. Se pueden revisar bitácoras cronológicamente. Rastrear rotación de turnos, nuevos empleados, mantenimiento. Rastrear fechas y tiempos relacionados con el producto. Códigos de fechas, tiempos de espera, fechas de traslados. De esta manera se descartan causas tentativas del problema.

En cuanto se manufacturen lotes a gran escala se debe presentar y discutir el impacto de los cambios en los parámetros del proceso. Es decir las diferencias significativas en los procesos de fabricación a gran escala se comparan contra los lotes piloto, experimentales o a pequeña escala. En especial se comparan diferencias en el rendimiento, la fabricación y la calidad del producto. Toda esta información se presenta de manera que facilite la comparación y análisis. Si no se han producido lotes a escala comercial, es necesario entonces analizar que puede suceder en cuanto a los parámetros al fabricar a escala mayor, todo basado en los atributos críticos de calidad y parámetros de proceso críticos, analizando por cada operación unitaria del proceso.

Para controlar un proceso se utilizan de manera conjunta el control de entrada de materias primas, controles en proceso, vigilancia, espacios de diseño o rango de libertad en las operaciones unitarias individuales o múltiples, y las especificaciones del producto final que indican que se ha alcanzado la calidad deseada. La Tabla 13 Contraste entre la aplicación de los controles de la calidad en los niveles jerárquicos inferiores y en los superiores, resume las diferencias del control de calidad entre los niveles alto e inferior de las empresas.

Tabla 13 Contraste entre la aplicación de los controles de la calidad en los niveles jerárquicos inferiores y en los superiores (1)

Elemento	Aplicación a niveles inferiores	Aplicación a niveles altos
Elementos de control	Físicos, químicos, requisitos especificación	Resúmenes del comportamiento de líneas de productos, departamentos, etc.
Unidades de medida	Naturales, físicas, químicas.	Diversos: dinero, índices, tasas.
Dispositivos sensores	Instrumentos físicos, sentidos humanos	Resúmenes de datos. Sentidos humanos, análisis estadísticos

Continuación Tabla 13 Contraste entre la aplicación de los controles de la calidad en los niveles jerárquicos inferiores y en los superiores (1)

Elemento	Aplicación a niveles inferiores	Aplicación a niveles altos
Quién recoge la información obtenida	Trabajadores, inspectores, administrativos, instrumentos automatizados.	Diversos departamentos estadísticos
Cuando se usan los sensores	Durante las operaciones en curso	Días, semanas, o meses después de las operaciones
Estándares utilizados en la comparación	Especificaciones de ingeniería; procedimientos especificados	Historial; mercado; plan
Quién actúa respecto a la información	Servomecanismos, o supervisores, supervisores de primera línea	Directivos
Aplicación adoptada	Regulación del proceso, reparación, clasificación	Re planificación; mejora de la calidad; motivación.

Al diseñar un proceso se debe dejar margen para ajustar los procesos en caso de ser necesario, para que se logren los objetivos. Como el ajustar la fuerza de una tableteadora o la velocidad de mezclado. Se deben conocer las variables del proceso y los resultados reflejados en el producto. Las variables o condiciones críticas y clave, deben poderse ajustar de manera conveniente y práctica. Debe ser posible predecir qué efectos tendrá la variación de condiciones sobre los atributos del producto. Una manera de averiguar estas relaciones es por medio de la experimentación. La Tabla 14. El control de procesos y sus sensores se dan antes, durante y después de las operaciones, indica cómo se da el control de calidad antes durante y después de las operaciones.

Tabla 14 El control de procesos y sus sensores se dan antes, durante y después de las operaciones (1)

	Antes de las operaciones	Durante las operaciones	Después de las operaciones
Propósito del sensor	Conocer precozmente el efecto de la planificación de la calidad de las operaciones siguientes	Mantener las operaciones en un estado de conformidad con los objetivos	Conocer las “lecciones aprendidas” para utilizarlas en las planificaciones futuras

Continuación Tabla 14 El control de procesos y sus sensores se dan antes, durante y después de las operaciones (1)

	Antes de las operaciones	Durante las operaciones	Después de las operaciones
Tipo de sensor	Sensores especiales y de detección precoz	Generalmente los sensores “normales” necesarios para generar los datos para el control de operaciones	Principalmente un resumen de datos que son subproducto de los ciclos previos de operación
Realizan el análisis de la información obtenida	Los planificadores de la calidad	Las fuerzas operativas	Los “historiadores” que pueden ser planificadores o analistas con dedicación exclusiva
Usan la información obtenida	Los planificadores de la calidad	Las fuerzas operativas	Los planificadores de la calidad.

Debido a que muchos microprocesos tienden a automatizarse, se hace cada vez más necesario el dar mantenimiento a instalaciones y equipos. El mantenimiento se debe programar, cotejar, registrar, realizar por el personal capacitado, con fechas que se cumplan. Es decir se debe auditar

También debe ser sistemática la evaluación del comportamiento. Empezando por la inspección y los ensayos que deben tener responsables. Las mediciones obviamente deben tener establecidos los sensores, sean instrumentos u operadores. De los datos arrojados se debe poder deducir lo que está sucediendo. Es decir el control estadístico de procesos (CEP).

El control estadístico de procesos consiste en aplicar estadística para detectar y analizar problemas del control de procesos. El CEP comienza por la recolección de datos. Se utiliza el gráfico de control de Shewhart, o conocido simplemente como gráfico de control, con el cual se diferencian los cambios reales de aparentes. El uso de la estadística para decidir su sustituye al empirismo.

En general se tienen dos tipos de variaciones en los procesos:

- Un verdadero cambio en el producto o el proceso.
- Un supuesto cambio, provocado por la variación aleatoria. Sobre todo se observan al tomar muestras pequeñas, si se toman grandes los cambios no son notorios. Esto provoca un afalsamiento. Como los cambios aleatorios o al azar no es posible encontrar la causa.

Esta misma aleatoriedad es recurrente. En consecuencia, es necesario saber si un cambio es real para poder investigar el origen. El gráfico de control de Shewhart tiene esta utilidad. La figura 13 es un gráfico de control de Shewhart con el que se pueden observar comportamientos del rendimiento del producto terminado.

RENDIMIENTO DE PRODUCTO TERMINADO

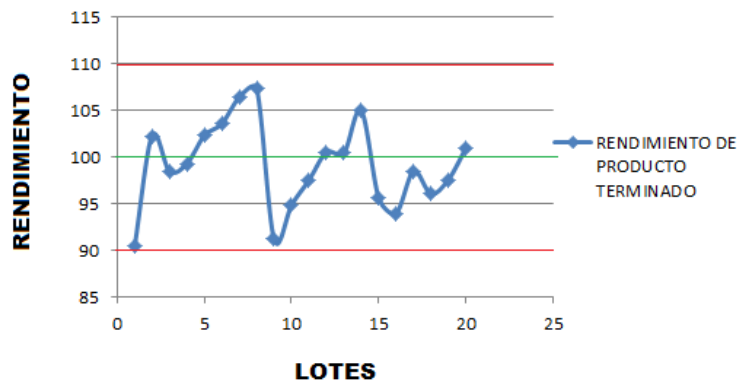


Figura 13 Gráfico de control de Shewhart de rendimiento de producto terminado

Resulta obvio que los operadores deben saber cuál es el comportamiento de referencia con base en los objetivos de calidad establecidos. También deben tener medios para conocer el comportamiento real con base en el sistema de evaluación. Se debe tener la capacidad para cambiar el comportamiento si los resultados no son los deseados. Estos cambios se deben permitir por las características del proceso. Controlabilidad es el grado en que se cumplen los criterios de autocontrol. Pero para esto es necesario establecer responsabilidades para saber que tanto debe haber autocontrol. Es decir, establecer criterios de autocontrol.

En resumen, la responsabilidad por los resultados se debe equilibrar de acuerdo a los criterios de controlabilidad. Cada parámetro a controlar es un bucle de realimentación. Se puede clasificar a los parámetros u objetos de la siguiente manera:

- Atributos o características del producto, como concentración de principio activo, peso, grosor, etc.
- Características o atributos del proceso. El control de estas características es lo que más aportan características al producto, por ejemplo, temperatura, humedad relativa, velocidad de agitación.
- Características y atributos de efectos secundarios. No afectan como tal a la calidad del producto, pero pueden provocar otro tipo de problemas, por ejemplo, rendimiento, estados físicos y mentales del personal, daños ambientales, etc.

Resulta útil aplicar el principio de Pareto en procesos y productos si se presentan muchos controles de proceso. Es decir dar prioridad a los pocos vitales y restársela a los muchos triviales. Para esto se deben identificar las variables predominantes. Usualmente estas variables predominantes están más estrechamente relacionadas con las gestiones reparativas, e l transcurso del tiempo en el proceso, componentes como materiales y equipos (montajes), destreza y habilidades de los trabajadores, información. Son igualmente necesarias las herramientas tanto estadísticas como las gerenciales.

Las hojas de análisis para el control de procesos, deben servir para identificar: unidades de medición, el sensor sea humano o instrumental, valores de referencia, tolerancia de uniformidad, número de mediciones, tamaño de muestras, puntos o criterios para decidir, responsabilidades.

Un producto, a lo largo de su proceso, sufre muchas decisiones con respecto a sus atributos. Por esta gran cantidad de decisiones, los bajos niveles u operadores deben estar capacitados para tomar estas decisiones. Siempre teniendo como prioridad a la calidad. Estos operadores deben contar con todo lo necesario para realizar sus tareas. Deben ser confiables si se decide permitirles decisiones importantes. Por ejemplo, dentro de las farmacéuticas todo personal puede reportar desviaciones.

En caso de que el producto final o terminado no cumpla con las especificaciones, se puede contemplar la posibilidad de aprobar y liberar el producto, siendo necesaria la recolección y análisis de información y datos, que es la medición y observación, ambas humanas y tecnológicas. El análisis de estos datos se debe utilizar para decidir. Mucha de esta recolección en niveles inferiores se da en el momento en tiempo real. Por ejemplo la apariencia del producto a granel. En los altos niveles la información está más resumida; sobre todo en tendencias y con el principio de Pareto. Es recomendable reducir el número de pases de esta información para de esta manera tomar medidas más rápido.

Para decidir sobre liberar un lote no conforme es necesario analizar además:

- Entorno y maneras de uso del producto.
- Consumidores.
- Riesgos potenciales a la seguridad y la salud.
- Ética y deberes con la sociedad.
- Fecha para su liberación y entrega.
- Comparar la viabilidad económica de esta y otras opciones, viabilidad económica de la empresa y los consumidores.

Ciertos productos no conformes pueden ser utilizados aun cuando no cumplen con ciertas especificaciones. Esto debido a que hay especificaciones menos exigentes que otras. Por ejemplo si las tabletas tienen dureza alta, a arriba del límite superior pero cumple con otras especificaciones más importantes como concentración de principio activo, disolución, y tiempo de integración, se puede considerar la posibilidad de comercializar el producto a sí. En términos resumidos analizar las desviaciones. Es conveniente designar un comité que evalúe estas posibilidades en las desviaciones. Los sistemas de control de procesos están expuestos a inconstancias y errores. Los cambios de personal se traducen en personal no capacitado. La solución a estos problemas son las auditorías. Una auditoría de calidad es una inspección autónoma del comportamiento de la calidad. Las auditorías son para obtener información independiente y no sesgada, para tener confianza de que los productos son conformes con las especificaciones, y de lo que se hace en los procesos, es conforme con los procedimientos.

En muchas ocasiones se hace más hincapié en la conformidad con las especificaciones que en la satisfacción de las necesidades de los clientes. En este sentido la validación es la solución. De acuerdo a la FDA la validación de un proceso es un programa documentado que proporciona un alto grado de garantía de que un proceso concreto producirá consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones previamente determinadas y los atributos de calidad. Idealmente en una estrategia de control se establecen controles necesarios, basados en los requerimientos de pacientes, que se apliquen durante todo el ciclo de vida del producto (desarrollo de formulación y proceso), producto final, incluyendo principios activos, la fabricación, del medicamento empacado y distribución.

Si se presentan cambios en el producto, su proceso o controles en proceso, se debe asegurar que las consecuencias no intencionales estarán ausentes.

Aunque el principal objetivo de desarrollar una estrategia de control es asegurar la seguridad, eficacia y calidad del producto, se deben también asegurar otros aspectos como la seguridad y salud del personal, protección del medio ambiente, facilidad para fabricar, problemas de suministros relacionados, y la rentabilidad.

2.16 Estrategias de Control y pruebas de Liberación en Tiempo Real

La liberación en tiempo real es la capacidad de procesar datos para garantizar la calidad del producto y es gratificante en la reducción analítica, material, retrabajos y el costo de rechazo. Cuando este tipo de liberación se aplica correctamente, con los ensayos del producto se debe de confirmar la calidad integral en el producto. Un producto es susceptible de liberación en tiempo real si las especificaciones sólo confirman la calidad y no controlan el proceso como es el caso del enfoque de calidad por pruebas.

Los resultados de estudios determinan cuales variables son críticas y cuáles no, con las críticas se establece una estrategia de control de pruebas en proceso, a materias primas y pruebas finales. Con la estrategia de control se debe asegurar la consistencia al producir un producto de calidad planeada. Para desarrollar una estrategia de control se necesita implementar un proceso estructurado en el cual debe participar un equipo multidisciplinario de expertos en el que se relacione el desarrollo farmacéutico con la fabricación y los controles técnicos con los equipos usados en los procesos. La estrategia de control debe incluir controles en proceso y controles de insumos de entrada como materias primas, y del producto en sus diferentes etapas.

Los controles en proceso incluyen todos los controles que se necesitan realizar durante el proceso, incluyendo controles de parámetros críticos de proceso, atributos y componentes de materiales en proceso, así como parámetros de equipos e instalaciones que se deben ser controlados o monitoreados para alcanzar los atributos críticos de calidad del producto y con ello seguridad de que el producto reúne su perfil del objetivo de calidad del producto (28). Todo con base en la comprensión del producto, su formulación y su proceso, así como la identificación de las fuentes de variación. Al identificar y comprender las fuentes de variación se pueden mejorar los controles en proceso. La variabilidad de un parámetro de proceso tiene impacto en la estrategia de control que se utilizará. Sin embargo el control de un parámetro no lo hace no crítico.

Se debe poder comprender a todos los niveles la manera en que las estrategias de control se relacionan desde con atributos de calidad críticos hasta con aspectos operacionales. Por ejemplo (13):

- El personal debe comprender los controles de materias primas y en proceso que establecen para mantener el proceso operando dentro del espacio de diseño y buscar oportunidades para facilitar controles, a medida que se obtiene conocimiento.
- Los ingenieros deben saber cómo las condiciones de operación de equipos tienen impacto en la calidad del producto.
- El personal de aseguramiento de calidad debe saber en dónde está el riesgo más alto en el proceso.

Una vez que se alcanza un nivel suficiente de comprensión del proceso, se debe desarrollar una estrategia de control, con la que se asegure que el proceso se mantendrá en control dentro de la variación normal en los atributos materiales y rangos de operación del proceso. La comprensión de los procesos debe ser identificar dónde están los puntos de control adecuados en el proceso de fabricación.

Con un enfoque sistemático de desarrollo farmacéutico se genera comprensión del producto y se identifican fuentes de variación. Las fuentes de variación que pueden tener un impacto en la calidad se debe identificar apropiadamente, comprender y subsiguientemente controlar.

Todas las fases que incluye QbD están asociadas con el desarrollo de una estrategia de control que se relaciona directamente con el nivel de comprensión del proceso (10).

Los puntos de control se deben encontrar donde la variación es más alta o cuando un parámetro crítico de proceso impacta más en el control de la calidad del producto final. Por ejemplo, los atributos críticos de las materias primas pueden ser entradas críticas a una etapa del proceso. Un mecanismo para controlar el proceso es controlar la calidad de la materia prima de manera que siempre resulte en un producto consistente.

La estrategia de control se puede usar para ajustar los parámetros del proceso para ajustarse a la variación de los atributos de las materias primas. Esta última estrategia se debe contar con sistemas de mediciones que puedan medir los atributos críticos de materias primas, que después se ajustan otros parámetros críticos del proceso, y en consecuencia se mantiene el control del proceso. Por ejemplo, la cantidad de agua y la granulación de punto final de mezcla pueden variar de lote a lote basado en el tamaño de los granulos.

Para asegurarse de que un proceso de fabricación se mantiene dentro de los límites descritos en el espacio de diseño, se requiere definir una estrategia de control apropiada. La estrategia de control se define como un conjunto planificado de los controles, derivados de la comprensión actual del producto y el proceso, que garantiza el desempeño de proceso y la calidad del producto. (41)

La variabilidad en el proceso de manufactura se puede provocar por la variabilidad en los principios activos o materias primas y sus atributos. Para sólidos o sales se evalúa por ejemplo distribución del tamaño de partícula, distribución de la forma de partícula, densidad, área de superficie, cohesividad de flujo, fricción, módulo elástico, contenido amorfó, compactabilidad, higroscopicidad, y carga eléctrica. Al vincular atributos críticos de calidad del producto y atributos de materias primas de entrada se facilita la identificación y comprensión de los atributos más críticos de materias primas. (13)

Con una comprensión mayor del producto, su fabricación y funcionamiento se puede justificar el uso de métodos alternativos para determinar si un producto (intermedio o final) cumple con sus atributos de calidad. Al usar estas alternativas se puede sustentar las pruebas de liberación en tiempo real, es decir, "la capacidad de evaluar y garantizar la calidad del producto en-proceso y/o al final con base en los datos de proceso" (atributos de materias primas y productos en medidas, parámetros de proceso). Por ejemplo, la uniformidad de dosis unitaria que se realiza en proceso (por ejemplo, mediante la variación de peso, junto con el ensayo de infrarrojo cercano) pueden ser pruebas de liberación en tiempo real y tiene un mayor nivel de

aseguramiento de la calidad en comparación con las pruebas tradicionales del producto final.
(50)

Una estrategia de control puede incluir pero no se limita a (30):

- Control de atributos de materiales de entrada (por ejemplo principios activos, excipientes, materiales en proceso y embalaje primario) basado en una comprensión de su impacto en el proceso o la calidad del producto.
- Especificaciones de producto.
- Controles para operaciones unitarias que tienen un impacto en los procesos o en la calidad del producto (por ejemplo el secado con la degradación del principio activo, el tamaño de partícula del granulado en la disolución)
- Pruebas en proceso o liberación en tiempo real en lugar de pruebas al producto terminado (por ejemplo mediciones y controles de atributos de calidad críticos durante el proceso).
- Los métodos y frecuencia del monitoreo y control asociados, un programa de monitoreo (por ejemplo pruebas a lotes enteros a intervalos regulares) para verificar modelos de predicción multivariados)
- Control de instalaciones y condiciones (en especial climáticas) de funcionamiento de equipos, controles durante el proceso sobre todo de operaciones unitarias que tienen impacto en alguna etapa.

Estos controles deben basarse en el producto, la formulación y la comprensión del proceso y deben incluir, como mínimo, el control de las fuentes de variabilidad que pueden afectar la calidad del producto. El objetivo es diseñar un sistema capaz de compensar la variabilidad de entrada en el sistema (por ejemplo, a través de las materias primas) de una manera adaptable con el fin de proporcionar una calidad de producto constante. Esto permite un sistema de fabricación alternativo, donde la variabilidad de los materiales de entrada pueda limitarse no tan estrechamente, ya que el proceso está diseñado para ser sensible a la variabilidad.

En la estrategia de control se deben facilitar los controles con retroalimentación y los controles deben ser predictivos, además de contar con las acciones preventivas y correctivas apropiadas. La estrategia de control tiene la finalidad de reducir la región identificada por las especificaciones del producto con el fin de garantizar una calidad constante del producto. El objetivo del control de las operaciones unitarias es el de crear herramientas para compensar la variabilidad de entrada en el proceso, ampliando así la región de aceptación para las variables en la entrada al proceso de fabricación (por ejemplo, los atributos de la materia prima) y, posteriormente, el espacio de diseño de procesos. La Figura 14 Relación entre el espacio de diseño con y sin estrategia de control y las especificaciones de producto, esquematiza que el espacio de control debe estar dentro del espacio de diseño y de esta manera, si se sale del espacio de control no se incurre en una desviación.

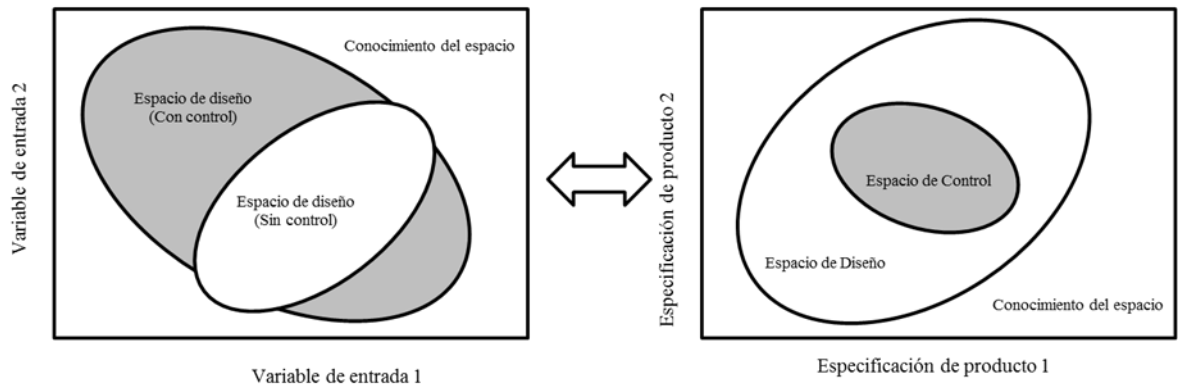


Figura 14 Relación entre el espacio de diseño con y sin estrategia de control y las especificaciones de producto (50)

En la figura 13, tanto el espacio de las variables de entrada y el espacio de especificación de producto se consideran como subconjuntos de un espacio más amplio de conocimiento, que representan el conocimiento histórico o experimental. El espacio de diseño con la estrategia de control implementado es mucho más amplio que un espacio de diseño sin controles. La región correspondiente a alrededor de las especificaciones de los productos (llamados espacio de control) es en consecuencia mucho más estrecha que la región correspondiente al espacio de diseño sin controles. Para lograr un control más estricto de las variables de calidad final, se tiene que aceptar una mayor variación en las variables manipuladas. Dicho de otra manera, la variabilidad se transfiere de las especificaciones del producto a las variables manipuladas.

El rango de operación normal (o espacio de control) se define como los límites superiores y/o inferiores para los atributos de las materias primas y los parámetros de proceso críticos entre los que el atributo y el parámetro se controlan rutinariamente durante la producción para asegurar la reproducibilidad.

Como en la figura 13, el espacio de control debe estar dentro del espacio de diseño, que es un límite más alto y más bajo para materias primas o un proceso dentro del cual un parámetro y un material se controlan regularmente lo que asegura la calidad del producto. El espacio de diseño cubre el espacio de control. Si el espacio de control es mucho más pequeño que el espacio de diseño, entonces se considera robusto. De lo contrario, puede que se necesite un control estricto de proceso para asegurar que el proceso opere constantemente dentro del espacio de diseño (6).

El espacio de diseño y la estrategia de control se deben verificar y mejorar durante el ciclo de vida del producto, sobre todo cuando se adquieren nuevos conocimientos. Por esta razón, las herramientas de verificación continua de proceso se deben aplicar para controlar el proceso y realizar ajustes en el proceso y/o en la estrategia de control. La verificación continua del proceso es una aproximación al proceso de validación que incluye el seguimiento continuo y evaluación del desempeño de los procesos de fabricación. Se puede mejorar la evaluación del proceso de fabricación si se genera sustancialmente más información sobre la variabilidad y el control del proceso. El monitoreo también se puede combinar con los bucles de retroalimentación para ajustar el proceso para mantener la calidad de salida. La ventaja del uso de verificación continua de procesos es que proporciona la base para un desempeño robusto de proceso y un sistema de monitoreo de la calidad del producto, además de que incrementa el

conocimiento de l producto y el proceso y facilita las oportunidades de mejora continua de procesos y calidad de l producto. Esto genera un a mayor garantía de que se tiene un estado permanente de control (a través de la adopción de herramientas estadísticas adecuadas), lo que permite la detección precoz de los problemas relacionados con la fabricación y las tendencias, y contribuye a la verificación del espacio de diseño. (50)

Todas estas estrategias en conjunto tienen la función de compensar la variabilidad de entrada de los insumos. Es decir, si se comprende mejor el producto y su proceso, serán más flexibles las especificaciones de insumos. Esto facilita la liberación en tiempo real.

Implícitamente un enfoque de QbD mejorado, es el concepto de asociar el perfil del objetivo de calidad del producto con la estrategia de control (28).

Un sistema de calidad moderno no puede carecer de la mejora continua. Esta tiene por objetivo mejorar la eficiencia por medio de la optimización del proceso y la reducción del desperdicio de esfuerzos de producción. Se enfoca primeramente a reducir la variabilidad en el proceso y en las características de calidad del producto.

La mejora continua es un conjunto de actividades que se lleva a cabo para mejorar la capacidad de reunir requerimientos regulatorios. Típicamente tiene 5 fases:

- Definir el problema y los objetivos del proyecto, específicamente.
- Medir aspectos clave del proceso actual y coleccionar datos relevantes.
- Analizar los datos para investigar y verificar las relaciones de causa y efecto. Determinar cuáles son las relaciones e tratar de asegurar que se han considerado todos los factores. Buscar la causa raíz de los defectos si los hay.
- Mejorar u optimizar el proceso actual con base en el análisis de datos usando técnicas como el Diseño de Experimentos para tener un nuevo estado del proceso futuro.
- Controlar el estado futuro del proceso para asegurar que cualquier desviación empezando por el objetivo se corrija antes de que resulten efectos. Implementar sistemas de control, tal como control de proceso estadístico, tableros de producción, lugares de trabajo visibles y monitoreo continuo de procesos.

La mejora continua incluye; ajustes de punto de un proceso entero, técnicas de control avanzadas, nuevos equipos del mismo diseño, rediseño de algunas fases del proceso, cambio de un proceso de trabajo, simplificar documentos, automatizar procesos, instalación de mediciones en línea, eliminación de operaciones unitarias, cambiar el espacio de diseño y actualizar la estrategia de control.

Con las pruebas de liberación en tiempo real no se eliminan todas las pruebas al producto terminado necesariamente, por ejemplo se puede proponer pruebas de liberación en tiempo real para algunos atributos. Si todos los atributos críticos de calidad (relevantes para las pruebas de liberación en tiempo real) se aseguran durante el monitoreo en proceso y/o pruebas a materias primas y producto en proceso, entonces las pruebas realizadas al producto final no son necesarias para liberación de los lotes.

Se puede decir que el control de procesos en la manufactura continua es más sencillo. Sin embargo es más necesario, definir, medir y relacionar parámetros de calidad, en todas las etapas durante el proceso, para aquellos parámetros del producto final, de tal manera que el régimen del proceso se pueda optimizar (44).

2.17 Transferencia de tecnología

El diseño del control no se debe dejar o postergar hasta que se haga la transferencia de planificación de operaciones. Y a que si se posterga, probablemente el proceso no se podrá controlar por completo, o se gasten muchos recursos. En cuanto a procesos críticos, el diseño de control es completamente obligatorio. Las crisis de calidad, están relacionadas con el diseño de sistemas de control.

Se sabe que aunque se cuente con instalaciones funcionales para el propósito deseado, los problemas se provocan en su mayoría por el personal, en especial aquellos de los sistemas de control.

Al realizar la transferencia de conocimientos o transferencia de tecnología, se deben establecer los objetivos del proceso que se han de alcanzar, es decir especificaciones. Son útiles los procedimientos con instrucciones, precauciones, reuniones para pasar esta información, con presentaciones de descripciones escritas y visuales, con posibilidad de discusiones y preguntas. Toda la transferencia se debe formalizar y estructurar, debe ser ordenada y completa.

Se puede afirmar que la transferencia es el último paso del mapa de carreteras de la planificación de la calidad. Las fases siguientes consisten en la planificación a diferentes niveles jerárquicos, y a que los problemas de la aplicación son diferentes, y cada nivel tiene aspectos críticos característicos.

Las actividades de transferencia de tecnología son importantes y a que es una parte crítica del ciclo de vida del desarrollo del producto y tiene un impacto directo tanto en actividades del manejo de riesgos como en el establecimiento de estrategia de control (32).

La información relacionada con el producto, así como su comprensión, se da a lo largo del ciclo de vida del producto.

Los niveles de control son los siguientes:

En el nivel 1 se utiliza control de ingeniería automática para monitorear en tiempo real los atributos de calidad críticos de materiales de salida. Este nivel de control es el más adaptado. Se monitorean los atributos de materiales y se ajustan automáticamente los parámetros de proceso para asegurar que los atributos críticos de calidad son consistentemente conformes a los criterios de aceptación establecidos.

En el nivel 1 se pueden permitir pruebas de liberación en tiempo real y tener un nivel aumentado de aseguramiento de calidad comparado con las pruebas tradicionales al producto final. Se debe mencionar que la adopción de la tecnología analítica de procesos no es la única manera de implementar pruebas de liberación en tiempo real (por ejemplo el uso de modelos predictivos como un sustituto de las pruebas de liberación tradicionales, en las que el modelo se puede definir en términos de medidas tradicionales en proceso).

El nivel 2 consiste en control farmacéutico con reducción de pruebas al producto final y atributos de materias primas flexibles y parámetros de proceso dentro del espacio de diseño establecido. Todo esto con lineamientos de Calidad por Diseño que ya se han mencionado, como la comprensión del producto e identificación de fuentes de variabilidad, para lograr una reducción de dependencia de pruebas al producto final.

El nivel 3 es el nivel de control tradicional que se usa en la industria farmacéutica. Ya se ha mencionado en el capítulo 1.

2.18 Control de procesos de Fabricación para producir una calidad consistente en el tiempo

Bajo el enfoque de Calidad por Diseño en los medicamentos genéricos, se deben comprender los efectos en la calidad del producto de las materias primas, incluyendo tanto principios activos como excipientes, y los parámetros del proceso. Esto significa que los fabricantes tienen conocimiento del rango de operación, así como del rango de atributos críticos de las materias primas y los parámetros del proceso (14).

El rango probado se puede establecer con base en los datos históricos y/o experimentales. También se puede establecer en base a la experiencia científica y operativa.

Se deben hacer las siguientes preguntas sobre el espacio de diseño (14):

- ¿Cómo se establecieron el espacio de diseño y el control de este espacio para cada operación unitaria?
- ¿El espacio de diseño es independiente del diseño del equipo y el tamaño de lote para cada operación unitaria?
- ¿Cómo se relaciona el espacio de control con el espacio de diseño?
- ¿De qué manera se relaciona el espacio de control con los rangos de operación en el lote maestro?

Es probable que el espacio de diseño de los medicamentos genéricos se establezca con lotes a pequeña escala utilizando el diseño de experimentos y el conocimiento previo, y es posible que se tenga que verificar a escala comercial (14).

En las técnicas tradicionales que se utilizan en la supervisión de procesos se aplica una combinación de modelos matemáticos y que se basa en el conocimiento. Las pruebas en proceso han tenido un papel importante en la vigilancia y el control de procesos farmacéuticos. Si cualquier resultado de pruebas en el proceso no cumple con los límites predefinidos, el lote se desecha y la causa raíz de la falla se identifica y se remedia. Si es necesario, el proceso se modifica y se actualiza de modo que el resultado de las pruebas en proceso o al final cumplan los límites predefinidos. El enfoque de calidad por diseño es más proactivo. Durante la fase de diseño, se identifican las etapas del proceso cuyo fallo podría resultar en incumplimiento de los objetivos de calidad. Como un primer paso hacia la Calidad por Diseño, se puede establecer la monitorización de procesos para tener una indicación anticipada de falla factible. Al establecer por completo la Calidad por Diseño, se requiere el control de procesos de los pasos críticos para asegurar que se mantenga la calidad (14).

Los procesos de validación también tienen un ciclo de vida (diseño, calificación y verificación del proceso en marcha) ya que en un manejo de riesgos que se realiza inicialmente para la validación de lotes comerciales se pueden realzar las áreas en donde el enfoque particular y la colección de datos puedan demostrar el nivel deseado de robustez del proceso comercial. El monitoreo continuo (por ejemplo, por medio de la verificación continua de l proceso) puede servir para demostrar la consistencia real y ser la base para la mejora continua del producto (39).

2.19 Planeación estratégica de la calidad

Es de suma importancia informar al personal de los cambios que habrá si se ha puesto en vigor un nuevo sistema, sea de producción o de gestión de calidad, y como serán afectados.

Es muy necesario contar con un consejo de calidad. Es obligación de este consejo de calidad reflejar las intenciones en cuanto a la calidad en sus políticas. Estas políticas deben estar actualizadas. Normalmente las políticas de calidad escritas, tienen como objetivo cumplir con las necesidades y expectativas de los clientes. Usualmente estas políticas declaran también que sus productos tienen la misma o mayor calidad que los de los competidores. Incluyen también la mejora continua así como la calidad interna.

En los proyectos, primero se dan los objetivos, después se identifican las acciones con las que se alcanzarán los objetivos, y posteriormente se proveen los recursos. Usualmente los altos directivos proponen objetivos. En el caso de los recursos, son los niveles que están debajo de los altos directivos los que solicitan recursos. Todos los objetivos necesitan que cierto personal de la empresa se dé a la tarea de alcanzarlo, y esto demandará recursos (1).

En las empresas en cuanto a la planificación refiere, normalmente se dan los proyectos globales y después se despliegan los subproyectos. En ciertas empresas los niveles superiores saben que subdivisiones tendrán los proyectos globales a subproyectos. Algunas veces deberán encomendar esta tarea a las jefaturas para que ellos asignen los proyectos más pequeños.

Las prácticas del pasado son:

- Cada departamento trata de alcanzar sus propios objetivos de calidad, esto en detrimento del comportamiento global.
- No se hace por reducir desechos crónicos debido a la calidad.

Todo esto se debe a un enfoque de la gestión de la calidad que no es ni estructurado ni sistemático. Uno de los problemas para introducir nuevos sistemas de gestión de la calidad ha sido la resistencia a ciertos cambios como hacer a un lado lo empírico, cambios de posición en los puestos, incluso desconfianza de que lo nuevo funcione, etc. Esto puede resolverse con pruebas piloto que demuestren los buenos resultados (1).

Al implementar proyectos de mejora se obtienen beneficios adicionales como un personal más capacitado en cuanto a planificación y control de calidad, además de fomentar el trabajo en equipo. Si hay planificación de la calidad, no debe haber ambigüedades de ningún tipo. Los objetivos deben ser claros, con presupuestos, calendarios, especificaciones, etc. Tiene que haber planes específicos para lograr estos objetivos. Las responsabilidades deben estar deslindadas, con las descripciones de puestos de trabajo. Se tienen que suministrar los recursos necesarios. Además es necesario revisar los progresos logrados, con informes normalizados.

2.20 Etapas de validación de procesos de acuerdo a la FDA

Las etapas de validación de acuerdo a la FDA son las siguientes:

Fase 1. Diseño del proceso. Se define durante esta etapa el proceso de manufactura comercial, basado en conocimiento generado a través del desarrollo de actividades de escalamiento (23).

Fase 2. Calificación del proceso. Durante esta fase, se evalúa el diseño del proceso para determinar si el proceso es capaz de dar como resultado manufactura comercial reproducible (23).

Fase 3. Verificación continua del proceso. Se realiza el aseguramiento en marcha durante la producción de rutina en la que el proceso permanece en estado de control (23).

La Tabla 15. Fases de validación resume de qué manera se da la validación en sus diferentes etapas.

Tabla 15 Fases de validación (23)

Fase 1		
Fase	Objetivo	Actividades típicas
<ul style="list-style-type: none"> Diseño del proceso 	<ul style="list-style-type: none"> Definir el proceso comercial basado en conocimiento generado a través de actividades de escalado. El resultado es el diseño del proceso adecuado para la manufactura de rutina que producir consistentemente productos que reúnen sus atributos de calidad críticos. 	<ul style="list-style-type: none"> Una combinación de diseño del proceso y el producto (QbD). Actividades de desarrollo del producto. Experimentos para determinar parámetros, variabilidad y controles necesarios. Evaluación de riesgos. Otras actividades que definen el proceso comercial. Pruebas de diseño de experimentos.

Continuación Tabla 15 Fases de Validación (23)

Fase 2		
Fase	Objetivo	Actividades típicas
<ul style="list-style-type: none"> • Calificación del proceso 	<ul style="list-style-type: none"> • Para confirmar que el diseño del proceso es capaz de crear la manufactura comercial reproducible. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño de instalaciones. • Calificación del equipo e instalaciones. • Calificación del desempeño del proceso. • Fuerte énfasis en el uso de análisis estadístico de datos del proceso para comprender la consistencia del proceso y su desempeño.

Continuación Tabla 15 Fases de Validación (23)

Fase 3		
Fase	Objetivo	Actividades típicas
<ul style="list-style-type: none"> • Verificación continua del proceso. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tener a seguramiento en marcha de que el proceso permanece en estado de control a través de procedimientos de calidad e iniciativa de mejora continua. 	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión del producto. • Colección de datos de cada lote. • Tendencias de datos y análisis estadístico. • Calibración. • Manejo de revisión y retroalimentación del equipo de producción. • Iniciativas de mejora a través de la experiencia del proceso.

CAPÍTULO 3

RIESGOS

3.1 Aspectos preliminares de riesgos

Riesgo se define como la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad o severidad de dicho daño (4). Más que evitar pérdidas económicas, el objetivo final de la gestión de riesgos en la industria farmacéutica está enfocado en el paciente y es garantizar la seguridad de este mientras se asegura la eficacia del medicamento, en contraposición al manejo de riesgos al negocio asociados con desarrollo farmacéutico.

La fabricación y uso de un medicamento, incluyendo sus componentes, necesariamente implica algún grado de riesgo (35). La calidad o conformidad con especificaciones de este es solo un aspecto de los riesgos. Por esta razón existen los estudios clínicos.

En años recientes el manejo de riesgos se ha hecho cada vez más importante en la industria farmacéutica. Incluso aunque se han usado por mucho tiempo las herramientas de análisis de riesgos en el proceso de desarrollar y fabricar medicamentos, no se implementó por muchos años un proceso de manejo de riesgos exhaustivo y con comprensión.

Inicialmente el proceso para el que se tienen que evaluar los riesgos, se define y delimita, y sus peligros se enfocan y centran. Después se identifican los pasos separados del proceso y se acoplan para las posibles desviaciones o modos de fallo (¿Qué podría salir mal?) así como las consecuencias (51).

Un riesgo que siempre se trata de controlar es el de la sobredosis, o una dosis subóptima, los daños debido a contaminación o adulteración. Todo esto se puede deber a fallos en las operaciones unitarias y en materias primas las cuales puede que no sean adecuadas para su propósito.

El manejo de riesgos a la calidad se puede definir como una acción integrada dirigida en primer lugar a identificar, evaluar y priorizar riesgos, y en segunda a minimizar, monitorizar y controlar el evento no deseado que se relaciona (52).

En el contexto de QbD es importante el enfocarse en la seguridad y salud del paciente, con respecto a la calidad que se relaciona al desarrollo y la manufactura de medicamentos. El manejo de riesgos es un proceso continuo y en muchos casos una operación que se repite frecuentemente (52).

Si bien se sabe que todo medicamento es dañino en mayor o menor grado, en cuanto a formulación siempre se busca el menor daño posible, el principal medio es la dosis. Para esto sirve la gestión de riesgos al iniciar el desarrollo de la formulación.

La información de los estudios de desarrollo farmacéutico puede ser la base para el manejo de riesgos a la calidad. Puede ser útil incluir conocimiento o información relevante de experimentos que dan resultados no esperados (8).

Una de las mayores utilidades de la gestión de riesgos de calidad es que ayuda a tomar mejores decisiones, además de dar a conocer aspectos importantes que se deben ser monitorear e inspeccionar.

Dos principios fundamentales de la gestión o manejo de riesgos de calidad son (4):

- La evaluación del riesgo para la calidad debe basarse en el conocimiento científico y en última instancia, se debe relacionar eventualmente con la protección del paciente; y
- Debe concordar con el nivel de riesgos involucrado el nivel de esfuerzos adecuados que se hacen, además de la formalidad y la documentación del proceso de gestión o manejo de riesgos de calidad.

Este enfoque pretende a grandes rasgos evaluar, controlar, comunicar y revisar riesgos a la calidad del medicamento a lo largo de todo el ciclo de vida del producto. En un proceso robusto se integran los elementos pertinentes de tal manera que sea acorde con la magnitud de un riesgo dado.

En cualquier momento de un proceso pueden ser tomadas decisiones con respecto a la gestión de riesgos. Por ejemplo regresar a una etapa previa para investigar, y con ello mejorar la gestión de riesgos

A grandes rasgos, los pasos o fases de la gestión de riesgos son (4):

- Identificación del problema y las cuestiones sobre el riesgo, para determinar qué tan factible es un riesgo.
- Recopilación de información acerca del peligro, daño o impacto en la seguridad de los consumidores, todo asociado al riesgo.
- Disposición de responsabilidades y recursos para responder al riesgo.
- Programación de las acciones y establecimiento de resultados esperados
- Se debe seleccionar el diseño óptimo del producto y el diseño del proceso (por ejemplo, la técnica de fabricación, esterilización terminal contra proceso aséptico).

Un objetivo es generar más conocimiento del comportamiento del producto por medio de una gama de atributos de materias primas y productos en proceso (por ejemplo, distribución de tamaño de partículas, contenido de humedad, propiedades de flujo), opciones de tratamiento, y los parámetros de proceso.

Se debe conocer bien el efecto de la variabilidad de excipiente en los atributos de calidad. El estudio de compatibilidad excipiente con principios activos es una estrategia de mitigación temprana de riesgos. Se deben excluir del desarrollo los excipientes que interactúan con el principio activo candidato.

Para excipientes hay riesgos de que estos estén contaminados, adulterados o tengan un desempeño o características técnicas inadecuadas. Se sabe que los excipientes de diferentes proveedores no son verdaderamente equivalentes. Esto se debe evaluar ya que a causa de los excipientes puede haber fallo en el desempeño del medicamento si el excipiente no cumple su función, lo que aumenta el riesgo al paciente. El desempeño se da en el proceso, durante la estabilidad, y después de la administración. Para gestionar riesgos en cuanto a excipientes es útil que participe personal de diseño y desarrollo junto con los de compras. (43)

Algunos riesgos importantes en cuanto a excipientes son (43):

- Riesgo de que los proveedores entreguen y/o se usen excipientes inadecuados.
- Riesgo de usar excipientes equivocados para la formulación (error de formulación).
- Riesgo de usar una proporción errónea de alguno o varios excipientes.
- Riesgo de que algún lote de excipiente esté dentro de alguna parte que no se ha reconocido o caracterizado del Espacio de Diseño (por ejemplo interacción que ocurra en un rango particular de una especificación de un excipiente que no se ha incluido en el Espacio de Diseño).
- Riesgo de obtener y usar un excipiente adulterado.

Muchos excipientes se usan en otras industrias además de la farmacéutica, como la alimenticia, cosméticos o cuidado personal. Lo que ocasiona que no lleguen a ser aptos o adecuados para la industria farmacéutica. Otro problema es que hay diferentes proveedores que tienen diferentes fuentes para obtener excipientes supuestamente del mismo grado lo que provoca que haya variabilidad de lote a lote, de proveedor a proveedor y muy posiblemente desempeños que no son equivalentes. Las farmacéuticas se deben anticipar a la variabilidad de lote a lote y de proveedor en las propiedades de excipientes. Una fabricación exitosa de un producto robusto requiere usar excipientes que estén bien definidos y procesos que en conjunto den como resultado un producto consistente.

Una de las funciones de la gestión en Calidad por Diseño es garantizar que los equipos de trabajo tengan y utilicen las herramientas de evaluación del riesgos, con las que sean capaces de realizar revisiones al riesgo y tener opiniones que se basen en la ciencia en los momentos más críticos durante el ciclo de vida de la investigación y diseño (36).

La comprensión del proceso se logra cuando se entiende la relación entre los atributos de calidad críticos (CQAs) y todas las fuentes de variación (x) en el proceso de fabricación, sobre todo parámetros de proceso (36):

$$y = f(x)$$

Ecuación 6: Relación entre los atributos de calidad críticos (CQAs) y todas las fuentes de variación (x)

La herramienta más útil puede ser la evaluación de riesgos.

Las principales fuentes de variación de la calidad o de entradas de procesos incluyen (36):

- Atributos de materiales (peróxidos, contenido de agua, impurezas)
- Parámetros de proceso (temperatura, fuerza, velocidad)
- Diseño de equipos (placas en agitadores, tipo de agitador, tipo de superficie)
- Sistemas de medición (preparación de la muestra, tiempo de extracción).
- Ambiente (humedad relativa, temperatura, contenido de oxígeno)
- Personal (operador o analista)

Se debe notar que el total que si el total de variación del proceso se mide por desviación estándar de los datos de lotes medios o regulares función de todas las fuentes que se mencionaron (36):

$$\sigma_{\text{Total}} = f(\sigma_{\text{Material}} + \sigma_{\text{Proceso}} + \sigma_{\text{Equipos}} + \sigma_{\text{Medición}} + \sigma_{\text{Ambiente}} + \sigma_{\text{Personal}})$$

Ecuación 7: Total de fuentes de variación

El objetivo de la comprensión de procesos es poder predecir cómo las fuentes de variación (x) afectan a las características técnicas o desempeño de los atributos críticos de calidad (y) y ser capaz de controlar estos parámetros para controlar la calidad y con ello lograr producir un producto con la calidad deseada y alcanzar el perfil de calidad del producto. Uno de los retos iniciales para diseñar y desarrollar un producto de principio activo nuevo es identificar todas las posibles fuentes de variación para un nuevo proceso particular de fabricación. La lista de posibles fuentes de variación puede ser muy grande, demasiado grande para estudiarla toda experimentalmente. Afortunadamente, en la Calidad por Diseño existen herramientas para evaluar sistemática todas las posibles entradas a un proceso para identificar a las relativamente pocas entradas que tienen la posibilidad mayor de impacto en el proceso. Es decir la aplicación del Principio de Pareto (36).

Una vez que los atributos críticos de calidad y atributos de desempeño de procesos (PPA) están relacionados con insumos y entradas para el proceso, $Y_i = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ por medio de un proceso de evaluación de riesgos, se pueden diseñar los experimentos de manera eficiente para el desarrollo de modelos predictivos y confirmar relaciones casuales (36).

Antes de realizar una experimentación amplia, el siguiente paso fundamental es asegurarse de que las mediciones críticas se realizan utilizando metodologías aptas. En una evaluación completa de los riesgos se deben identificar aquellas medidas que son sospechosas. Un simple gráfico de frecuencia de los datos con los límites de especificación puede ser una indicación cuando la variación es un problema potencial (36).

Los estudios de calibración de repetitividad y reproducibilidad son herramientas útiles para evaluar la contribución relativa del sistema de medición de la variación total de un producto fabricado.

Si la medida contribuye más de 10% de la variabilidad total, a menudo se justifica el desarrollo de un método adicional. Sin embargo, algunos métodos deben aportar una variación mucho menor al total. La medición de niveles de trazas de impurezas genotóxicas a menudo es un ejercicio de desarrollo de método particularmente difícil, ya que los límites de seguridad se acercan a los límites de cuantificación. La oportunidad de mejorar los métodos analíticos o implementar un método totalmente nuevo puede alcanzarse más fácilmente en el futuro si se usa el concepto de "objetivo de perfil analítico". Este define los criterios analíticos necesarios para lograr un desempeño analítico equivalente o mejor. La comprensión de métodos analíticos es crucial para la Calidad por Diseño.

Combinar la clasificación formal de los riesgos y un diseño de experimentos estadístico es una combinación útil de herramientas en calidad por diseño, que se utiliza ampliamente.

Conocimientos adicionales se pueden obtener mediante la aplicación del análisis multivariante [LVM, el análisis de componentes principales (PCA)] y la fuente de datos de lotes integrados, proceso, estabilidad, y los conjuntos de datos de Bidesempeño. Estas herramientas benefician al generar conocimiento a partir de una base de datos (36).

El manejo de riesgos a la calidad es un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos a la calidad del medicamento a lo largo del ciclo de vida del producto.

Una implementación exitosa de manejo de riesgos, no solo incluye las especificaciones basadas en riesgo de medidas de calificación, si no también la definición de medios para controlar los riesgos relacionados a la calidad del producto y el desempeño del proceso (52).

3.2 Tipos de fallos

Existen fallos internos, es decir en los procesos, y fallos externos; o sea en el funcionamiento del producto. Los internos resultan en reprocesos o pérdidas de recursos, y los externos en pérdida del mercado. Ambos son costosos. Es más importante evitar fallos externos, ya que si estos se presentan, los consumidores evitarán comprar los productos. Usualmente es más costoso corregir los fallos externos (25). Es importante para esto, tener una base de datos informática sobre las frecuencias y tendencias de fallos en el diseño y sus componentes, y listas de diseños, componentes y proveedores aprobados. Toda esta información es más importante para los profesionistas que formulan y diseñan.

3.3 Identificación de atributos de calidad críticos y parámetros críticos de proceso.

Para identificar atributos de calidad críticos y parámetros críticos de proceso, la FDA sugiere implementar procedimientos basados en la evaluación del riesgo que tiene la calidad del producto final; atributos de calidad que podrían ser críticos o parámetros de proceso que podrían ser críticos. El riesgo está vinculado al impacto que una variación de un atributo de materia prima, de un producto intermedio o de un parámetro de proceso, tiene sobre atributos de calidad críticos del producto terminado. Este procedimiento de evaluación de riesgo se denomina evaluación de riesgos de calidad, que se define como "el proceso cualitativo o cuantitativo de la vinculación y combinación de la probabilidad de ocurrencia y severidad o gravedad de daño". La evaluación de riesgos se realiza típicamente al principio del proceso de desarrollo farmacéutico, y se repite a medida que más información esté disponible y se obtiene un mayor conocimiento en el desarrollo y la fabricación del producto. Llevar a cabo una evaluación de riesgos antes del desarrollo farmacéutico ayuda a decidir que estudios se realizarán.

La gestión de riesgos a la Calidad es un enfoque sistemático o una herramienta para la comprensión de los riesgos, para encontrar su causa raíz y su impacto en la calidad. De acuerdo a la ICH Q9 "La gestión de riesgos para la calidad es un proceso sistemático para la identificación, evaluación y control de riesgos para la calidad de los productos farmacéuticos en todo el ciclo de vida del producto". Incluye la evaluación de riesgos, la mitigación, la eliminación, la comunicación y la revisión. La evaluación científica, se basa en el conocimiento de los riesgos para la calidad del producto y se relaciona con la seguridad del paciente.

El resultado del procedimiento de evaluación de riesgos debe ser una lista de parámetros seleccionados posibles con base en los conocimientos previos, los primeros principios científicos y la experimentación. Esta lista se puede reducir y definir más, mediante la experimentación para determinar la importancia de las variables individuales y las interacciones potenciales. Una vez que se identifican los parámetros significativos, se pueden estudiar más a fondo para lograr un nivel más alto (posiblemente mecanicista) de comprensión de los procesos. Los atributos de calidad y parámetros de proceso ambos críticos pueden evolucionar a lo largo del ciclo de vida del producto, desde el desarrollo inicial hasta la comercialización y hasta la discontinuación del producto.

Como se ha mencionado, en el paradigma de Calidad por Diseño, el perfil del producto objetivo resume los objetivos generales de la seguridad y la eficacia de un programa de desarrollo farmacéutico y lo relaciona con el marbete. El perfil del producto objetivo incluye las propiedades técnicas o desempeño de producto que son relevantes para el paciente y, junto con la ayuda de los conocimientos previos en la identificación de los atributos de calidad críticos. Los riesgos para estos atributos de calidad críticos se identifican con la evaluación inicial de riesgos en el desarrollo de la formulación. Con esta evaluación inicial se facilita la identificación de la posible interacción entre los componentes de la formulación, las operaciones unitarias y los atributos de calidad críticos. Los productos y procesos se deben diseñar para obtener conocimiento acerca de estos riesgos, diseñar estrategias para eliminar o mitigar estos riesgos y cumplir con los objetivos establecidos en el perfil del producto objetivo. Los conocimientos adquiridos en el análisis de los riesgos a los atributos de calidad críticos permiten la construcción del espacio de diseño más significativo. Con la variación de los parámetros críticos de materias primas, productos en proceso y de procesos dentro de los límites del espacio de diseño se producen medicamentos consistentemente con características deseadas. Al poner más énfasis en los eventos de alto riesgo se incrementa el nivel de protección de los pacientes. Con el proceso impulsado científicamente se mejoran la transparencia y la fiabilidad del fabricante. Con el enfoque en el riesgo para el paciente, junto con el enfoque de desarrollo flexible se ahorran valiosos recursos, aumenta la confianza en la calidad y reduce los riesgos de cumplimiento. El principio de manejo de riesgos a la calidad se puede aplicar a diversos aspectos de la calidad farmacéutica de manera proactiva o retrospectiva, como el desarrollo de productos, transferencia de tecnología, producción, evaluación farmacocinética, distribución, inspección, validación, presentación o proceso de revisión y gestión del ciclo de vida. En el desarrollo de productos la gestión de riesgos es de aplicación útil con la selección de materias primas, disolventes, excipientes, materiales de embalaje, empaque y etiquetado, desarrollo de la formulación, el desarrollo de procesos y mejora de procesos.

El manejo de riesgos a la calidad se debe realizar a principios, y durante la fase de planificación del proyecto de desarrollo de la formulación para permitir el establecimiento de prioridades y la mitigación de los riesgos.

La figura 15 Diagrama de gestión de riesgos durante el desarrollo, muestra los pasos a seguir durante el desarrollo para aplicar análisis de riesgos.

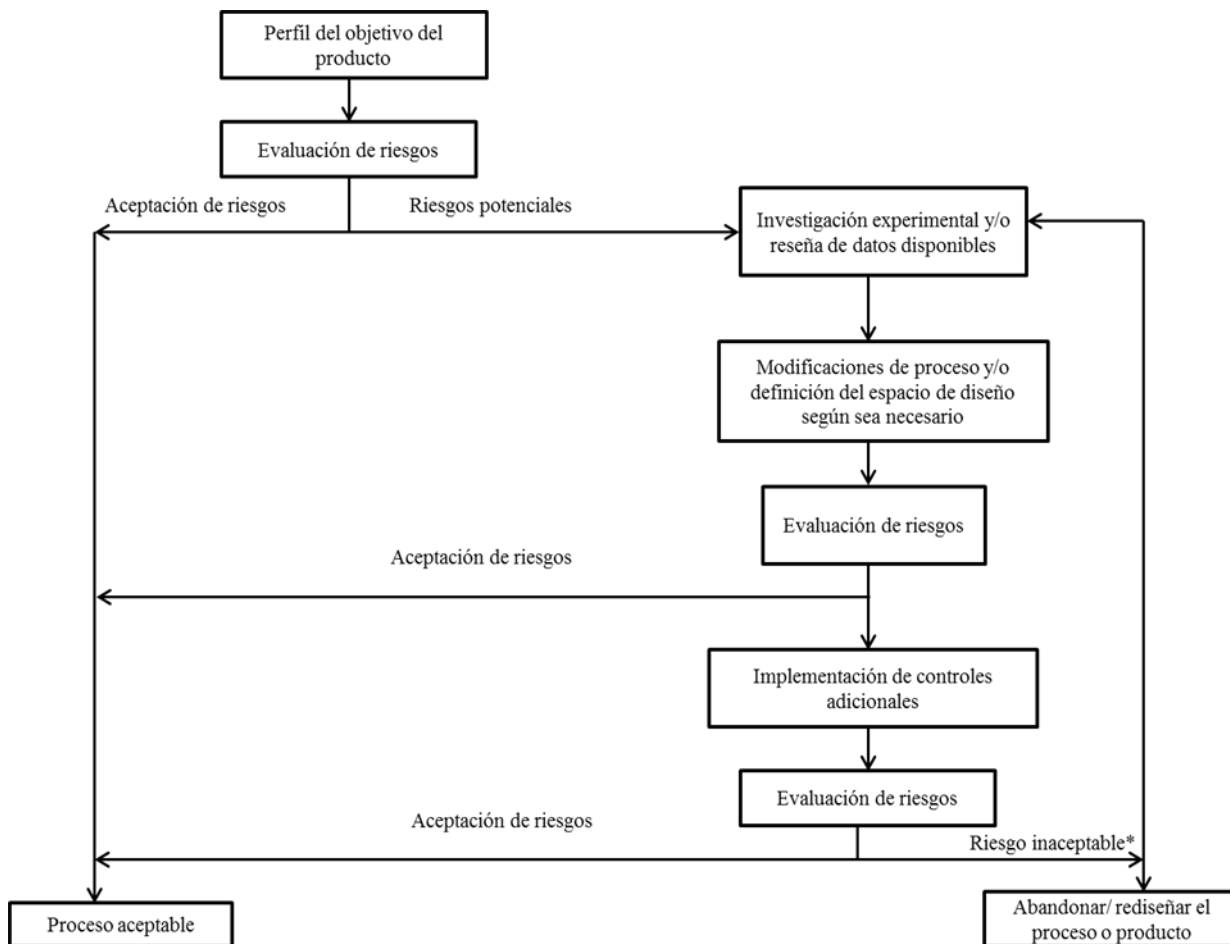


Figura 15 Diagrama de gestión de riesgos durante el desarrollo (35)

*En la figura 14 el ciclo se repite hasta que se obtiene el producto o el proceso con un riesgo aceptable o se hace una decisión para rediseñar el proceso o el producto.

Mediante la identificación de áreas de interés y la canalización de recursos, se manejan de forma adecuada los riesgos para la seguridad, eficacia y calidad de los componentes de la formulación de productos y los parámetros de proceso. La identificación de los atributos críticos de proceso y calidad ayuda a definir la estrategia de control. Con el aumento de la experiencia y el conocimiento, aumentan las posibilidades de lograr el éxito en la aplicación del manejo de riesgos a la calidad. La evaluación del riesgo se lleva a cabo a lo largo de la vida del proyecto, con lo que requiere conocimiento efectivo, seguro y un sistema de gestión de la documentación.

Véase el siguiente **Ejemplo de Controles de Proceso Críticos para impurezas genotóxicas en la síntesis de un principio activo:**

El proceso tiene dos fases que son: reacción y recristalización: Cada fase del proceso tiene múltiples pasos del proceso y/o operaciones unitarias como se indica abajo:

Reacción:

- Reacción de A con B.
- Cristalización del principio activo crudo.

- Separación.

Recristalización:

- Disolución de un entortamiento (cake) húmedo y filtración.
- Siembra (adición de una pequeña cantidad del principio activo para saturar la solución).
- Separación.
- Molienda.

Se categorizan los controles de proceso, dependiendo del impacto de alguna variación del proceso en algún atributo de calidad crítico del principio activo. Los controles de proceso pueden ser críticos para un paso dado del proceso si poseen una o más de las siguientes características:

- El paso genera impurezas que no se remueven más tarde en el proceso.
- El paso es el único en que se remueve una impureza o impurezas dadas.
- El paso controla propiedades físicas críticas del principio activo.

Si uno de estos factores no aplica entonces el control es no crítico (35). La tabla 16 Identificación de controles de proceso críticos para impurezas genotóxicas en un principio activo, clasifica como críticos o no críticos estos controles en proceso:

Tabla 16 Identificación de controles de proceso críticos para impureza genotóxicas en un principio activo (35)

Identificación de controles de proceso críticos para impureza genotóxicas en un principio activo		
Paso del proceso	Controles de proceso críticos	Controles de proceso no críticos
Fase 1: Reacción	Cantidad del reactivo A	Cantidad de Isopropanol
	Cantidad del reactivo B	Temperatura de reacción
	Tiempo de l reflujo de reacción	Velocidad de a gitación durante la reacción
		Prueba en proceso de terminación de la reacción
		Temperatura de destilación
		Tiempo de destilación
		Prueba e n proceso para a gua residual
	Volumen de destilación final	
	Velocidad de a gitación del lodo del crudo	

Identificación de controles de proceso críticos para impureza genotóxicas en un principio activo		
Paso del proceso	Controles de proceso críticos	Controles de proceso no críticos
Fase 1: Reacción		Temperatura de separación del crudo
		Baño de isopropanol del entortamiento (cake) húmedo de crudo
Fase 2: Recristalización	Filtración de la solución de cristalización	Cantidad de etanol
		Isopropanol residual en el entortamiento húmedo
	Temperatura de disolución	
	Carga mínima de siembra	
	Pruebas en proceso para morfología del cristal de entortamiento húmedo	
	Proporción de etanol/isopropanol	
	Concentración de la solución de cristalización	
	Temperatura de la siembra	
	Tasa de enfriamiento de la cristalización	
	Temperatura de separación de la cristalización	
	Agitación durante la cristalización	
Baño de etanol/isopropanol del entortamiento húmedo		

Identificación de controles de proceso críticos para impureza genotóxicas en un principio activo		
Paso del proceso	Controles de proceso críticos	Controles de proceso no críticos
Fase 2: secado	Temperatura de secado	Pruebas en proceso para el etanol e isopropano y para el agua.
	Tiempo de secado	
Fase 2 molienda	Ninguno	Velocidad de molienda
		Tasa de llenado

3.4 Evaluación de riesgos

La evaluación de riesgos a la calidad es una herramienta para identificar riesgos altamente factibles que se relacionan a las materias primas, procesos y el manejo de estos (22). Se debe evaluar el peligro, analizar y evaluar el riesgo. Se debe describir el problema definido. A grandes rasgos consiste en hacer las siguientes preguntas (4):

1. ¿Qué podría salir mal?
2. ¿Cuál es la posibilidad (probabilidad) de que salga mal?
3. Y si sucede ¿Cuáles son las consecuencias o impacto (severidad)?
4. Y si sucede, ¿El fallo será detectado?

La evaluación incluye la identificación de peligros, basado en un uso sistemático de la información. Después con un análisis se relaciona la probabilidad con la severidad cuantitativa o cualitativa de daño durante un proceso. Finalmente se evalúan los riesgos y se les asigna un valor de riesgo de acuerdo a un criterio definido. Eventualmente se debe reducir a un nivel aceptable. Se debe disminuir la severidad, probabilidad, y aumentar la detectabilidad del daño. El fin es reducir el riesgo a la calidad a un nivel no crítico, implementar un bucle de decisión con el que se asegure mantener el riesgo bajo control (52).

La evaluación de riesgos es la comparación de los riesgos estimados. Con la evaluación de riesgos se debe hacer posible priorizar los riesgos. Con el uso de una escala semicuantitativa se puede hacer la evaluación de riesgos más sofisticada (51).

La evaluación de riesgos se puede realizar para una variedad de propósitos, que incluye pero no se limita a: evaluación de criticidad de atributos de calidad, capacidad de procesos, capacidad analítica de métodos, estabilidad, criticidad de materias primas, compatibilidad de

procesos y productos. El objetivo de cualquiera de dichas evaluaciones de riesgos es priorizar los problemas que agregan riesgo considerable al proyecto entero de tal manera que se puedan solucionar. Se necesitan realizar muchas de las evaluaciones varias veces durante la comercialización de un producto biotecnológico (11).

El punto inicial para el manejo de riesgos durante el desarrollo (por ejemplo una vez que se han seleccionado la formulación básica y el proceso de manufactura asociado) es desarrollar una evaluación inicial de riesgos (35). La evaluación de riesgos ayuda a incrementar la calidad del proceso. Es determinante para variables de entrada a procesos. Con la evaluación de riesgos, se pueden reconocer atributos críticos de calidad que afectarán la calidad final del producto (6).

La evaluación de riesgos se puede utilizar para guiar el diseño del producto, el desarrollo del proceso de manufactura, el establecimiento de control y otros aspectos del manejo de ciclo de vida (28). Se debe repetir la evaluación de riesgos en puntos apropiados durante el desarrollo del producto comercial, incluyendo cuando ocurren cambios mayores al espacio de diseño o cuando se da una expansión fundamental del conocimiento del proceso. La extensión y formalidad de la evaluación de riesgos que se asocia con un cambio debe ser apropiada con el nivel de riesgo, el cual se evalúa con base en el grado de percepción (si está basado en el conocimiento previo o experimentación) de riesgo de la probabilidad de daño al paciente y severidad de esta posibilidad de daño (35).

Basándose en datos del desarrollo y conocimiento previo, se necesita evaluar la severidad del impacto de cada fallo junto con la probabilidad de ocurrencia y se pueden desarrollar los planes de acción para dirigir y controlar factores significativos que se relacionan con variaciones de materia prima (12).

Se pueden utilizar el conocimiento previo, la experiencia, y la ciencia al realizar la evaluación de riesgos para comprender las relaciones entre entradas y salidas, las cuales pueden ayudar a determinar si se debe, cuando y donde aplicar investigación experimental, (no se necesita sujetar todas las relaciones a la investigación experimental (35).

Al principio del ciclo de vida del producto durante el desarrollo de este, es probable que se necesite investigación experimental adicional con los resultados primarios de la evaluación inicial de riesgos para caracterizar las fuentes de riesgo potencial (35).

El riesgo estimado se compara con los criterios de riesgo que se dieron en la etapa de evaluación del riesgo utilizando la escala cuantitativa o cualitativa para determinar la significancia del riesgo. Las consecuencias de los riesgos se encuentran con la evaluación de su impacto y probabilidad de ocurrencia. Se realiza después de que los riesgos se han estimado y es un proceso continuo en que los riesgos se evalúan a lo largo del flujo del proceso contra los criterios de riesgo dados. La información obtenida en el análisis de riesgo se organiza para separar los riesgos inaceptables de los riesgos tolerables. Los riesgos críticos se identifican para la reducción del riesgo y los riesgos tolerables se aceptan como riesgos residuales basado en la garantía de que se están controlando propiamente. El resultado de la evaluación del riesgo se documenta en forma de declaraciones de casos de seguridad con justificaciones de aceptabilidad del riesgo residual y necesidad de reducción del riesgo.

Se debe tolerar un riesgo sólo si existe un beneficio claro al hacerlo y se debe demostrar que el costo de reducir más el riesgo sería desproporcionado con respecto al beneficio que se obtiene.

Para evaluar un riesgo se debe comparar este en función de criterios de riesgo dados. En esta fase es importante la robustez de todos los datos e información con que se cuenta. Por eso se necesita la comprensión del producto y su proceso, en especial sobre su variabilidad.

Siguiendo cada evaluación de riesgos, se hacen los dictámenes con relación al umbral del riesgo aceptable, y si el riesgo excede este umbral. Se discuten las cuestiones siguientes (4):

1. ¿Se ha seleccionado el umbral correcto de un riesgo aceptable?
2. ¿Con las evaluaciones se han identificado correctamente los riesgos y las medidas para manejarlos?

Con esta fase se debe obtener como resultado una estimación cuantitativa del riesgo o una descripción cualitativa de varios riesgos. Puede clasificarse como "alto", "medio" o "bajo". Se debe asociar a circunstancias que podrían generar el riesgo.

Esta fase puede definirse como "Un proceso sistemático de organización de la información para sustentar una decisión de riesgo que se haga dentro de un proceso de gestión de riesgos. Consiste en la identificación de peligros, el análisis y la evaluación de los riesgos asociados con la exposición a esos peligros". Como prioridad en la evaluación de riesgos se debe definir el problema o la declaración de objetivos "¿qué atributos críticos de calidad podrían salir mal"? Se continúa con el análisis de la gravedad, ocurrencia y detectabilidad del riesgo. Si definen bien los objetivos o el problema, se facilita la identificación y elección de las herramientas adecuadas de gestión del riesgo y la información necesaria para enfrentar el riesgo.

La posibilidad de interacción entre las operaciones unitarias y los atributos críticos de calidad son el impulso inicial para el trabajo de desarrollo. Las propiedades fisicoquímicas de los principios activos, por ejemplo, apariencia, solubilidad, polimorfismo, tamaño de partícula, la higroscopicidad, la sal, pK_a , el perfil de estabilidad con solubilidad, pH , temperatura de degradación etc. se investigan a inicios del desarrollo para comprender el efecto de diversas variables en las propiedades del fármaco, para encontrar características biofarmacéuticas y la estabilidad del fármaco. Con el impacto de las propiedades generales del principio activo, como el tamaño de las partículas, la densidad, compresibilidad, área de superficie en la disolución, propiedades de fluidez y solubilidad puede determinar el proceso de fabricación que se adopte.

En términos resumidos, el uso de evaluación cuantitativa de riesgos todavía es escasa en el desarrollo farmacéutico, manufactura, y manejo del ciclo de vida, a pesar de los beneficios que puede aportar (22).

Una evaluación de riesgos se puede hacer retrospectivamente o prospectivamente. Si un efecto adverso (desviación, queja o reacción adversa) sucede, se analizará retrospectivamente. Los métodos prospectivos buscan cuales riesgos podrían ocurrir y evalúan la seriedad de esos riesgos, para escoger subsecuentemente acciones que se deban para prevenir errores y desviaciones (51).

Independientemente de la evaluación de riesgos específica que se usa para evaluar las variables de entrada (por ejemplo materia prima o parámetros de proceso) y su impacto potencial en la calidad del producto e independientemente del punto en el ciclo de vida del

desarrollo del producto en el cual se aplica la herramienta, los resultados generales se puede categorizar como uno de los siguientes (35):

1. Riesgo aceptable, ninguna investigación adicional se garantiza (justificada).
2. Riesgo altamente factible. Se justifica la investigación adicional.
3. Riesgo significativo. Usualmente se requiere una estrategia de manejo de riesgos definida.
4. Riesgo inaceptable. Investigar, reingeniería, o abandonar el proceso o el producto.

3.4.1 Riesgo aceptable

Con la evaluación inicial de riesgo se determina que no es probable que ciertas variables de entrada impacten significativamente la calidad del producto (baja severidad o baja probabilidad). Esta conclusión se puede basar en los datos científicos publicados, la experiencia y el conocimiento previo, información del desarrollo de productos relacionados, y/o experimentos hechos hasta la fecha del producto en cuestión (35)

En cualquier caso, la conclusión es que no se justifica ninguna investigación experimental adicional dirigida a estas variables de entrada como parte del programa de desarrollo.

3.4.2 Riesgo altamente factible

Es probable que algunas variables de entrada caigan dentro de esta categoría en las fases iniciales de desarrollo, (por ejemplo alta severidad, baja probabilidad y también de baja o alta detectabilidad). Las entradas de esta categoría pueden tener un impacto en la calidad del producto pero la incertidumbre existe ya que no se ha establecido una relación o pobremente solo está caracterizada la relación de estas entradas con la calidad del producto (35)

El reto al desarrollar e determinar la mejor manera de dirigir el riesgo altamente factible. Usualmente son posibles los enfoques múltiples, y típicamente más de uno será una manera aceptable para manejar riesgos.

Las opciones pueden ser:

- a) Cambiar el diseño del producto o el proceso para eliminar el riesgo.
- b) Caracterizar mejor el riesgo potencial y determinar si se puede o no identificar una estrategia de control aceptable para tener una manufactura robusta de producto, si es crítica para la calidad.
- c) Hacer experimentos adicionales para mejorar la comprensión del riesgo.
- d) En caso de elegir la opción b, con las investigaciones adicionales se puede demostrar que al operar dentro del espacio de diseño relativamente amplio no se presenta gran riesgo para el producto en cuestión y que la operación está dentro de la categoría de riesgo aceptable. En otras situaciones, se pueden necesitar los controles adicionales para asegurar el manejo apropiado de riesgos.

Las estrategias de control pueden incluir (pero no se limitan a):

- El uso de PAT, enfoques para monitorear un atributo de calidad crítico directamente o para monitorear factores que afectan un atributo de calidad crítico.
- La identificación (por ejemplo por medio de diseño multivariado de experimentos) de rangos aceptables y robados (PARs) en los cuales el proceso si puede producir consistentemente un producto que reúna los atributos de calidad).
- El uso de muestreo y pruebas en proceso tradicionales.

Al rediseñar (opción a) el producto o el proceso, se puede solucionar un problema pero crear otro. La fase de desarrollo, la severidad del problema, y las opciones disponibles tienen influencia sobre la elección de la opción.

Generalmente, el camino o caminos que se elijan en una circunstancia particular dependerá de una variedad de factores como:

- La probabilidad técnica de tener éxito, como se determina por el juicio científico de los expertos.
- Aplicabilidad más amplia de la solución final, que tan práctica será la implementación de la solución de manejo de riesgos que se propone en el entorno de la cadena de suministros.
- Requerimiento de tiempo y recursos, cuánto tiempo y esfuerzo se necesitará para identificar e implementar una solución aceptable.

3.4.3 Riesgo significativo

Las variables de entrada en esta categoría se caracterizan por una relación que se establece con la calidad del producto y reconocer de que la variable de entrada va a requerir control cuidadoso, para asegurar una calidad de producto aceptable (la severidad de tal evento es alta, mientras la probabilidad de este tipo de evento tal vez sea baja o alta dependiendo de las variables y el grado de control de proceso) (35).

Las entradas en esta categoría típicamente forman parte de la estrategia de control definitiva, a menos que se tome la decisión para diseñar el producto o el proceso. Frecuentemente hay pocas variables de entrada que caen en esta categoría al inicio del desarrollo, ya que se habrá hecho trabajo insuficiente para caracterizar el riesgo en esta medida. En efecto el desarrollo puede verse como la investigación de riesgos altamente factibles que se lleva a cabo en conjunto con la optimización del producto y el proceso (35).

La meta de la investigación de riesgos y optimizar es llevar a las entradas dentro de la categoría de riesgo aceptable por medio del establecimiento de tanto un espacio de diseño amplio como una estrategia de control bien comprendida. Para tener éxito en buscar esta meta se debe realizar la evaluación subsecuente de riesgos que requiere el proceso interactivo de manejo de riesgos.

3.4.4 Riesgo inaceptable

A pesar de realizar modificaciones de proceso e implementar controles adicionales, un proceso puede dar como resultado un producto que exceda el umbral de riesgo aceptable para los pacientes (35).

En este punto se debe hacer una decisión. Esto puede variar desde la reingeniería del proceso o el producto a abandonarlos.

Investigar el efecto de varias entradas que se identifican en una evaluación de riesgos permite tener un producto o proceso revisado y tener mayor nivel de comprensión del proceso. Subsecuentemente con otra evaluación de riesgos se categoriza a los riesgos que permanecen, se revela cuales riesgos se dirigieron apropiadamente, cuales permanecen como riesgos altamente factibles, y cuales se deben dirigir como parte de la estrategia de control en general. También resalta si con alguno de los cambios al producto o el proceso se han introducido nuevos riesgos al producto. Se pueden necesitar las repeticiones de optimización de proceso para tener el nivel que se desea de comprensión de proceso y manejo de riesgos (35).

También se debe reconocer que los riesgos de producto y proceso tal vez no se dirijan adecuadamente a pesar de los mejores esfuerzos de desarrollo en cuyo caso se puede requerir una reingeniería del producto o el proceso.

Cuando se considera como suficiente el conocimiento, la comprensión del producto y su proceso como para registrar y comercializar, se debe revisar si los datos de desarrollo son consistentes a un con los análisis y decisiones iniciales y se debe concluir si los riesgos son aceptables.

La variabilidad que no se espera o no se explica puede ser indicador de la posibilidad de una variable de entrada que no se controla suficientemente y que puede impactar significativamente a la calidad.

Si por el contrario se demuestra un producto consistente, se puede concluir que los análisis y decisiones originales fueron apropiados. Pero esto no quiere decir que no se necesite un sistema de manejo de calidad robusto para monitorear la producción en marcha.

El manejo efectivo de riesgos y la subsecuente comprensión del proceso que se obtiene durante el desarrollo se deben aplicar y mantener a través del sistema de gestión de calidad para manejar riesgos relacionados con cambios posteriores a la aprobación. Al enfocar la evaluación de riesgos en controles y revisión de riesgos significativos después de la aprobación con el manejo cuidadoso de cambios de protocolos y acuerdos regulatorios, se puede reducir la carga regulatoria durante la implementación de cambios posteriores a la aprobación.

Los componentes de los planes de manejo posteriores a la aprobación pueden incluir:

- Documentos del manejo del ciclo de vida del producto.
- Atributos críticos de calidad y parámetros críticos de proceso, sus rangos e interrelaciones.
- Espacio de diseño para principios activos, atributos de excipientes y parámetros de proceso.

- Descripción de cómo redirige el espacio de diseño, se verifica o redefine.
- Las estrategias de control de cambios para la evaluación de cambios posteriores a la aprobación para equipos, escala, sitio, etc. Reporte de mecanismos relacionados.

3.5 Identificación de riesgos

Para identificar riesgos se utiliza información relacionada a estos. Incluye datos históricos del proceso o producto, y análisis históricos. De las preguntas que se mencionaron la que aplica a esta fase es ¿qué podría salir mal? Después se procede a predecir consecuencias.

La identificación del riesgo es "El uso sistemático de información para identificar las fuentes altamente factibles de daño (peligros) con respecto a la cuestión del riesgo o la descripción del problema." La información se obtiene a partir de datos históricos, hechos, tendencias, atributos, análisis técnico, los intereses comerciales, opiniones, experiencias, auditorías, etc. En términos generales, son riesgos que se originan por el principio activo, excipientes, proceso, operadores, el medio ambiente y las máquinas. El inicio del proceso de identificación de riesgos son el alcance, incertidumbres, los planes de gestión como el presupuesto disponible, el horario, la calidad, los factores ambientales (internos y externos), quejas de clientes, investigaciones de fallas, auditorías, conocimientos previos, análisis previos y experiencia. Los riesgos se identifican mediante varias técnicas que incluyen la recopilación de información técnica (53).

Para cualquier método de evaluación de riesgos es crucial que se defina bien el problema, se describa y se entienda. Un error común es empezar el análisis del riesgo antes de que el proceso se analiza se delimite bien. Un problema frecuentemente genera urgencia aunque no se comprenda bien (51).

Por ejemplo la lluvia de ideas es la técnica de identificación de riesgos que comúnmente se usa más en la que se utilizan las sugerencias e ideas de los distintos grupos que tienen diferentes antecedentes científicos para articular los riesgos. La desventaja de la lluvia de ideas es que el resultado está afectado por la composición del grupo el que trabaja en la identificación de riesgos. La eficacia del proceso se puede mejorar si se preparan de antemano los objetivos de las reuniones para su distribución a los participantes. Incluso se puede optar por dar comentarios de forma anónima y por lo tanto reducir el sesgo y la influencia humana. (53)

Otro ejemplo que son las listas de verificación, se basan en la experiencia previa y el conocimiento de los riesgos asociados con proyectos similares que se manejaron anteriormente. Pero otros riesgos que no se observaron previamente se deben investigar. (53)

El mapeo es también una herramienta de identificación de riesgos útil para visualizar el alcance de los riesgos en relación con lo demás (mapeo de procesos). La información se evalúa de forma sistemática y el argumento se construye entre significancia y probabilidad del riesgo (53).

El proceso de fabricación para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica generalmente incluye operaciones unitarias como tamizado, mezclado, granulación (húmeda, seca), secado, molienda, recubrimiento, presentación y envasado. En el paradigma de Calidad por Diseño, las variables críticas de materias primas y de proceso se identifican generalmente a

través de la aplicación del diseño de experimentos. Con el aumento en el número de variables de entrada, los experimentos se convierten en un recurso intensivo. La aplicación de las herramientas de modelado, como la dinámica de fluidos computacional (CFD) puede servir para tener una mejor visión para el análisis de los equipos de proceso y dar lugar a ciclos disminuidos de desarrollo de producto-proceso. El trabajo de las operaciones unitarias que tienen el principio de mecánica de fluidos, como la generación de calor, mezcla, separación, secado y transporte de fluidos se pueden facilitar con la dinámica de fluidos computacional.

Las granulaciones húmedas y secas se usan ampliamente en los procesos de fabricación para la densificación de polvo, la mejora de la fluidez, compresibilidad, la uniformidad, la humectabilidad y la capacidad de transferencia. Los retos en el desarrollo robusto de un proceso de granulación húmeda son lograr uniformidad en el desempeño de gránulo y la consistencia del proceso.

En la granulación húmeda en el diseño del proceso se debe tomar en consideración las características del principio activo y de excipientes, la selección del equipo, los parámetros del proceso y reproducibilidad al punto final. Los parámetros del proceso de granulación húmeda impactan significativamente los atributos de calidad críticos influyendo en la distribución de tamaño de partículas, nivel de disolvente residual y friabilidad de gránulo. Para la granulación en lecho fluido es de importancia; cantidades de entrada de aire, velocidad de pulverización, la presión de aire de atomización y el tiempo de secado.

3.6 Análisis de riesgos

El análisis de riesgo es vincular y estimar cuantitativa o cualitativamente, que tan probable es que ocurra un daño así como su severidad. Un aspecto importante es la capacidad o facilidad para detectar un daño (53).

El análisis de riesgos se realiza para estimar el riesgo asociado al peligro o desviación que se ha identificado. Se debe seleccionar una técnica para realizar el análisis de riesgos. Los riesgos se analizan para determinar su probabilidad de ocurrencia e impacto (severidad) en la calidad, el costo, la salud del paciente, el cumplimiento y la frecuencia. La probabilidad de ocurrencia se deriva principalmente de los datos históricos y la experiencia que demuestra la necesidad de datos confiables, accesibles y robustos. A los riesgos se les da una matriz de puntuación y de probabilidad e impacto que se establece para dar prioridad a los riesgos. (53)

Posteriormente se priorizan los riesgos en el proceso de control de riesgo para realizar acciones de mitigación de riesgos. No hay estándares internacionales fijos para definir los criterios de gravedad y probabilidad (53).

Se puede estimar la probabilidad de ocurrencia de un riesgo; cualitativamente (como "alta", "media" o "baja"), semi-cuantitativamente (por ejemplo, "una vez al día") y cuantitativa (por ejemplo, "Todos los días"). Del mismo modo, la gravedad se puede estimar cualitativamente como "muy alta", "alta", "media", "bajo" o semi-cuantitativa (como "Pérdida > 5000", etc). Se debe proporcionar la justificación para la puntuación del riesgo. No es necesario llevar a cabo el análisis cuantitativo de todos los riesgos. Se puede incluir la capacidad de detección como una medida opcional del riesgo si se considera necesario.

Por ejemplo, riesgos a considerar en el desarrollo farmacéutico son la degradación física y química del ingrediente farmacéutico activo. Es un factor crítico importante que puede limitar

severamente el beneficio terapéutico del principio activo candidato. Por lo tanto, en la forma farmacéutica se debe mantener al principio activo en un estado estable hasta su fecha de caducidad. Los requisitos específicos de estabilidad aceptables se definen por la vía de administración, el nivel de seguridad de los productos de degradación y la viabilidad de la estabilización de los principios activos en la formulación. Las reacciones químicas son la causa más común de la inestabilidad de principios activos que conduce a la disminución de la potencia del fármaco y el aumento de las impurezas. Los principios activos tienen diferentes estructuras químicas y son susceptibles a muchas vías de degradación por ejemplo, fármacos con grupos funcionales, tales como éster, amida, β lactámicos, lactona y sulfonamidas sufren reacciones de hidrólisis, oxidación y reducción en el tracto gastrointestinal que se catalizan por el pH, enzimas o flora bacteriana del tracto gastrointestinal. Otros factores ambientales que determinan la estabilidad química de los principios activos candidatos son el oxígeno, la luz, la temperatura, la humedad y los excipientes. La degradación hidrolítica que se cataliza por el pH y la oxidación, puede requerir el control del pH del microambiente de la formulación, utilizando sistemas de amortiguadores. Las impurezas de degradación y su vía de formación pueden ser investigadas mediante pruebas de estrés del principio activo en sólidos (por ejemplo, a 80 ° C/75% HR, 40 ° C/75% RH) y el estado líquido (con varios medios de amortiguadores, o peróxidos). Los precursores de degradación y su mecanismo son pistas importantes en la selección de proceso de fabricación y el material de empaque y embalaje adecuado para el producto (53).

Los compuestos farmacéuticos que muestran polimorfismo son difíciles de desarrollar cuando los polimorfos presentan diferentes propiedades físico-químicas. La forma general amorfa de un fármaco debido a su alta energía libre es menos estable que la forma cristalina. La transformación entre las formas polimórficas puede provocar fallas del producto, en los desafíos analíticos y en las variaciones en la biodisponibilidad. Las tensiones mecánicas como la molienda y la presión de compresión se encuentran entre las causas más notables para provocar esta transformación. Las diferencias de biodisponibilidad de varios polímeros de suspensiones de palmitato de cloranfenicol se han documentado. En el caso de la clase de los fármacos clase II Y IV, una baja solubilidad puede reducir aún más la biodisponibilidad. La degradación del estado sólido se ve influenciada significativamente por el punto de fusión, la cristalinidad y la higroscopicidad (53).

Por ejemplo en cuanto a seguridad, basados en el riesgo para la seguridad de los pacientes, los solventes se agrupan en la clase 1, 2 y 3. Los de Clase 1 son solventes como benceno, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, 1,1 - Dicloroetano y 1,1,1-tricloroetano y tienen toxicidades inaceptables, se deben evitar, a menos que su uso pueda ser justificado estrictamente con una evaluación basada en el riesgo. Los de Clase 2 son disolventes que están asociados con efectos tóxicos menos graves y en general se deben limitar. Los de Clase 3 son menos tóxicos y se pueden usar si son prácticos (53).

3.7 Control de riesgos

Después de que los riesgos se identifican, su impacto se caracteriza y se toman decisiones para tales riesgos, estos se necesitan controlar, lo que frecuentemente es un reto, creativo, tecnológico y económico (11).

En el control de riesgos se deben tomar decisiones para afrontarlos. Se deben reducir a niveles aceptables. La medida que se toma debe ser capaz de solucionarlo.

El control del riesgo se puede sentar en las siguientes cuestiones (4):

- ¿El riesgo está por encima de un nivel aceptable?
- ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?
- ¿Cuál es el equilibrio adecuado entre los beneficios, riesgos y recursos?
- ¿Se han introducido nuevos riesgos como consecuencia de los riesgos identificados que se controlan?

Los riesgos identificados y los riesgos no relacionados con el paciente por lo general se aceptan como riesgos residuales. Los riesgos se deben eliminar cuando sea posible y mitigarlos en otros casos, dependiendo de su gravedad, probabilidad de ocurrencia y detección (53).

La aceptabilidad de un riesgo se determina por las limitaciones reglamentarias, normas, la viabilidad técnica y el conocimiento científico de un proceso. Las decisiones y acciones tomadas se deben documentar, revisar y aprobar (53).

3.8 La reducción de riesgos

La reducción de riesgos incluye mitigarlos y prevenirlos si no están en un nivel aceptable. La acción que se toma puede estar encaminada a disminuir el daño o severidad en caso de ocurrir. Incluso se puede optar por mejorar la detectabilidad. Después de esta medida se debe analizar en qué términos quedaron otros riesgos.

Mientras el desarrollo avanza, las áreas de riesgo altamente factible que impactan a los atributos de calidad críticos del producto se categorizan como aceptables o significativas. Si no se puede disminuir un riesgo significativo a un riesgo aceptable, por medio de la modificación del producto o el proceso, entonces una estrategia de control, si es posible, se aplica para mitigar el riesgo reduciéndolo a un nivel aceptable (35).

La reducción del riesgo es una acción que se lleva a cabo y se debe implementar una estrategia de control de riesgos proactiva para disminuir o reducir el impacto y probabilidad de ocurrencia del peligro, el daño y la severidad de estos. Se deben especificar los criterios de aceptación para cada riesgo crítico que se controla. Después de evaluar los riesgos contra sus criterios de aceptación, se toman las medidas adecuadas para la eliminación o mitigación de los riesgos a los utilizando herramientas como el análisis de la causa raíz, las 4 T's (tolerar, transferir, terminar, tratar), lluvia de ideas, la acción correctiva y acción preventiva (CAPA). El Análisis de Causa Raíz (RCA) de forma reactiva y proactiva sirve para la identificación y eliminación de las causas profundas de un riesgo. Los controles de monitoreo de los pasos críticos previenen la recurrencia del riesgo (53).

Las no conformidades y otros sistemas de deficiencias, incluyen que el no cumplimiento legal, se debe analizar para detectar patrones o tendencias. Identificar tendencias permite al fabricante anticiparse y prevenir problemas futuros. La organización debe pensar en los problemas como oportunidades de mejora. El “análisis de causa raíz” es un proceso por el cual el fabricante puede identificar causas y acciones preventivas. En general los expertos en CAPA recomiendan que las investigaciones causa raíz sigan un proceso de cuatro pasos (9):

- Identificar el problema
- Evaluar su magnitud la cual incluye evaluación de riesgos.
- Investigar y asignar responsabilidades.
- Analizar y documentar la causa raíz del problema.

En la reducción de riesgos se investigan todos los pasos críticos del proceso para formar medidas que reduzcan la ocurrencia de riesgo o para mejorar su detectabilidad. Pero ninguna medición debe implicar la introducción de nuevos riesgos (51).

Los beneficios del uso del plan CAPA en la reducción del riesgo son; (a) Se disminuyen los peligros que causa el riesgo (b) evitar que se reproduzca y (c), prevé la mejora continua de un proceso. Los requisitos previos para un plan CAPA eficaz son la definición del riesgo, la identificación, la evaluación de impacto, la investigación para encontrar la causa raíz del problema, la corrección del problema, el plan de acciones correctivas y preventivas, la aplicación, verificación, validación y control de eficacia de la acción tomada (53).

Después de la estimación de riesgos residuales y su aceptabilidad, se propone una estrategia de control. Esta estrategia incluye las condiciones de principios activos, parámetros y atributos de excipiente, las instalaciones, e equipos de operación, controles durante el proceso, especificaciones de productos terminados, métodos asociados y frecuencia de monitoreo y control. Además de esto, la estrategia de control se puede utilizar para cumplir con el medio ambiente y los objetivos de negocio, como las protecciones del medio ambiente, la salud del operario, la eficiencia y la rentabilidad. Con el modelo de estrategia de control se relaciona el perfil del objetivo de calidad del producto con los controles de fabricación que se necesitan para alcanzar los objetivos que se han propuesto (53).

Por ejemplo el riesgo de contaminación microbiológica puede ser mitigado por pruebas microbiológicas del producto terminado y por monitoreo del contenido de conservador para asegurar que el nivel del conservador es más alto que el límite mínimo establecido. Este riesgo se puede minimizar incluso más por pruebas microbiológicas de todas las materias primas y por medio del programa de monitoreo ambiental para las áreas de manufactura y empaque (12).

Si un riesgo se considera inaceptable, entonces se implementan las estrategias de reducción de riesgos que deben ser proporcionales a la significancia de los riesgos. Alternativamente, si el riesgo se considera aceptable, entonces no se requiere la reducción. La clave, entonces, es reducir el riesgo a un nivel aceptable desarrollando una comprensión de un proceso robusto e implementando medidas de control apropiadas para proporcionar un nivel alto de seguridad de que el producto reunirá consistentemente los atributos críticos de calidad necesarios para asegurar la seguridad y eficacia del producto para el paciente (35).

3.9 Aceptación de riesgos

La aceptación de riesgos es tomar decisiones de aceptar los mismos. Se opta por esta opción si no es posible eliminarlo completamente. Puede tomarse la decisión después de haberlo reducido a niveles aceptables, lo cual puede depender de varios factores.

La decisión de aceptar las consecuencias de un riesgo se toma por la alta dirección después de que no hay ninguna posibilidad de reducir el riesgo de proceso y los controles están previstos para mitigar el riesgo durante las operaciones. Cualquier cambio en el proceso podría causar que los criterios de aceptación del riesgo se reconsideren y los riesgos se re-evalúen en relación con los criterios de aceptación de riesgo (53).

La aceptación de riesgos se determina en el contexto del riesgo y beneficio para el paciente. El manejo de riesgos requiere reevaluaciones periódicas durante el desarrollo y continúa a través de las ventas y el ciclo entero de vida del producto. La reevaluación de riesgos

es particularmente importante siempre que se hagan cambios significativos al producto o el proceso de manufactura asociado (35).

3.10 Comunicación de riesgos

En la comunicación de riesgos se intercambia información sobre los mismos. Se da en cualquier fase de la gestión de riesgos. Todas las fases deben documentarse de manera correcta. La comunicación se da entre partes interesadas como clientes, maquinadores, reguladores, jefes etc. (4)

La comunicación de riesgos con las partes interesadas acerca de los resultados de la evaluación de riesgos es importante para dar informe de las decisiones. Al asegurarse de que las partes interesadas clave están comprometidas tanto en la colección de datos del proceso para la evaluación de riesgos, como para la toma de decisiones para el control de riesgos, el tomador de decisiones obtiene el compromiso y apoyo para su manejo de riesgos a la calidad (51).

Con una evaluación de riesgos que se lleva a cabo al fin del ciclo del desarrollo se puede determinar no solo si algunos riesgos inaceptables permanecieron, sino además puede servir como una plataforma estructurada para comunicar los riesgos a otros interesados, incluyendo autoridades regulatorias (35).

Con la comunicación de riesgos se deben distinguir claramente riesgos de tal manera que se revise apropiadamente y el enfoque se pueda aplicar. En las políticas de manejo de calidad se debe mencionar los procedimientos o prácticas de evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos (6).

La documentación de un método cualitativo tal vez sea una descripción sencilla del problema que se trata, incluyendo evaluación de riesgos asociados y una conclusión relacionada con una acción necesaria. A pesar de lo sencillo que pueda ser, se debe documentar un manejo de riesgos a la calidad, cuáles riesgos se definieron y se balancearon y de cuáles se aceptó el riesgo residual (51).

El uso de procesos informales de manejo de riesgos, podría ser aceptable si se documentan bien la evaluación de riesgos y la conclusión.

3.11 Revisión de Riesgos

Los eventos se deben monitorear y revisar siempre. Los conocimientos generados con la gestión de riesgos se deben revisar e integrar. Después de gestionar riesgos se deben seguir detectando nuevos riesgos en el proceso. Para esto se harán útiles las revisiones anuales de productos, auditorías, inspecciones, controles de cambios etc. Se puede incluso replantear aspectos ya establecidos sobre determinados riesgos, como su aceptación (4).

La experiencia y resultados de mediciones que se toman para disminuir riesgos deberían ser monitoreados para decidir si el enfoque elegido funciona. Como con otros elementos del manejo de riesgos, el nivel y formalidad de la revisión debe ser proporcional al nivel de riesgos (51).

El resultado del proceso de gestión del riesgo se monitorea y revisa a intervalos definidos y cuando se realizan cambios en el sistema. Una revisión de riesgo bien planificada puede servir para reducir al mínimo de los peligros desconocidos e identificar nuevas variables.

La revisión de desempeño de los proveedores, los parámetros críticos de la calidad, los resultados y las tendencias del plan CAPA se pueden realizar de forma proactiva. Las revisiones también pueden realizarse en respuesta a nuevos hallazgos observados en las auditorías. Las herramientas de revisión de riesgos como las medidas de desempeño e indicadores clave de rendimiento o desempeño (KPI) y banco de mercado complementan las herramientas de medición en la revisión de los riesgos. Mientras los indicadores clave de rendimiento ayudan en la evaluación del éxito del proceso de manejo de riesgos a la calidad, el banco de mercado compara el rendimiento o desempeño de un proceso al de procesos bien establecidos. La revisión de riesgos hecha de forma continua durante el ciclo de vida de un producto puede resultar en una mejora continua de las características técnicas o desempeño de los productos y la evolución de los atributos críticos de calidad (53).

Si un fallo impacta en la eficacia del medicamento o su seguridad y con la investigación se demuestra que hay fallo ya sea en los análisis o decisiones que se han hecho para establecer el umbral de riesgo aceptable o ya sea en la evaluación de riesgos, entonces se debe revisar el proceso de manejo de riesgo. En caso contrario, si con la información del sistema de calidad farmacéutica se demuestra que se está produciendo un medicamento seguro y eficaz para los pacientes, esto es evidencia de la validez de tanto el umbral de riesgo aceptable como de la misma evaluación de riesgo (35).

La evaluación de riesgos se usa para enfatizar información importante que será de utilidad en futuras investigaciones. En especial se usa también para identificar atributos de calidad críticos adicionales de materiales y de producto terminado. El análisis de riesgos es útil también para variables de investigación.

Se ha probado de muchas metodologías diferentes para realizar evaluación de riesgos que son efectivas. El método o métodos elegidos para una situación particular y de la formalización en las solicitudes regulatorias difieren dependiendo del tipo de factores de la situación de que se trate y deben ser apropiados para el nivel de riesgo al paciente.

Algunas de las técnicas simples que se usan habitualmente para estructurar la gestión de riesgos mediante la organización de los datos y facilitar la toma de decisiones son (4):

- Diagramas de flujo;
- Hojas de verificación;
- Mapeo de Procesos;
- Diagramas de causa y efecto (también llamado un diagrama de Ishikawa o diagrama de espina de pescado).

Algunas de las herramientas para la gestión de riesgos son (4):

- Los métodos de facilitación de la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de verificación , etc);
- Análisis de Efectos de Modo de Fallos (AMFE);
- Modo de fallos, efectos y análisis de criticidad (FMECA);
- Análisis del Árbol de Fallos (FTA);
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP);
- Análisis de Peligros y Operabilidad (HAZOP);
- Análisis de Peligros preliminar (PHA);

- Clasificación de Riesgos y filtrado;
- Uso de las herramientas estadísticas.

La selección de determinadas herramientas de gestión de riesgos depende de los hechos y circunstancias específicas.

Un buen punto de partida para la revisión de riesgos es el diagrama de Ishikawa (espinas de pescado) el cual es una visión de conjunto del sistema e investigación y frecuentemente minimiza posibles malentendidos (52).

El diagrama de Ishikawa es una técnica sencilla la cual sirve para estructurar un proceso de análisis de riesgo. Esta herramienta se puede usar para determinar sistemáticamente causas y sub causas de algún evento.

El evento en general o problema se establece a la derecha final de la flecha horizontal. Las causas o sub causas se determinan llenando las espinas. Las causas normalmente se categorizan. Posibles categorías de causas incluyen por ejemplo, máquina o artefacto, método, material, persona, ambiente entre otras. La Figura 16 Diagrama de Ishikawa, se observa para el análisis de riesgos que se colocan en las "espinas de pescado" las posibles causas que originan el problema que se coloca en la "cabeza".

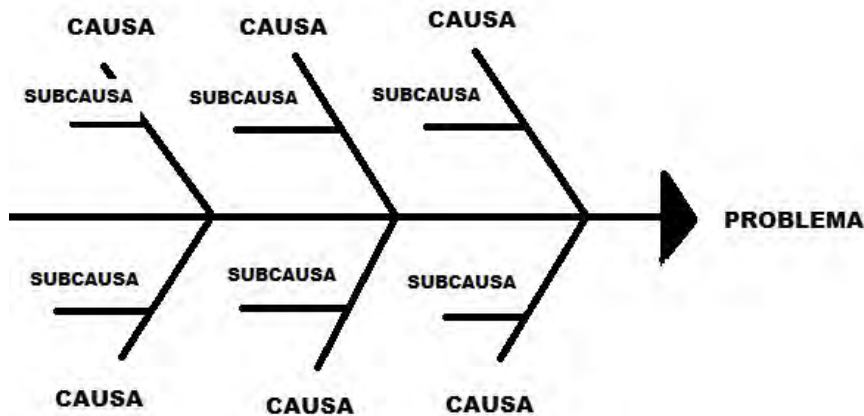


Figura 16 Diagrama de Ishikawa (31)

El análisis de modo y efecto de falla se usa comúnmente para evaluar el grado de posibilidad de riesgo para cada parámetro de operación en una modalidad sistemática para priorizar las actividades, tales como experimentos necesarios para entender el impacto de estos parámetros en el desempeño general del proceso. Con la puntuación de la severidad se mide la seriedad de un fallo particular y se basa en una estimación de la severidad del efecto de un fallo altamente factible en un nivel o proceso local y el efecto de un fallo altamente factible en el uso final del producto o a nivel del paciente (24).

El AMEF facilita la evaluación cuantitativa de posibles escenarios de riesgo.




Las puntuaciones de ocurrencia y detección se basan en una excursión (desviación de manufactura) fuera del rango de operación que resulta en el fallo identificado. Aunque la puntuación de ocurrencia mide que tan frecuentemente puede ocurrir el fallo, la puntuación de detección indica la probabilidad de detección oportuna y corrección de la excursión o la probabilidad de detección antes del uso final del producto. Todas las tres puntuaciones se

multiplican para dar el número prioritario de riesgo, y las puntuaciones de este número después se clasifican para identificar los parámetros con un riesgo suficientemente alto que amerite la caracterización del proceso (24).

La Tabla 17 Ejemplo de Evaluación de Riesgos “Impacto de la Formulación y las Operaciones Unitarias de Proceso en Atributos Críticos de Tabletas; evaluación con el uso de Conocimiento Anterior, es un ejemplo de evaluación de riesgos para la fabricación de tabletas.

Tabla 17 Ejemplo de Evaluación de Riesgos “Impacto de la Formulación y las Operaciones Unitarias de Proceso en Atributos Críticos de Tabletas; evaluación con el uso de Conocimiento Anterior” (54)

	Tamaño de partícula del principio activo	Contenido de Humedad en la Manufactura	Mezclado	Lubricación	Compresión	Recubrimiento	Empaquetado
Desempeño <i>in vivo</i>	Riesgo alto	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Disolución	Riesgo alto	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo alto	Riesgo medio	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Ensayo	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Degradación	Riesgo bajo	Riesgo alto	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Uniformidad de contenido	Riesgo medio	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Apariencia	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo bajo
Friabilidad	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Estabilidad Química	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo medio
Estabilidad Física	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo bajo	Riesgo medio

	Riesgo bajo
	Riesgo medio
	Riesgo alto

3.12 La cuestión de las listas de medicamentos esenciales

Existen las listas de medicamentos esenciales (EML). China por ejemplo adoptó una lista en 2009. La finalidad de estas listas es reducir el uso inapropiado de medicamentos, y

mejorar el acceso a medicamentos seguros y efectivos para la mayoría de lo que se requiere en muchos tratamientos.

El gobierno se encarga de solventar estos medicamentos a las instituciones de salud. Debido a esto, en los países en donde el gobierno auspicia estos medicamentos, tiene interés especial en evaluar el cumplimiento de los proveedores o productores de estos medicamentos. Las autoridades regulatorias se interesan en tasar o clasificar el perfil de riesgo a la calidad para cada producto de la lista (26).

Se ha llegado a determinar que en este sentido las impurezas, y efectos de baja potencia que causan los problemas de estabilidad, son los riesgos específicos más frecuentes de los productos. Lo que frecuentemente provoca retiros del mercado. Otras razones frecuentes en Estados Unidos suelen ser las desviaciones o no conformidades a las buenas prácticas de manufactura, falta de aseguramiento de esterilidad, contaminación cruzada por ejemplo con betalactámicos, contaminación microbiana, baja potencia, presencia de partículas, fallos en las especificaciones de disolución, presencia de precipitados, entre otros (26).

3.13 Calidad por Diseño Analítico (AQbD)

La finalidad de AQbD, es comprender y ajustar los métodos analíticos para el propósito que se pretende con robustez, a lo largo de del ciclo de vida del producto. En el ciclo de vida, la Calidad por Diseño Analítico tiene diferentes herramientas como ATP (perfil del objetivo analítico), atributos de calidad críticos, Análisis de Riesgos, Diseño optimizado de métodos con diseño de experimentos, región operable de diseño de método (MODR), estrategias de control, evaluación de riesgos, validación de métodos por AQbD, y monitoreo continuo de método. La Tabla 18 Herramientas QbD para el desarrollo sintético y desarrollo analítico, compara las herramientas que se usan para el desarrollo de medicamentos y para el desarrollo analítico.

Tabla 18 Herramientas QbD para el desarrollo sintético y desarrollo analítico (55)

Herramientas QbD para el desarrollo sintético y desarrollo analítico	
Herramientas del desarrollo de medicamentos	Herramientas del diseño analítico
1) Identificación de perfil del objetivo de calidad del producto (QTPP)	Identificación de perfil del objetivo analítico (ATP)
2) Identificación de atributos de calidad críticos (CQA), atributos de materiales críticos (CMA), Evaluación de riesgos.	Identificación de Atributos de Calidad Críticos (CQA), Evaluación inicial de riesgos.
3) Definir espacio del diseño del producto. Definir espacio de diseño del proceso.	Optimización de métodos con diseño de experimentos
4) Redefinir espacio de diseño del producto.	Región operable de diseño del método (MODR)
5) Estrategia de control con Evaluación de riesgos.	Estrategia de control con evaluación de riesgos.

Herramientas QbD para el desarrollo sintético y desarrollo analítico	
Herramientas del desarrollo de medicamentos	Herramientas del diseño analítico
6) Validación del proceso.	Validación del método por AQbD.
7) Monitoreo continuo de procesos.	Monitoreo continuo de métodos.

3.13.1 Perfil del objetivo analítico (ATP)

La identificación de ATP incluye la selección de los requerimientos del método tales como analitos blanco u objetivo (productos o impurezas), las categorías técnicas analíticas (ATC), y especificaciones del producto. Se lleva a cabo la evaluación inicial de riesgos para tener anticipación de los requerimientos del método y criticidades analíticas (55).

El perfil del objetivo analítico general para procedimientos analíticos procede como sigue:

- a) Selección del objetivo analítico (principios activos e impurezas).
- b) Selección de técnicas (HPLC, GC, PTTL, Cromatografía Iónica, HPLC quiral etc.)
- c) Selección de requerimientos de método (ensayo o perfil de impurezas o solventes residuales).

3.13.2 Atributos de calidad críticos (CQA), y evaluación inicial de riesgos.

Los atributos de calidad críticos para métodos analíticos incluyen atributos y parámetros de métodos. Cada técnica analítica tiene diferente atributo de calidad crítico. Por ejemplo, los atributos de calidad críticos de HPLC (UV o RIP) son el amortiguador de fase móvil, pH, disolvente, selección de columna, modificador orgánico, y método de elusión (55).

Los atributos de calidad críticos de métodos de cromatografía de gases son el flujo de gas, temperatura del horno, y programa, temperatura de inyección, diluyente de muestra y concentración.

3.13.3 Diseño de experimentos (optimización y desarrollo de métodos).

Una vez que se definen las variables analíticas potenciales y críticas con la evaluación inicial de riesgos, entonces se puede llevar a cabo el diseño de experimentos para confirmar y redefinir variables críticas de métodos basadas en significancia estadística. Se puede determinar por operación unitaria o por combinación de variables múltiple de método que se seleccionan, sus interacciones y respuestas (atributos críticos de métodos). Después son muy importantes las evaluaciones de datos al usar herramientas estadísticas, para identificar variables críticas de método y los rangos óptimos apropiados para variables de método en donde se puede establecer una región robusta para los atributos críticos de métodos (55).

3.13.4 Región de diseño operable del método (MODR)

Esta es una herramienta que se utiliza para establecer un espacio multidimensional que se basa en factores del método y configuración; esta herramienta puede servir para lograr un

desempeño adecuado de métodos. También se usa para establecer controles significativos de método tal como adecuabilidad, RRT y RRF (55).

3.13.5 Estrategia de control y evaluación de riesgo

La estrategia de control es un conjunto planificado de controles, relacionado con la naturaleza del analito y la comprensión de la región operable de diseño de método (MODR), se puede establecer la estrategia de control del método basándose en datos estadísticos que se colectan durante el diseño de experimentos y las fases de la región operable de diseño.

Al usar estadísticamente datos experimentales, se pueden tratar las correlaciones entre método y atributos de analito con respecto a la capacidad de reunir criterios del Perfil de objetivo analítico. Con la estrategia de control se resuelvan las inconsistencias de parámetros de método (grado de reactivo, marca de instrumento, tipo de columna etc.) (55).

3.13.6 Validación de método por Calidad por Diseño Analítico.

Este enfoque de validación es la validación de métodos analíticos con un rango de diferentes lotes de principio activo. Se usa tanto conocimiento del Diseño de Experimentos y la región operable de diseño para diseñar la validación del método para todo tipo de cambios en manufactura del principio activo sin revalidación. El enfoque tiene los elementos de validación de la ICH además de información de interacciones, incertidumbre de mediciones, estrategia de control y mejora continua.

3.13.7 Monitoreo Continuo de Métodos (CMM) y Mejora Continua.

El manejo del ciclo de vida es una estrategia de control que se usa para implementar el espacio de diseño en la etapa comercial. En este monitoreo se da el paso final en el ciclo de vida de la calidad por diseño analítica, es un proceso continuo en el que se comparte conocimiento generado durante el desarrollo e implementación del espacio de diseño. Incluye la evaluación de riesgos, suposiciones basadas en conocimiento previo, consideraciones del diseño estadístico y el puente entre el espacio de diseño, región de diseño operable del método, estrategias de control, atributos de calidad críticos, perfil del objetivo analítico. Una vez que se completa la validación del método, se puede usar el método para propósitos de rutina y se puede monitorear continuamente el desempeño. Esto se puede llevar a cabo usando gráficos de control y datos de adecuabilidad, investigaciones relacionadas al método entre otras cosas (55).

Con el monitoreo continuo del método el analista puede identificar proactivamente y dirigir cualquier tendencia fuera de desempeño que se desea.

3.14 Tecnología Analítica de Procesos

El objetivo de la Tecnología Analítica de Procesos es generar sustento para aclarar, con una base científica las cuestiones típicas que se pueden encontrar en el desarrollo y estudios de fabricación: por ejemplo, qué efectos en la calidad hay de los componentes del producto, cuáles fuentes de variabilidad son más críticas para el producto, cómo se el proceso se puede gestionar la variabilidad. Con la tecnología analítica de procesos se demuestra el aprendizaje continuo que resulta de analizar datos de procesos cuando está se usa junto con sistemas que sustentan la adquisición de conocimiento con estos datos. Estos datos pueden servir para justificar propuestas para cambios posteriores a la aprobación (24). La tecnología analítica de procesos es de importancia crucial para implementar QbD. Es un aspecto científico para la

fabricación. Su objetivo es comprender y controlar el proceso de manufactura por medio de la aplicación de métodos integrales físicos, químicos, microbiológicos, matemáticos y de análisis de riesgos (9).

La tecnología analítica de procesos se usa en el desarrollo para generar comprensión del proceso. Se implementa en la manufactura de rutina para monitorear procesos, para llevar a cabo el control de calidad de productos y reducir pruebas de control para liberar. Con las pruebas PAT se pueden reemplazar pruebas de laboratorio adicionales (8).

En un proceso que se basa en PAT, la estrategia de control es dinámica y permite que el proceso se adapte para controlar las variables de entrada que se dan en las características de materias primas. Debido a esto las variables de entrada tanto se reducen como se eliminan y la calidad del producto es muy consistente (17).

Las fases de calidad por diseño que incluyen tecnología analítica de procesos son sobre todo: Evaluación de riesgos, Desarrollo del Espacio de Diseño, Estrategia de control, Gestión del Ciclo de Vida.

Para lograr una implementación exitosa de PAT, hay tres pasos del proceso, a saber diseño, análisis y control (7).

La tecnología analítica de procesos es "un sistema para el diseño, análisis y control de procesos de fabricación o manufactura a través de mediciones puntuales y oportunas (es decir, durante el procesamiento) de los atributos de calidad críticos y de atributos técnicos críticos o de desempeño de las materias primas, materiales o productos en proceso y mediciones de la fabricación, con el objetivo de asegurar y garantizar la calidad del producto final". Se basa en la comprensión científica. Es importante tener en cuenta que el término analítico en esta tecnología se ve ampliamente detallado que incluya a análisis químicos, físicos, microbiológicos, matemáticos y de riesgos realizados de una manera integrada. Se refiere a aspectos de control de proceso de QbD que se enfocan a crear proceso que den como resultado una calidad consistente (17).

El objetivo clave de este enfoque es diseñar y desarrollar procesos que estén bien caracterizados y con los que se asegure consistentemente la calidad redefinida al final de manufactura (38).

Para implementar QbD y PAT se requiere tener una comprensión mejorada de procesos y productos, lo que sirve como la base para establecer controles de proceso, especificaciones de producto, e estrategias para caracterizar el proceso y el producto, validación y monitoreo de procesos.

En general, esta tecnología incluye todas a aquellas herramientas que pueden ser un medio eficaz y eficiente para adquirir información valiosa para facilitar la comprensión de los procesos, para facilitar la mejora continua a través del monitoreo de procesos y productos, el desarrollo de estrategias de control y mitigación de riesgos. Esta tecnología y sus herramientas se pueden clasificar de acuerdo a lo siguiente (50)

- Herramientas multivariantes para el diseño, adquisición y análisis de datos;
- Analizadores de proceso.
- Herramientas de control de procesos.

- Mejora continua y herramientas de gestión del conocimiento.

La categoría de herramientas multivariantes incluye todos los métodos multivariantes matemáticos, como el diseño estadístico de experimentos, metodologías de superficie de respuesta, la simulación de procesos y herramientas de reconocimiento de patrones, en conjunto con los sistemas de gestión del conocimiento, que permiten adquirir el conocimiento científico de las relaciones multifactoriales pertinentes entre atributos de formulación, de proceso y de calidad. Cuando se usan apropiadamente, estas herramientas " permiten la identificación y evaluación de las variables de producto y de proceso que pueden ser críticas para la calidad del producto y el desempeño. Con ellas también se pueden " identificar posibles mecanismos de modos de falla y cuantificar sus efectos sobre la calidad de los productos. (50)

Los analizadores de procesos incluyen todas las herramientas cuya función es la recopilación de datos del proceso. Se identifican como herramientas útiles para generar datos no sólo para la comprensión de los procesos, sino también especialmente para el control en tiempo real y la garantía de la calidad del producto durante la fabricación. Los analizadores de procesos usualmente generan grandes cantidades de datos. Por esta razón, las metodologías multivariantes se usan para extraer el conocimiento del proceso crítico que puede estar relacionado con la calidad del producto y el proceso y se utiliza para la supervisión de procesos, el control y la determinación del punto final. El diseño y la instalación de los analizadores en el equipo de proceso también son un paso fundamental, ya que hay que asegurarse de que los datos recolectados sean relevantes y representativos del proceso y los atributos del producto. (50)

Las herramientas de control de procesos incluyen estrategias de todo el monitoreo y control de procesos que sirven para supervisar el estado de un proceso y manipularlo activamente para mantener el estado deseado. Las estrategias deben adaptarse a las características de los materiales de entrada, la capacidad y la fiabilidad de los analizadores de proceso para medir atributos críticos de calidad, y alcanzar puntos finales de proceso para garantizar una calidad constante de los materiales de producción y el producto final. El control de procesos estadístico multivariado se define como una herramienta viable y valiosa para obtener beneficios de estas mediciones (frecuentemente en tiempo real). En un contexto de la Tecnología Analítica de Procesos, el proceso debe ser monitoreado continuamente, evaluar y ajustar usando mediciones, pruebas y controles durante el proceso para garantizar el aseguramiento continuo de la calidad. (50)

Con base en las herramientas y principios de la Tecnología Analítica de Procesos, el diseño, la optimización de formulaciones de fármacos y procesos de fabricación en el contexto de esta tecnología pueden incluir los siguientes pasos (50):

- Identificar y medir Atributos Críticos de Calidad y Parámetros Críticos de Proceso;
- Diseñar un sistema de medición de proceso para permitir el monitoreo en tiempo real (o casi en tiempo real) de todos los atributos de calidad críticos, utilizando métodos de análisis directos o indirectos.
- Diseño de estrategias de control del proceso que facilitan los ajustes para garantizar el control de todos los atributos críticos.
- Desarrollar relaciones matemáticas entre atributos de calidad críticos de productos, de materiales y parámetros del proceso.
- Generación de datos multivariados y su análisis.
- Herramientas de procesos de química analítica.

- Monitoreo del proceso y su control.
- Optimización de procesos continuos y manejo de conocimiento.

Para generar datos multivariados y su análisis se requiere construir la comprensión científica de un proceso e identificar atributos críticos de materias primas, productos en proceso y parámetros que afectan la calidad del producto, e integrar este conocimiento dentro de un control de proceso.

Las herramientas de procesos de química analítica generan datos en tiempo real e *in situ* acerca de el estatus del proceso. El análisis de datos multivariados requiere información en crudo que se generan con las herramientas de la Tecnología Analítica de Procesos y las relaciona con los Atributos Críticos de Calidad.

Al combinar los atributos materias primas, atributos de productos en proceso que se evalúan y controles de proceso se puede utilizar la Tecnología Analítica de Procesos para realizar la liberación en tiempo real. La comprensión de procesos, estrategias de control, además de mediciones de atributos críticos de calidad que se relacionan con la calidad del producto son la base de un enfoque científico que se basa en riesgos para justificar en qué grado el aseguramiento de calidad en tiempo real es equivalente o mejor a las pruebas de laboratorio de las muestras que se toman.

Con la Tecnología Analítica de Procesos se puede permitir el control activo de Atributos Críticos de Materias primas y/o Parámetros Críticos de Proceso, y ajustar oportunamente los parámetros de operación si se detecta una variación en las condiciones o materiales de entrada que impactan adversamente la calidad del medicamento.

Los beneficios de implementar PAT pueden incluir una comprensión de l proceso mejorada, reducción de fallos, ciclos de tiempo de producción más pequeños, productividad de planta más alta, consumo más bajo de energía, y la posibilidad de liberación de lotes en tiempo real (17).

En general, los modelos matemáticos se pueden derivar a partir de los primeros principios que reflejan las leyes físicas (por ejemplo, los balances de masa y energía, relaciones de transferencia de calor, e tc.), a partir de datos (modelos basados en datos), a partir del conocimiento previo anterior o de su combinación. Sin importar el tipo de modelo, el modelado no se puede llevar a cabo como una actividad aislada, sino que debe estar integrado plenamente en una estrategia experimental. El beneficio del uso de modelos matemáticos durante el desarrollo farmacéuticos se puede ver como la reducción de la experimentación y recursos experimentales reducidos. En consecuencia, el modelado es la herramienta que permite tanto tomar decisiones inteligentes con base a ajuste a los fines de experimentación como generar una mayor comprensión de los procesos, por medio de la formalización en términos matemáticos de las relaciones que hay entre las variables. Esto quiere decir que se han identificado las variables de entrada críticas para la calidad y se incluye en las ecuaciones del modelo, lo que explica su importancia.

Los modelos se pueden utilizar para sustentar las actividades de desarrollo, para acelerar el lanzamiento de nuevos productos en el mercado, pero también para mejorar la productividad y controlar la calidad del producto en entornos de fabricación.

La Figura 17 Elementos de control PAT de proceso de manufactura de una forma típica de dosificación sólida, es un ejemplo de mediciones puntuales de un proceso de fabricación de tabletas.

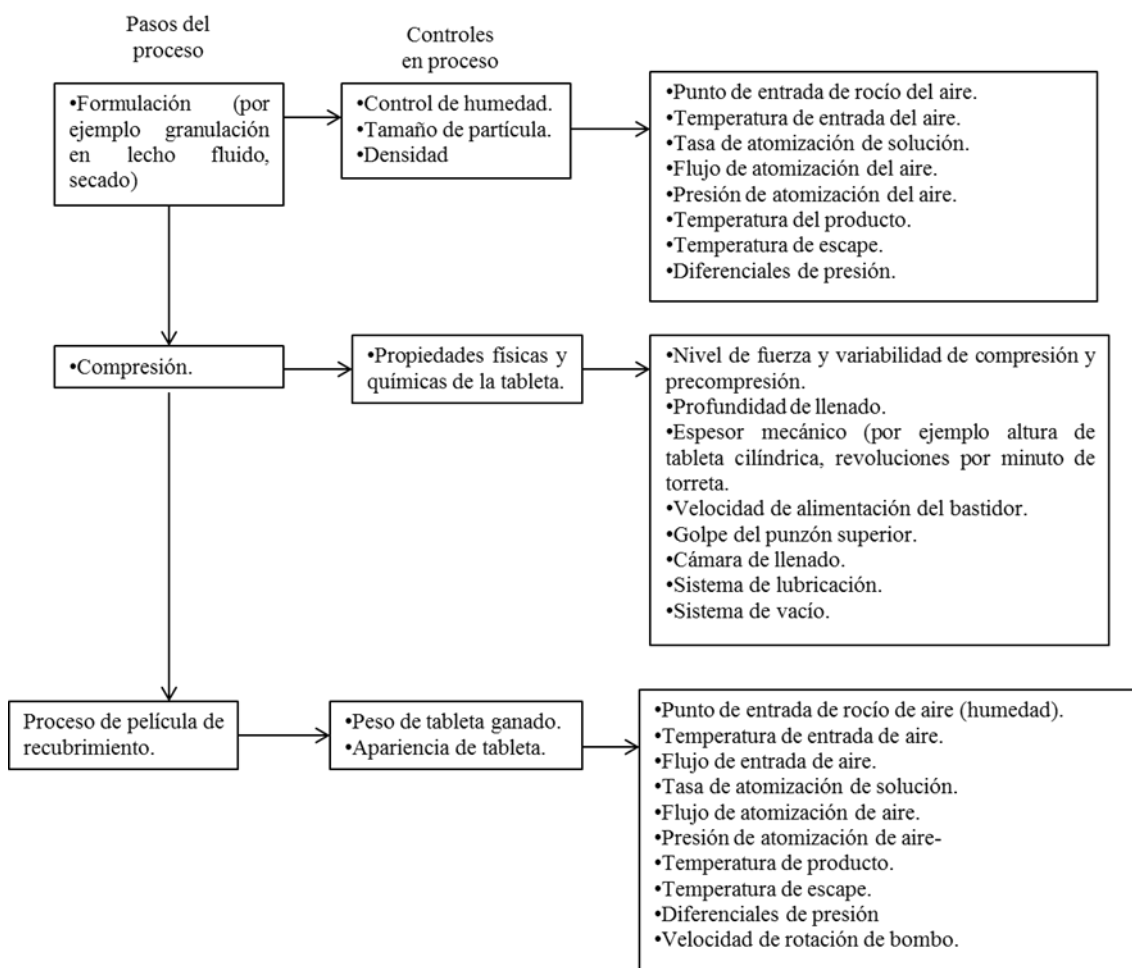


Figura 17 Elementos de control PAT de proceso de manufactura de una forma típica de dosificación sólida (21)

3.15 Tecnología analítica de procesos y procesos continuos

A través del desarrollo de herramientas innovadoras de análisis que proveen rápidamente información que se relaciona con las propiedades físicas o químicas de materiales, con el monitoreo del procesos de granulación y control se ha incorporado la medición directa de características de granulado. Estas técnicas mejoran la información que se colecta de la granulación, y hacen posible determinar el punto final de granulación por medio al asegurar que se alcancen los atributos que se desean del gránulo (46).

Para procesos continuos, el control de calidad en tiempo real es indispensable, entonces es necesario invertir en Tecnología Analítica de Procesos.

En cuanto a los principios de pruebas de liberación en tiempo real, se necesita evaluar y asegurar la calidad tanto de productos intermedios como terminados basándose en datos del proceso.

En ciertos puntos de tiempo durante los procesos farmacéuticos, se necesita evaluar la homogeneidad de las corrientes de polvo. Las mediciones de corrientes de polvo son un reto por varias razones:

- La obstrucción de las sondas de medición ocurre frecuentemente.
- No siempre es fácil definir el verdadero tamaño de muestra (por ejemplo, el volumen de muestra de polvo medida durante la colección de un espectro).
- Se debe investigar la localización de la sonda, ya que la sonda no debe bloquear ni influenciar la corriente de polvo, al mismo tiempo se debe colocar de manera que se mida el polvo de la corriente en movimiento.

Cuando la interface de muestra se coloca en la corriente del proceso (invasiva o no invasiva) se deriva la información del producto en línea sin remover muestra del proceso.

Para este propósito existe un artefacto de interface de muestra sin contacto con cristal de zafiro para la evaluar cuantitativamente concentraciones de principio activo en corrientes de polvo fluyendo. Las mediciones se realizan por medio de espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR). La colección de espectros se da a través de la ventana de zafiro. No se ha reportado ensuciamiento u obstrucción de la ventana de zafiro (46).

En cuanto al monitoreo de mezclado continuo destacan dos técnicas; a saber el infrarrojo cercano y la fluorescencia inducida de luz. La primera técnica de monitoreo se aplica a la compactación por rodillo es la emisión acústica, en la cual la señal producida por el polvo comprimido se graba con un micrófono y después se transforma a un espectro de frecuencia. Los cambios en las frecuencias acústicas se pueden percibir con varias fuerzas de compresión.

3.16 Modelo de Variables Latentes

Los modelos mecanicistas sirven para representar los primeros principios de las relaciones que existen entre las variables de entrada (por ejemplo, las características de las materias primas, los parámetros del proceso) y la calidad del producto. Sin embargo, con las características específicas de los procesos farmacéuticos se hace difícil y tedioso su desarrollo y uso. Por esta razón, en el desarrollo farmacéutico se han usado a menudo las campañas experimentales, que sirven para aumentar la comprensión sobre el proceso en fase de desarrollo. (50)

Un modelo estadístico es un modelo matemático en el que se usa la probabilidad y en el que se incluyen suposiciones que se relacionan con la generación de algunos datos de muestra, de tal manera que sean similares a los datos de una población mayor. El modelo de variables latentes puede ser una herramienta de modelado apropiada para aprovechar mejor los datos y cumplir con estas necesidades. Latente quiere decir oculto, escondido o aparentemente inactivo.

Un modelo de variable latente es un modelo estadístico con el que se relaciona a un conjunto de variables (que son variables manifiestas o evidentes) con otro grupo de variables latentes u ocultas. Los modelos de variables latentes son modelos estadísticos que se diseñan específicamente para analizar grandes cantidades de datos (generalmente correlacionados). El principio básico de estos modelos es que la cantidad de factores que no se han descubierto que influyen sobre un sistema es menor que el número de mediciones que se realizan en el sistema. Los factores que impactan en el sistema influyen de manera similar sobre diferentes variables que se miden, las que por lo tanto, parece que están correlacionadas. Mediante la combinación

de las variables que se miden, con este modelo encuentran nuevas variables (llamadas variables latentes, VL) con las que se describe de manera óptima la variabilidad de los datos, y pueden ser útiles en la identificación de factores que influyen sobre el sistema y son la causa de la variabilidad de los datos. Estos modelos permiten identificar y cuantificar estos factores que influyen gracias a la estimación de los parámetros del modelo. (50)

Si con las variables latentes se encuentran las combinaciones de factores que causan la máxima variabilidad de los datos, entonces se pueden interpretar fácilmente. Esto permite utilizarlas para identificar las variables que más influyen en la variabilidad del proceso. Por otra parte, las variables latentes son independientes y (se supone) con una distribución normal. Esto permite utilizar la teoría de la probabilidad para evaluar de qué manera los nuevos datos se parecen a los datos que se utilizaron para construir el modelo. (50)

3.16.1 Modelos de variables latentes para el diseño de productos y procesos

Los modelos que se basan en datos son importantes para las actividades de desarrollo farmacéuticas. Estos modelos se utilizan para tomar decisiones típicas en el diseño de nuevos productos y/o de su proceso de fabricación, tales como la selección de los materiales o materias primas que se deben incluir en una formulación o de las condiciones óptimas de operación en las que un proceso debe operar. Esta selección influye (y se relaciona directamente con) el establecimiento del espacio de diseño del proceso. (50)

El diseño de experimentos se puede usar como una herramienta para identificar atributos críticos de materiales y parámetros críticos de proceso. El diseño de experimentos es una de las herramientas más útiles para la identificación del espacio de diseño de un proceso. Es decir el diseño de experimentos se aplica para explorar el espacio de conocimiento e identificar las regiones dentro de las que se demuestra que con los valores de los parámetros se garantizan los atributos críticos de calidad de los productos. El conocimiento que se genera a partir del estudio de diseño de experimentos sirve para establecer una estrategia de control con que se implemente un proceso de manufactura optimizado dentro de un rango o espacio de diseño para fabricar consistentemente un medicamento de alta calidad (12).

Con el diseño de experimentos se descubren relaciones entre factores de entrada y respuestas de salida. Se diseña una serie de pruebas estructuradas en la cual se hacen los cambios que se planean a las variables de entrada, de un proceso o sistema. Se evalúan los efectos de estos cambios en una salida predefinida. Con el diseño de experimentos se permite cuantificar las interacciones de las variables. Es una forma de maximizar la información que se genera mientras se minimiza los recursos que se requieren (7).

Si se aplica el diseño de experimentos al desarrollo de una formulación o proceso, las variables de entrada incluyen los atributos de materiales (tamaño de partícula) de materias primas o excipientes y parámetros de proceso, (velocidad de presión o tasa de presión), mientras que las salidas son atributos de calidad críticos de los materiales en proceso o producto terminado (uniformidad de mezcla, tamaño de partícula o distribución del tamaño de partícula del granulado, ensayo de tabletas, uniformidad de contenido o liberación del principio activo). El diseño de experimentos puede servir para identificar condiciones óptimas, Atributos Críticos de Materiales, Parámetros Críticos de Proceso, y en última instancia el Espacio de Diseño. (50)

No obstante el enfoque de diseño de experimentos tiene algunas limitaciones, por ejemplo, cuando es alto el número de parámetros que se deben considerar en un diseño

experimental (lo que implica una alta cantidad de experimentos a realizar, por ejemplo, en formulaciones farmacéuticas), o cuando la calidad del producto se define por especificaciones sobre múltiples (frecuentemente relacionadas) propiedades del producto. En estos casos, la utilidad de las técnicas de diseño de experimentos se puede mejorar en gran medida si se combina con modelos de variables latentes. Además, estos modelos se puede utilizar por sí mismos (por ejemplo, usando técnicas de inversión de modelo) para diseñar experimentos óptimos para el diseño del producto y el proceso por medio de la explotación de datos de los experimentos históricos o de productos o procesos ya desarrollados. (50)

3.16.2 Inversión de modelo de variables latentes

Los modelos de variables latentes pueden ser importantes en la creación de un producto y el entorno de diseño de procesos bajo un marco de Calidad por Diseño, mediante el análisis de los datos disponibles a partir de experimentos históricos y sobre todo a partir de productos ya desarrollados. Si un modelo de regresión de variables latentes de relación de atributos de calidad críticos de materias primas, parámetros críticos de proceso (por ejemplo, las variables de entrada) y atributos de calidad críticos de productos (variables de respuesta) se ha diseñado a partir de datos históricos, se puede utilizar para sustentar el diseño del producto o proceso, o incluso integrarlos. Una vez que los atributos de calidad críticos de productos se hayan determinado, el modelo de regresión de variables latentes se puede utilizar para ayudar al diseño del producto y proceso mediante el uso de tecnologías de inversión de modelo de regresión de variables latentes. (50)

3.16.3 Modelos de variables latentes para la comprensión de los procesos

En la comprensión de procesos se incluyen todas las actividades que se relacionan con identificar y gestionar las fuentes críticas de variabilidad que afectan a la calidad de productos y procesos. (50)

Se pueden interpretar los parámetros de los modelos de variables latentes a partir de los primeros principios, con lo que se permite un conocimiento profundo del proceso y de los factores que afectan a una operación de fabricación. Este tipo de modelo ofrece algunas ventajas sobre otros modelos empíricos o en los basados en datos (por ejemplo, también desde un punto de vista normativo). Con la capacidad de predicción de un modelo se tiene que reflejar un mayor grado de comprensión de los procesos. El nivel de comprensión que se puede lograr cuando se utilizan modelos de recuadro negro usualmente es más bajo que utilizando un modelo de variables latentes, aunque el primero puede ser más eficiente que este último para la predicción (debido a las capacidades de mapeo no lineal que la mayoría de los modelos de recuadro negro tienen). (50)

La eficacia de los modelos de variables latentes para encontrar relaciones entre las variables puede ser útil para respaldar una evaluación integral que se base en la gestión de riesgos de calidad, mediante la interpretación de las correlaciones que se sabe que hay de los conocimientos de ingeniería en el producto y el proceso. A menudo, los métodos multivariantes avanzados se han utilizado para sustentar la implementación de tecnologías analíticas novedosas, que permiten mejorar la comprensión de procesos. (50)

A menudo la comprensión del proceso es parte de las actividades del proceso o desarrollo de productos, para aclarar el impacto de las diferentes variables de entrada sobre la calidad del producto o proceso. Sin embargo, también puede tener un papel importante en la

fabricación de productos, por ejemplo, para la solución de problemas o el análisis de causa raíz en el proceso. Esto por lo general requiere de un análisis fuera de línea de los datos del proceso. (50)

3.16.4 Diseño de experimentos y modelos de variables latentes

Los métodos de análisis multivariante se usan en los entornos de desarrollo farmacéutico principalmente para poder elegir los parámetros a incluir en un análisis del Diseño de Experimentos para revelar las relaciones entre las variables de entrada (parámetros de diseño) y las respuestas, especialmente cuando la calidad del producto es multivariante, es decir que depende de muchas variables. Para este propósito se pueden utilizar técnicas de modelado como el análisis de componentes principales o de mínimos cuadrados parciales de regresión (PLS) (también llamada proyección a las estructuras latentes) se puede utilizar. (50)

Una ventaja adicional de usar los modelos multivariados es la posibilidad de analizar en un modelo único muchas variables de respuesta medidas. En el contexto de la creación de un espacio de diseño, también se han utilizado las herramientas de análisis estadístico multivariante para estudiar las relaciones entre variables manipuladas en un plan de Diseño de Experimentos y las que solo se midieron. (50)

3.16.5 Modelos de variables latentes para la monitorización y control de procesos

No se puede considerar una actividad de desarrollo de proceso bajo un marco de calidad por diseño si no se define una estrategia de control adecuada para garantizar que el proceso que se mueva en el interior del espacio de diseño. En este contexto, con los modelos de variables latentes se han muchas aplicaciones, sobre todo cuando se combina con los instrumentos para relacionar las mediciones analíticas para las variables de productos (por ejemplo, la concentración, la humedad, tamaño de partícula, etc.), e n partcular para las pruebas de liberación en tiempo real. (50)

Aparte de la calibración multivariante, los modelos de variables latentes se pueden utilizar directamente para analizar las mediciones de proceso para monitorear y controlar procesos. Los modelos de variables latentes que se identifican a partir de los datos del proceso histórico (por ejemplo, los procedimientos experimentales de diseño) se pueden utilizar para poner en práctica controladores de retroalimentación o predictiva, para identificar y responder a las posibles perturbaciones que tenga el sistema. (50)

Dada la naturaleza estadística de los modelos de variables latentes, se pueden emplear para el control de proceso estadístico multivariado en la supervisión de procesos en línea. La finalidad del control de proceso estadístico multivariado (es decir, el establecimiento de "límites" multivariados para definir regiones de operación apropiadas) es que se puede utilizar para establecer las especificaciones de las materias primas. Definir un espacio de aceptación para las materias primas es fundamental para la industria farmacéutica, donde el número de materias primas que se emplean en una formulación puede llegar a ser muy alta y puede afectar la calidad del producto tan sólo debido a la variabilidad de lote a lote. (50)

3.17 Seguridad por Diseño

El enfoque de Seguridad por Diseño es un conjunto de principios para desarrollar medicamentos usando un enfoque de sistemas para minimizar errores de medicación que se relacionan con el perfil del objetivo de calidad del producto.

Muchos errores de medicación se pueden evitar basándose en los otros errores del uso de medicamentos y evaluando el medicamento antes de la comercialización, usando la evaluación proactiva de riesgos a asociados con el diseño de un medicamento en general, evaluando cómo interactúan los usuarios con el medicamento dentro del uso de medicación o el entorno de uso.

Para asegurar que el riesgo a los pacientes que usan un medicamento no excede un nivel aceptable, se debe aplicar un enfoque científico basado en riesgos durante el proceso de desarrollo farmacéutico. Al implementar un enfoque de desarrollo que se base en riesgos a través del ciclo de vida del producto, mientras se proponen cambios para el producto y su manufactura, se facilita la aplicación de un enfoque proactivo para identificar y controlar riesgos potenciales a la seguridad del paciente, mientras se asegura la eficacia del medicamento y se crea una plataforma estructurada para detallar y comunicar estos riesgos dentro de una compañía farmacéutica y a las agencias regulatorias (35).

En un enfoque como este es importante llevar a cabo oportunamente la evaluación de riesgos en puntos clave a través del ciclo de vida del producto consistente con un sistema de calidad. Al inicio del desarrollo y cuando se ha realizado relativamente poco trabajo experimental, probablemente la evaluación de riesgos se basa principalmente en las propiedades físicas y químicas del principio activo, la vía de administración, la forma de dosificación deseada, la tecnología de fabricación preferida para la forma de dosificación que se desea, algún conocimiento previo relevante y la pericia de los desarrolladores (35).

Los errores de medicación han causado muchas muertes. Actualmente se recomienda:

- Desarrollar y aplicar estándares para el diseño de empaque de medicamentos y etiquetado con los que se maximice la seguridad en uso.
- Las farmacéuticas tienen que probar nombres de medicamentos propuestos para identificar y con los que se deben evitar confusiones relacionadas a cómo suena o como se ve un medicamento con respecto a nombres de medicamentos que existen.
- La nomenclatura de los productos, el etiquetado y el empaque se deben diseñar para el usuario final (el proveedor en el entorno clínico y el consumidor).

La interface del usuario o relación con el medicamento puede incluir: principio activo, concentración, forma de dosificación, apariencia del producto, tamaño, forma, sabor, almacenamiento y manipulación, indicación, tipo de sistema contenedor cierre, etiqueta fijada, empaque secundario, información de etiqueta que describe dosis, preparación y administración. La manera en como los usuarios encuentran e interpretan estos aspectos es crítica para la seguridad al usar los medicamentos. En especial si hay fallos en el diseño de empaque, etiquetado, embalaje y nomenclatura, pueden presentarse errores de medicación que causen daños a los pacientes. Para prevenir esto, se debe comprender bien, y considerar como se usará el producto, el entorno de uso y la interacción con usuarios. Esto es útil para tomar decisiones y hacer modificaciones, en especial antes de que se termine el diseño del medicamento y en especial de la interface.

Se deben comprender y evaluar las características principales de todos los usuarios que se pretenden para el propósito de evaluación y diseño de actividades usando evaluación proactiva de riesgos. Todos los individuos a los que está dirigido el medicamento deben ser capaces de usar el medicamento sin tener errores no intencionales o sin que estén expuestos a riesgos de seguridad innecesarios. De los usuarios finales se debe evaluar si hay múltiples

grupos que puedan usar el medicamento de diferentes formas, sus características, su edad, educación, capacitación, fuerza física, agudeza visual, oído, memoria, estado de salud mental, habilidad de deglutir, tolerancia a los medicamentos de malos sabores o difíciles de deglutir, complejidad del producto, que posiblemente deba realizarse para usar el producto, si son inexpertos los usuarios típicos, la familiaridad de estos usuarios con productos similares o diferentes pero empacados en contenedores de cierre similares. Los entornos comunes pueden ser hospitales, asilos, consultorios, centros de diálisis, centros de atención ambulatoria, farmacias de empuje, puntos de venta para medicamentos de venta libre, farmacias especializadas, triajes de emergencia, domicilios de pacientes, etc. Existen también subentornos, por ejemplo los hospitales y sus diferentes áreas.

Otros factores a considerar en el entorno que influyen son; tecnologías disponibles, equipos, herramientas, software, iluminación, distractores, interrupciones de trabajo, ruidos, políticas institucionales, estándares profesionales comunes y procedimientos, cuales son los medicamentos que ya existen en el entorno, su uso y como se almacenan y obtienen en estos entornos, si ha habido errores asociados a estos, si el medicamento es una variante de los que ya existen (por ejemplo forma de dosificación y liberación prolongada respecto de una de liberación inmediata), si hay características difíciles de distinguir entre estos medicamentos similares que lleven a errores, si estos errores se pueden detectar, si el producto no es típico en el entorno, los estándares de dispensación y administración de los medicamentos en dicho entorno. Se toma en cuenta si se requiere la manipulación excesiva, tareas críticas, o habilidades específicas, lo que el usuario necesita saber sobre la manipulación y segura administración del producto y su parecido con productos relacionados (56).

Se debe evaluar qué efectos puede tener en el usuario final una elección de diseño y modificación. En las fases tempranas del desarrollo de medicamentos, el enfoque que se revisa primero generalmente es en la seguridad clínica y eficacia del medicamento. No se debe confiar solamente en pruebas clínicas controladas para evaluar el desempeño del producto y las interacciones de usuario, ya que este entorno se puede controlar y no reflejan del todo el uso real. Probar el diseño usando la evaluación proactiva de riesgos antes de finalizar el diseño ayuda a identificar riesgos que pueden provocar errores de medicación y se genera información cualitativa que es útil para la mejora del diseño de interacciones de usuario con el medicamento. Evaluar el historial de problemas de productos similares puede ser útil incluso antes de finalizar el diseño de características físicas del medicamento. Se pueden identificar características propensas al error y se pueden eliminar desde el diseño. En las fases finales de desarrollo es difícil cambiar características tales como, forma farmacéutica, concentración, y dosis, ya que requeriría dosis adicionales como dosis de la química. Se recomienda que si se desarrollan múltiples concentraciones, estas deben tener apariencias diferentes para evitar dosis incorrectas. Para esto se puede valer de la forma, color, tamaño, códigos impresos de la tableta o cápsula. Los códigos impresos deben ser legibles. Se debe evitar desarrollar medicamentos que parezcan dulces. Esto se relaciona con el tamaño, recubrimiento, y sabor de productos orales. Existen riesgos de asfixia, o adhesión al tracto gastrointestinal, que se provocan por los tamaños de las cápsulas o tabletas, que tan pegajoso es el recubrimiento de las tabletas (56).

Las tabletas que tienen un área de sección transversal mayor (más gruesas, anchas, o esféricas) generalmente son difíciles de deglutir. El recubrimiento, peso, área de superficie, tiempo de disolución, sabor y propensión a hincharse, duzarse, friabilidad, se deben considerar cuando se diseñan productos orales y relacionar estos factores con la facilidad para deglutir y aceptación del paciente. Las ranuras de las tabletas se deben relacionar con la dosis

recomendada. Por ejemplo si la dosificación de un medicamento es de 10 mg en 10 mg, y la tableta es de 10 mg, una ranura es inconsistente ya que los usuarios pueden romperla y tener dosis de 5 mg en 5 mg. La capacidad para romper la tableta se debe probar con los usuarios que se pretende. Incluso se debe asegurar y demostrar una correcta división al romper la tableta, por ejemplo si una tableta es de 20 mg y al romperla se obtienen mitades de 15 y 5 mg, y esto conlleva un riesgo. Las tabletas que no se deben dividir no deben tener ranuras o marcas divisorias. Las ranuras o marcas que no deben estar presentes han provocado que los usuarios rompan las tabletas y haya problemas de absorción, por ejemplo productos de liberación prolongada o retardada. Si se diseñan productos de liberación prolongada o retardada, se deben diferenciar de productos de liberación inmediata que tienen el mismo principio activo ya que se pueden provocar errores de descripción de un tipo de liberación en lugar de otras si las características coinciden (56).

Debe haber consistencia entre el contenido de principio activo y la dosificación. Incluso la manera de indicar en el marbete el contenido es importante para evitar errores de cálculo de dosis y administración. Por ejemplo si el marbete indica concentración en porcentaje pero la dosis y administración están expresadas en mg, esto es una incongruencia, o si una dosis es de 300 mg y un producto está solo disponible en presentaciones de viales de 100 mg se deben comprar 3 viales. Además en este caso el producto es propenso a errores de dosificación y administración ya que puede haber errores de cálculo y/o los usuarios pueden olvidar la cantidad que ya se ha administrado (56).

Los dispositivos de administración deben ser apropiados para la dosis que se debe medir. Con el dispositivo se debe administrar una solución oral en un volumen adecuado para la dosis que se indica. Por ejemplo hay jeringas calibradas en mg en lugar de mL. Se deben evitar en la medida de lo posible desarrollar productos intravenosos que están en solución que requieran diluciones de dos pasos previos a su administración, ya que puede haber una mala manipulación por parte de los usuarios que provoque errores de dosificación y administración. Hay productos en polvo seco empacados con diluyente especial, y frecuentemente se separan del diluyente durante el almacenamiento. Esto puede ocasionar que se prepare el producto con un diluyente incorrecto, o con la cantidad incorrecta de polvo o diluyente. Incluso se inyecta solo el diluyente sin el polvo. Para esto se recomienda empacar el polvo y el diluyente juntos y/o físicamente unidos, o ya juntos en solución lista para administrarse (56).

La elección del sistema contenedor cierre se influye por la estabilidad y la facilidad de manufactura. El diseño de este debe servir para proteger al producto contra el uso impropio. Se han dado errores debido a vías de administración equivocadas, e uso incorrecto. Por ejemplo hay productos orales o tópicos empacados en viales o ampollitas las cuales usualmente se usan en inyectables, lo que lleva a una incorrecta administración intravenosa o intramuscular, y que probablemente no se tenía previsto este mal uso. Se ha reportado que los productos de inhalación oral en cápsulas han sido tragados. Productos tópicos que se empacan en sistemas contenedores cierre parecidos a los que se usan en productos nasales, orales,óticos u oftálmicos han tenido errores de administración en ojo, oído, nariz y boca. El sistema contenedor cierre debe servir para distinguir entre productos de mismo principio activo pero diferente contenido o concentración. Por ejemplo si no se puede o no es conveniente usar un vial distinto para este propósito, por lo menos se debe recurrir al tamaño y color de la tapa. Se deben prevenir errores relacionados con jeringas o algún otro envase que tienen el mismo volumen de llenado pero con diferente principio activo o concentración. Los productos que requieran diluciones antes de la

administración no se deben empaquetar en contenedores que permitan la administración directa (56).

Si los sistemas contenedor cierre sirven como etiqueta, no deben tener letras ilegibles o difíciles de leer en especial el nombre del producto y la dosis o concentración. El contraste entre el color de las letras y el fondo debe ser adecuado, o con el material de que se trate como papel aluminio, etiquetas, información en relieve o grabada, etiquetas no pegadas o insertos (56).

Se deben diseñar los sistemas transdérmicos para ser de fácil colocación e identificación, con un área libre de principio activo, o una cubierta desprendible para evitar que los profesionistas de la salud o cuidadores se expongan al principio activo. Los parches claros, traslúcidos o de color piel pueden ser difíciles de encontrar, incluso hay pacientes que se administran dos a la vez ya que el anterior no lo remueven (56).

Con la evaluación proactiva de riesgos en el diseño de medicamentos considerando factores humanos, y de entornos se pueden anticipar errores factibles de uso, se puede identificar la necesidad de implementar modificaciones de diseño, se puede asegurar que con las modificaciones se minimizan consecuencias no intencionales y se reduzca la recurrencia de errores. Las pruebas de uso simulado incluyen una colección de datos sistemática de participantes que son representativos, en las que se usan diseños iniciales del medicamento o diseños finales y sus marbetes en situaciones realistas. Los datos se obtienen de varias maneras, incluyendo observación directa, retroalimentación subjetiva con usuarios, que incluye una discusión de las razones de cualquier error de uso o fallo posible que se haya observado desde la perspectiva de usuario. Esto es útil para saber si los usuarios que se pretenden pueden realizar de manera segura y efectiva las actividades críticas del uso del medicamento o si pueden tener errores. Todo esto es útil para realizar modificaciones necesarias.

Las tabletas y cápsulas difíciles de deglutir pueden ser un problema para muchos pacientes y pueden provocar varios eventos adversos y el rechazo por parte de pacientes de sus regímenes de tratamiento. Estos problemas se conocen como disfagia. Muchos pacientes no discuten estos problemas sus profesionistas de la salud, algunos evitan alguna dosis del día, u otros descontinúan su tratamiento debido a esta dificultad de deglutir. Estos pacientes frecuentemente culpan al tamaño de la forma de dosificación sólida (57).

Se ha demostrado que las tabletas y cápsulas grandes que prolongan el tiempo de tránsito en el esófago. Esto puede llevar a la desintegración del producto en el esófago y/o causar daño al esófago, resultando en dolor, esofagitis y la posibilidad de una secuela seria que incluye ulceración, constricción y perforación. Otros eventos adversos como dolor, náuseas, asfixia y aspiración, se relacionan con la dificultad de deglutir en la fase orofaríngea de deglutir (57).

Los estudios *in vitro* indican que las tabletas planas tienen mayor adherencia al esófago que las tabletas en forma de cápsula (capletas). También se ha indicado que las tabletas ovals tal vez sean más fáciles de deglutir y tiene tránsito en el esófago más rápido que tabletas redondas del mismo peso (57).

Otros factores pueden ser la edad. Los niños y los ancianos son más propensos a tener dificultad para deglutir cápsulas o tabletas. También pueden afectar la posición del cuerpo, la ingesta de fluidos, algunas condiciones médicas como esclerosis múltiple, distrofia muscular, mal de Parkinson. Aunque no todos los factores de pacientes se pueden analizar con del diseño y manufactura farmacéuticas, se pueden evaluar las características físicas del producto (57).

El recubrimiento si se tiene y su composición también pueden afectar la facilidad de deglutir tabletas o cápsulas. Con la falta de una película de recubrimiento se puede incrementar el riesgo de paro de tabletas comparado con una tableta recubierta del mismo tamaño y forma. El peso de las tabletas o cápsulas puede también influir el tiempo de tránsito. Con tabletas o cápsulas más pesadas, se tienen tiempos de tránsito más rápidos comparados con tabletas o cápsulas de tamaño similar, más ligeras. El área de superficie, el tiempo de desintegración, y la propensión para hincharse cuando se deglute son parámetros adicionales que pueden influenciar el tiempo de tránsito en el esófago (57).

Se recomienda que las tabletas orales genéricas que se pretende que se deglutan y que no se deben romper o desintegrar antes o al deglutir, deben ser del tamaño similar al medicamento de referencia. Se recomienda que si el medicamento de referencia es menor o igual a 17 mm en su dimensión más larga, el genérico no debe ser mayor de 20 % más largo que el medicamento de referencia y no mayor del 40 % más voluminoso que el medicamento de referencia. Si el medicamento de referencia es mayor que 17 mm en su dimensión más larga, el genérico no debe ser más grande que el medicamento de referencia en ninguna dimensión o volumen. Se recomienda que la dimensión más grande de una tableta o cápsula no exceda 22 mm y las cápsulas no excedan el estándar del tamaño 00. La flexibilidad de tamaño se puede dar para productos de referencia que son de 8 mm o más pequeños en su dimensión más larga. El tamaño se debe considerar como parte de un solo perfil de riesgo/beneficio (35).

En cuanto a la forma se recomienda manufacturar tabletas y cápsulas que tienen forma similar a la del medicamento de referencia o una forma que sea más fácil de deglutir. Tablet y cápsulas que tienen un área de sección transversal más grande, son más difíciles de tragar que tabletas o cápsulas con el mismo volumen pero con área transversal más pequeña (35).

La vía de administración que más se utiliza es la oral. La difusión del activo la cual esta mediada por el pH, el tiempo de vaciado gástrico y el tiempo de tránsito intestinal son características esenciales que determinan la absorción de fármaco en esta vía. Las diferencias de individuos de diferentes edades en condiciones gastrointestinales entre poblaciones de niños y adultos pueden provocar diferencias de biodisponibilidad (58).

En niños los rangos de pH gástrico van de 6 a 8, pero alcanza el valor adulto a la edad de 3 años. Esta diferencia provoca una absorción más rápida de activos ácido lábiles (por ejemplo penicilinas) e n recién nacidos y en niños, comparados con la población adulta. Es menor la absorción de activos que son ácidos débiles (fenobarbital), mientras la absorción de activos básicos aumenta (58).

El vaciado gástrico es más lento en niños y alcanza valores de adulto al cumplir de seis a ocho meses. El intestino delgado es el sitio donde se absorbe más y con el vaciado gástrico se disminuye la absorción de fármacos en niños (cloranfenicol y amoxicilina). Con los alimentos ricos en grasas como leche o fórmula para niños se reduce más el vaciado gástrico, y es posible que se retrase el comienzo de acción del medicamento (58).

La distribución del fármaco se determina por propiedades fisicoquímicas como el pKa, coeficiente de partición, peso molecular y solubilidad. Comparada con adultos la unión a proteínas plasmáticas y el particionamiento, son diferentes en la población pediátrica y cambian continuamente durante los primeros años (58).

El alto volumen de distribución de fármacos solubles en agua (linezolid y gentamicina) se provoca por los cuerpos de agua extracelulares y totales. En recién nacidos son menores la concentración de proteínas de unión, su capacidad de unión y la finidad por moléculas de fármacos tales como fenobarbital, salicilatos y fenitoínas. Por esta razón, estos activos necesitan de dosis mayor para lograr concentraciones terapéuticas plasmáticas o en suero. No obstante, las concentraciones altas del activo tienen posibilidad de provocar efectos tóxicos (58).

La permeabilidad de la barrera hematoencefálica es mayor en recién nacidos y muchos fármacos pueden ser permeable para esta barrera y provocar efectos adversos serios.

En el metabolismo, se cambia la estructura del fármaco a la forma que se puede eliminar fácilmente del cuerpo. El principal órgano que lleva a cabo el metabolismo es el hígado y también sufre cambios de desarrollo con la edad. Los recién nacidos metabolizan fármacos en una velocidad mucho menor que los adultos, debido a la relativa de enzimas metabólicas maduras (fase I) sobre todo los sistemas oxidativo y conjugativo. Por ejemplo el metabolismo oxidativo del fenobarbital es ineficiente en niños, lo que provoca intoxicación (58).

La vía de glucuronización (reacción de enzimas fase II) también está poco desarrollada en recién nacidos. Con el metabolismo insuficiente de cloranfenicol por glucuronil transferasa se metaboliza glucuronido inactivo lo que causa el síndrome del bebé gris en recién nacidos y la baja actividad del citocromo P450 3A. El bajo metabolismo de primer paso en recién nacidos puede llevar a un nivel más alto en la sangre de ciertos fármacos como zidovudina (58).

Aunque muchos fármacos se metabolizan para resultar en formas menos activas, algunas se pueden transformar a metabolitos activos. Un ejemplo es la conversión de teofilina a cafeína por reacción de metilación la que es baja en adultos pero alta en niños. En recién nacidos y niños están bien desarrolladas las reacciones de conjugación de sulfatos (58).

La eliminación de fármacos depende de las funciones del riñón, que también sufren cambios de desarrollo en la niñez. El aclaramiento de fármacos está reducido en recién nacidos con respecto a los adultos, lo que se debe a una función reducida tubular renal, el fluido de sangre y la filtración glomerular. El sistema de eliminación renal inmaduro de los recién nacidos, provoca la acumulación de aminoglicosidos y penicilinas, y por esto se necesitan menos intervalos de dosificación. La función renal aumenta con la edad. También cambian los valores de pH en orina, lo cual puede influir en la reabsorción de fármacos (58).

En adultos y mayores de seis años se prefiere la vía de administración oral de medicamentos. Para los niños menores de seis años es difícil deglutir una forma de dosificación sólida y entonces se usan las formas de dosificación líquidas para administrar medicamentos a esta población (58).

Las formulaciones líquidas contienen activo tanto en solución, como en forma de dispersión en el vehículo y se pueden administrar como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, jarabes, licorales, tinturas, linimentos, sprays, aguas aromáticas o aerosoles. El agua es compatible fisiológicamente, sin toxicidad y tiene una alta constante dieléctrica, es esencial para disoluciones de activos ionizables (58).

Entonces el agua es el vehículo que se prefiere para activos con alta solubilidad y sabor no desagradable. Otros solventes o vehículos que se usan incluyen aceite mineral, glicol polietileno, glicerina y alcoholes. Usualmente se evitan los alcoholes en formulaciones

pediátricas debido a su toxicidad. La FDA recomienda un límite de alcohol de 0.5 % y de 5 % para pacientes de menos de 6 años de edad y de entre 6 a 12 años respectivamente (58).

La solubilidad intrínseca de muchos activos es baja y no se pueden formular en una forma de dosificación líquida a la dosis que se requiere. Existen varias maneras de aumentar la solubilidad acuosa, incluyendo el control de pH, uso de cosolventes, complejación, solubilización, modificación química y reducción del tamaño de partícula. La formulación de suspensiones se debe considerar cuando la solubilidad no se puede modular. Con las suspensiones se mejora el sabor y se permite aumentar la carga de activos en volúmenes menores de suspensión. También se puede modificar la liberación de activo en formulaciones de suspensión (58).

En algunos casos el activo en estado sólido en formulaciones de suspensión mejora la estabilidad química de los activos en comparación con las soluciones. Hay otros factores que determinan la estabilidad del activo, Por ejemplo la hidrólisis de la furosemida depende del pH. Las formas de dosificación líquidas tienen varias desventajas. Son difíciles de transportar y voluminosas, se requiere manejo cuidadoso y se necesita un almacenamiento especial. En estado líquido el activo es más susceptible a la degradación y tiene menor vida de anaquel que las formas sólidas. También las formas líquidas son propensas al crecimiento microbiano. La contaminación microbiana puede causar cambios en el pH, apariencia, olor y sabor a la preparación. Se usan los conservadores para solucionar estos problemas (58).

3.18 Los riesgos relacionados a los procesos asépticos

Los procesos a sépticos están entre las actividades más difíciles de llevar a cabo debidamente. Son muchas las variables que afectan la seguridad de productos estériles manufacturados a sépticamente. En el diseño y la operación de una instalación de producción a séptica es esencial que se minimice el riesgo al paciente. Los procesos a sépticos tienen la menor tolerancia al fallo que cualquier otro proceso en la industria farmacéutica. No debe haber fallo en estos procesos (59).

En el manejo de riesgos es difícil medir que es una ocurrencia. El riesgo principal en estos procesos está en función de la contaminación provocada por humanos dentro del medio de operación. Es substancial el riesgo de contaminación humana. Un operador vestido con bata puede liberar alrededor de 10 000 UFC o más por hora. Estos valores estimados se derivan inmediatamente después del uso de batas estériles de operadores que realizan movimientos controlados y definidos. Estos métodos son una forma de estimar la probabilidad de las fuentes de contaminación, de actividades diferentes de las que se realizan durante procesos a sépticos (59).

Se desarrolló un modelo de evaluación de riesgos que se basa en un trabajo experimental de deposición microbiana. Se sabe que el personal es la principal fuente de contaminación, sin embargo el mecanismo con el que se dispersa, es que la contaminación por deposición se transporta con el aire. Con la ecuación 8 se calcula el número de microorganismos depositados en un producto, en función de varios factores (59):

$$\text{Número de microorganismos depositados en producto} = C * S * Pd * Pa * T * A$$

Ecuación 8: Número de microorganismos depositados en producto

Dónde:

C= Concentración de microorganismos en la fuente (personal)

S= Cantidad de aire o material dispersado de una fuente sobre tiempo (usualmente UFC/m³/s)

Pd= Proporción de organismos transferidos efectivamente.

Pa= Proporción de organismos que llegan al área del producto.

A= Área dentro de la cual se deposita el microorganismo.

T= Tiempo durante el cual se pueden transferir los microorganismos.

También se propuso un modelo de deposición un poco más sencillo para la evaluación de riesgos en la cual el riesgo de contaminación microbiana se define como:

$$\text{Riesgo} = A * B * C * D$$

Ecuación 9: Riesgo de contaminación microbiana

Donde:

A= Contaminación microbiana en una fuente o derivada de ella (toque de guantes, transporte por aire)

B= Facilidad de dispersión o transferencia.

C= Proximidad de la fuente de un área crítica (por ejemplo se puede asumir que la contaminación cae de cierta distancia).

D= Efectividad del método de control (aislador, sistema de barrera de acceso restringido o RABS, automatización, contenedor sellado, frecuencia de intervención etc.)

Para cada uno de los cuatro términos en la ecuación 9 se puede asignar un estimado de riesgos: 0= sin riesgo, 0.5= muy bajo, 1= bajo, 1.5= medio, 2= alto. En el caso del factor D (efectividad de control) se sugiere 0 si se trata de un control de barrera completo. Esto quiere decir que para una verdadera barrera completa, un riesgo global debe ser efectivamente cero. Los productos como viales sellados deben caer dentro la categoría de control de barrera entera, no obstante los resultados pueden quedar muy diferentes de los que se espera (59).

Las desventajas de estos modelos es que con ellos se puede subestimar el riesgo del proceso, porque implica que un proceso excluyente, como un proceso aséptico puede tener un control de contaminación que equivale a la esterilización terminal (59).

Estos modelos de deposición para análisis de riesgo de contaminación tienen ventajas y desventajas, también toman en cuenta las condiciones técnicas que se han incluido por años en el análisis de riesgo informal (59):

- El tamaño de la apertura del contenedor.
- Tiempo de exposición para el contenedor.
- El contenido microbiano estimado de aire que rodea.

3.19 Sistemas de Calidad

Un sistema de calidad se hace más importante para gestionar los cambios que se realizan en la fabricación farmacéutica.

Se debe generar documentación durante todo el ciclo de vida del producto. Es decir debe haber un manejo del ciclo de vida del producto desde el desarrollo inicial a través de la comercialización y hasta la discontinuación del producto. Esta documentación y manejo del ciclo de vida del producto debe estar encaminada a la innovación, asegurar la mejora continua, la verificación continua del proceso y relacionar mejor el desarrollo farmacéutico y la fabricación. Esta documentación debe ser adecuada para cada fase de desarrollo o etapa de vida de vida del ciclo de vida del producto (60).

Con la documentación se hace la comunicación más fácil. Debe haber un reporte por cada evaluación de riesgos, del cual el nivel es proporcional al nivel de riesgos (51).

La documentación debe servir como apoyo para:

- Lograr la comprensión del producto y su proceso.
- Establecer y mantener un estado de control.
- Facilitar la mejora continua

La información del producto y su comprensión deben estar registradas en documentos a lo largo de todo el ciclo de vida del producto. Gestionar el conocimiento es conseguir, generar, analizar, almacenar, y difundir de manera sistemática la información. Las fuentes del conocimiento usualmente pueden ser bases de datos que ya existen, estudios de desarrollo, transferencia de tecnología, validaciones del proceso en cuestión, experiencia al producir, innovaciones, mejora continua, controles de cambios (60).

Los documentos generados deben elaborarse de manera estructurada, organizada, y clara, de tal manera que la actividad sea reproducible. El área que gestiona los documentos debe ser adecuada para el tamaño de la empresa, sus actividades y la complejidad de estas. Esta documentación debe ayudar a gestionar aspectos subcontratados como procesos, recursos, y responsabilidades. Los deberes de cada colaborador deben estar definidos en papeles.

Esta área debe incluir la gestión de aspectos como:

- Desempeño y rendimiento de procesos.
- Control de Calidad de Productos.
- Acciones correctivas y preventivas.
- Control de cambios y revisión.
- Identificar e implementar mejoras apropiadas en la calidad del producto.
- Mejoras en los procesos.
- Reducción de la variabilidad.
- Innovaciones y mejoras en el sistema de calidad farmacéutica.

Deben existir indicadores de desempeño, que midan el progreso contra los objetivos de calidad.

Debe haber un manual de calidad que estipule:

- Políticas de calidad
- Alcance de sistema de calidad
- Procesos del sistema de calidad, su descripción y relación entre estos. Por ejemplo diagramas de flujo, mapas.
- Responsabilidades.

Los altos directivos tienen la tarea de que se implemente este sistema de calidad y que las diferentes áreas se apeguen a los lineamientos, de tal manera que se alcancen los objetivos del sistema. Esto se logra deslindando responsabilidades.

Para esto, los altos directivos deben apoyar en la formación de este sistema de calidad, su inspección y seguimiento. Deben fomentar la comunicación entre las diferentes áreas. Ellos deben dar la pauta para deslindar responsabilidades, en especial en el sistema de calidad. Deben participar en las auditorías a este sistema de calidad. Deben también canalizar los recursos. Los directivos son quienes mayoritariamente establecen las políticas de calidad.

En general una política de calidad describe las intenciones, objetivos y la dirección de la empresa relacionadas con la calidad. Incluye expectativas sobre el cumplimiento de la regulación. Debe facilitar la mejora continua. Esta política se debe difundir a todo el personal de la empresa. Es posible que se actualice si es necesario. Los objetivos de calidad deben ser coherentes con la política de calidad.

Los proveedores y actividades de tercera se deben evaluar previamente, de tal manera que sean idóneos para lo que se requiere. Todo debe ser establecido en acuerdos escritos entre contratante y contratado (acuerdos técnicos). Se debe revisar el desempeño de estos contratados lo mismo que la calidad de los insumos proveídos.

La adecuabilidad del manejo de riesgos para un medicamento en particular se puede evaluar usando información que se colecta por medio del sistema de calidad farmacéutica. Los atributos de calidad a ser monitoreados incluyen no solo los resultados de pruebas en proceso y especificaciones de producto sino también tendencias en ensayos y otros datos clave, quejas de consumidores externos e internos, los cuales se relacionan directamente con la formulación o el proceso, eventos adversos, hallazgos regulatorios y demás (35).

Los datos con los que se determina si se han reunido los atributos críticos de calidad o no se manejan por el sistema de calidad. Si la información que proporciona el sistema de calidad farmacéutica muestra un fallo entonces todos los aspectos del fallo se deben investigar a fondo y se deben documentar completamente, y las correcciones se deben implementar donde se requiera.

Todos los cambios en el producto, su proceso e incluso su discontinuación se deben documentar. La Tabla 19 Sistema de Calidad Farmacéutica, resume los elementos del Sistema de Calidad Farmacéutica.

Tabla 19 Sistema de Calidad Farmacéutica (60)

Desarrollo Farmacéutico	Transferencia de Tecnología	Manufacturación Comercial	Descontinuación del Producto
El cambio es un elemento inherente del proceso de desarrollo y se debe documentar. La formalidad del proceso de control de cambios, debe ser consistente con la fase del desarrollo farmacéutico.	El sistema de control de cambios debe servir para la gestión y documentación de ajustes hechos al proceso durante las actividades de transferencia de tecnología.	Debe haber un sistema de control de cambios formal en el sitio de la manufacturación comercial. La supervisión que realiza la unidad de calidad debe ofrecer garantías de evaluaciones apropiadas basadas en ciencia y riesgos.	Cualquier cambio después de la descontinuación del producto deber pasar por un apropiado sistema de control de cambios.

Sistema de Calidad Farmacéutica (PQS): Sistema de gestión para dirigir y controlar una compañía farmacéutica con respecto a la calidad. (ICH Q10 basado en la norma ISO 9000:2005)

En el paradigma QbD, las presentaciones pueden incluir también protocolos, (por ejemplo protocolos de comparabilidad o protocolos de cambios expandidos) que permiten una flexibilidad futura en cambios de proceso con respecto a criterios que se aprobaron previamente y que se han acordado.

El sistema de calidad debe vigilar adecuadamente durante la implementación de QbD para los cambios que no pasan por aprobación regulatoria. La robustez del sistema de calidad se debe de mostrar con respecto a los siguientes cuatro elementos: monitoreo de desempeño de proceso y la calidad del producto, acción preventiva y correctiva, control de cambios y revisión de control de desempeño del proceso y la calidad del producto.

Después de las aprobaciones regulatorias, el esfuerzo se debe seguir realizando para mejorar el proceso para reducir la variabilidad del producto, defectos, rechazos y retrabajos.

En una compañía se debe demostrar el uso de un sistema de calidad farmacéutico efectivo por medio de su documentación (por ejemplo políticas, estándares), por sus procesos, su calificación, capacitación, manejo, sus esfuerzos por la mejora continua y su desempeño comparado con indicadores de desempeño clave que se definen previamente.

Se debe establecer un mecanismo para demostrar en un sitio en qué manera opera el sistema de calidad farmacéutica a través del ciclo de vida del producto en una manera que se entienda fácilmente para el manejo, el equipo y los inspectores regulatorios por ejemplo: manual de calidad, documentación, diagramas de flujo, procedimientos.

Los elementos más relevantes del sistema de calidad farmacéutica (tales como los sistemas de monitoreo de calidad, control de cambios y manejo de desviaciones) pueden ser parte de la estrategia de control como información de apoyo.

EJEMPLO

TABLETAS DISPERSABLES DE DICLOFENACO

A continuación se presenta un ejemplo de desarrollo de tabletas dispersables de diclofenaco. Se desarrolló un medicamento, tabletas dispersables de diclofenaco, mediante la aplicación de QbD, con el siguiente perfil del producto objetivo y perfil del objetivo de calidad del producto (61).

Tabla 20 Perfil del Producto Objetivo y Perfil del Objetivo de Calidad del Producto para una forma de dosificación de tabletas dispersables genéricas.

Perfil del Producto Objetivo y Perfil del Objetivo de Calidad del Producto para una forma de dosificación de tabletas dispersables genéricas.			
Atributo	Perfil del objetivo de calidad del producto		Crítico
	Perfil del Producto Objetivo	Perfil del Objetivo de Calidad del Producto	
Forma de dosificación	Tabletas dispersables	Tiempo de desintegración (<3 min) de solución (no menor de 85% (Q) en 30 min en un medio de buffer pH 6.8)	Asegura la completa dispersión, libera el principio activo, eficacia y de fácil administración.
Apariencia	Tabletas no recubiertas	Tabletas redondas	Aceptabilidad del paciente y por cumplimiento
Dosis	46.5 mg	Identificación positiva, ensayo ($\pm 5\%$) u uniformidad de contenido (cumple)	Eficacia
Vía de administración	Oral	Sabor aceptable	En cumplimiento para pacientes para terapia
Indicaciones propuestas	Tratamiento de dolor asociado con artritis	Disolución y bioequivalencia.	Asegura eficacia terapéutica

Perfil del Producto Objetivo y Perfil del Objetivo de Calidad del Producto para una forma de dosificación de tabletas dispersables genéricas.			
Atributo	Perfil del objetivo de calidad del producto		Crítico
	Perfil del Producto Objetivo	Perfil del Objetivo de Calidad del Producto	
Impurezas	-	Calificado para reunir criterios de la ICH Q3B y la Q6A.	La seguridad se asegura controlando cualquier impureza a no más del 0.2% y las purezas totales a no más del 0.5%. El límite se ha calificado en estudios toxicológicos.

Las tabletas dispersables se deben diseñar para desintegrarse rápidamente en la boca o para desintegrarse en una cucharada de agua y ser una suspensión. La absorción rápida es ideal para aliviar el dolor provocado por artritis reumatoide, dolor de dientes, dolor de espalda, etc. La desintegración rápida es importante para que se logre una rápida dispersión y que se logra con un nivel alto de desintegrante y comprimiendo con dureza baja. Con la dureza baja y la cantidad alta de desintegrante se necesita que se maneje cuidadosamente el granel durante el acondicionamiento y el transporte del producto terminado.

Los atributos de calidad y los peligros posibles (principio activo excipientes y proceso) se seleccionaron de perfiles del objetivo de calidad de producto, estudios de preformulación y experiencia previa de trabajos de formulaciones similares. La compresión directa es el proceso más fácil de los otros procesos disponibles, y se consideró el mejor para la forma de dosificación de tabletas dispersables. El tamaño de partícula del fármaco puede impactar a la biodisponibilidad, de principios activos clase II del sistema de clasificación biofarmacéutica, también puede impactar en las propiedades de flujo de la mezcla final y uniformidad de contenido. El diluyente seleccionado debe ser de fluidez libre para el proceso de compresión directa y debe permitir la desintegración o no interferir con la acción desintegrante. Con el proceso de fabricación se debe asegurar la rápida desintegración y la uniformidad de unidades de dosificación de comprimidos. Al ser una forma de dosificación de tabletas dispersables, el nivel de lubricación, el tiempo de lubricación y dureza se tienen que definir como el tiempo de desintegración (DT) que se influye por estos parámetros. Con los estudios de la literatura y la búsqueda de preformulación inicial se reveló que el principio activo es sensible a la humedad y, por lo tanto, el acondicionamiento debe ser robusto para proteger el producto. Además, el manejo y la fabricación de medicamentos se deben llevar a cabo en condiciones de por debajo de 60% de humedad relativa.

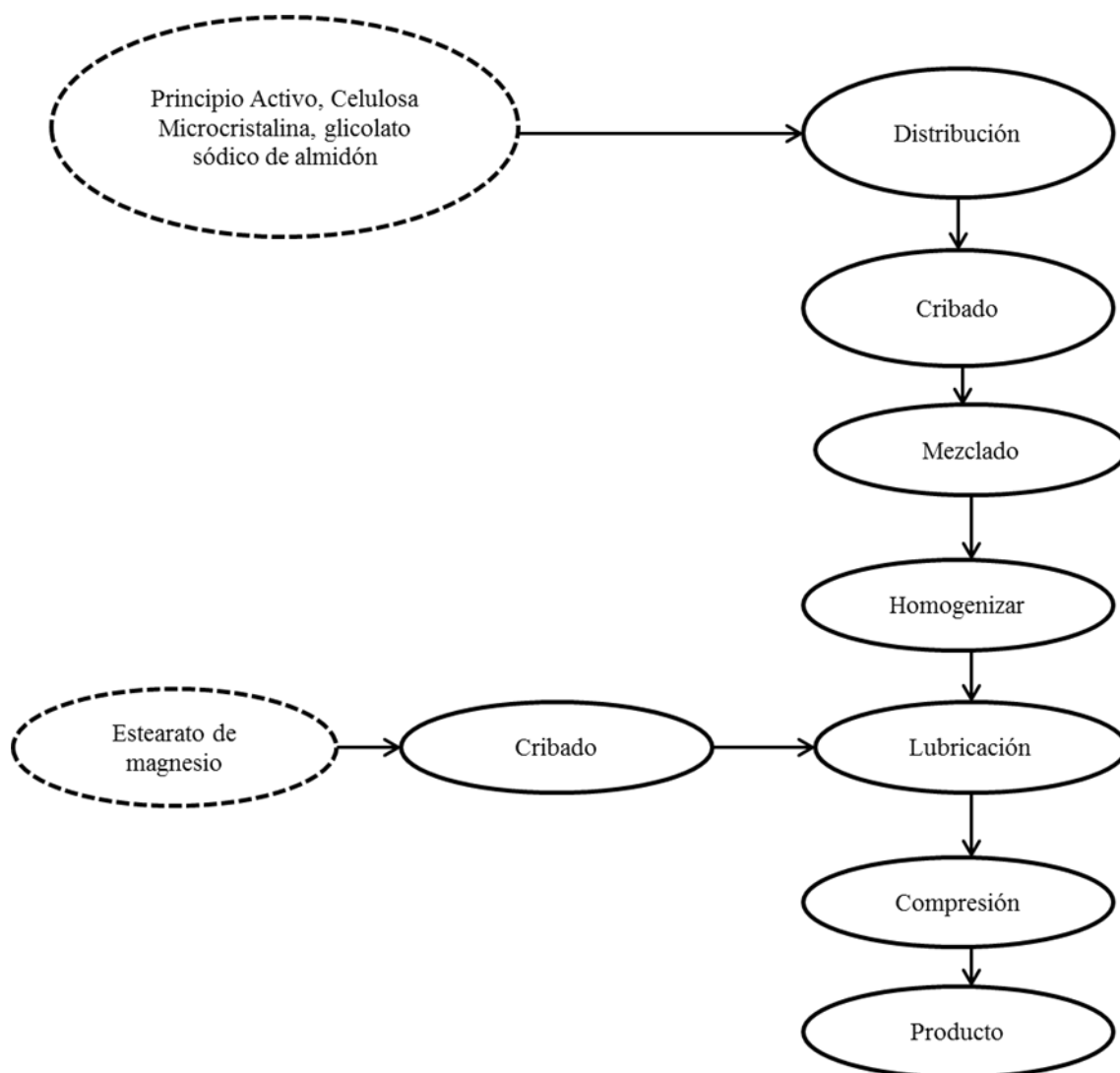


Figura 18 Diagrama de flujo del proceso de tabletas dispersables orales

Se puede utilizar el diseño de un método de disolución discriminatorio para estudiar el desempeño *in vivo* del fármaco. El diclofenaco tiene una solubilidad muy baja por debajo de pH 6 que se confirmó por la liberación muy baja del fármaco mientras que por encima de pH 6,8 es altamente soluble y por lo tanto se seleccionaron 900 ml de amortiguador de fosfatos pH 6,8 como el medio de disolución. Se determinó que es adecuada la velocidad de agitación de 75 rpm para la realización de pruebas de control de calidad de rutina que sirven para establecer la discriminación entre variantes de las tabletas. A pesar de que las formas de sal de diclofenaco son altamente solubles por arriba de pH 6,0, no son convenientes ya que causan irritación en la garganta cuando se toma en forma de sistema disperso. Por esta razón el ácido libre se consideró para el estudio. Con la estrategia de sistema y control de calidad del fabricante de principio activo se garantiza el cumplimiento de la pureza, residuos de solvente, la humedad y las especificaciones de estabilidad. La celulosa microcristalina (MCC), croscarmelosa sódica (CCS), croscopolidona, almidón glicolato sódico (SSG), talco y estearato de magnesio se seleccionaron para preparar la forma de dosificación de comprimido dispersable. La selección inicial de excipientes se basó en la experiencia con formas similares de dosificación, además de características que se desean de la forma de dosificación y el conocimiento de mecanismo de degradación tales como la interacción de las aminos con lactosa. La celulosa microcristalina se

seleccionó como el material de relleno debido a su buen flujo, características de compresión directa y propiedades de desintegración debido a la acción de capilaridad.

Se realizó un estudio de compatibilidad de fármaco-excipiente. El principio activo se trituró con excipientes individuales en relación 1 : 1 con y sin agua (%). Las muestras se almacenaron durante 4 semanas a 40 °C/75% HR y 30°C/65% de humedad relativa, se analizaron para el contenido de fármaco y las impurezas utilizando el método de H PLC indicador de la estabilidad de la USP. No se observó interacción con ninguno de los excipientes que se seleccionaron para el estudio. Un estudio de compatibilidad de fármacos con excipientes es una estrategia de reducción inicial de riesgo, lo que impide el uso de excipientes que pueden interactuar con el principio activo.

Se realizaron los siguientes estudios para definir el espacio de diseño:

Estudio 1: Efecto del tamaño de partícula del fármaco y de la celulosa microcristalina sobre las características de flujo, tiempo de desintegración y disolución. Se llevaron a cabo dos experimentos factoriales a dos niveles con cuatro corridas se para investigar el efecto del nivel de celulosa microcristalina (190, 220 mg por tableta) y el tamaño de partícula del fármaco (d (90) <250 µm, d (50) <180 µm; d (90) <50 µm, d (50) <10 µm) en el tiempo de desintegración (DT), la fluidez y la disolución. Se prepararon diferentes lotes (Tamaño del lote: 1,5 kg) mediante la mezcla de celulosa microcristalina con el fármaco (46,5 mg / tableta), almidón glicolato sódico: croscarmelosa sódica: (2.2:1) durante 10 minutos seguido por 3 minutos de lubricación con estearato de magnesio 1% (w/w) en una mezcladora doble cónica de 5 kg. La mezcla se comprimó a 50-60 N de dureza en la en una tableteadora de 10 estaciones que corre a 35 rpm. La disolución se llevó a cabo en amortiguador de fosfato de pH 6,8 y la absorbancia de fármaco se leyó a 276 nm por espectrofotometría UV.

Estudio 2: efecto de sus disgregantes y la dureza del comprimido en el tiempo de desintegración y friabilidad. La croscarmelosa sódica y el almidón glicolato sódico son superdesintegrantes que se hinchan de 5 a 10 veces en menos de 30 s y son compresibles directamente. Las formulaciones se prepararon con materias primas de tamaño de partícula constante del fármaco (d (90) <250 µm, d (50) <180 µm). Se realizaron tres factores de diseño factorial a dos niveles (almidón glicolato sódico (SSG): croscarmelosa de sodio (CCS): 1.5: 0; 1.5: 1; 2.2: 0; 2.2: 1 y dureza: 40 N, 60 N) que consta de ocho corridas para estudiar el impacto de los desintegradores y dureza de las tabletas en el tiempo de desintegración y friabilidad. La celulosa microcristalina (220 mg / tableta) se mezcló con el fármaco (46,5 mg / tableta) y los disgregantes en una mezcladora cónica doble de 5 kg durante 10 minutos (rpm). La mezcla se lubricó durante 3 minutos con 1% de estearato de magnesio seguido de compresión en la tableteadora de 10 estaciones a 35 rpm.

Estudio 3: Efecto del nivel de lubricante en el tiempo de desintegración y la disolución. El estearato de magnesio es lubricante hidrofóbico límite, y tiene la tendencia de provocar el aumento del tiempo de desintegración de tabletas si está en concentración alta. El efecto del lubricante se influencia por el tiempo de mezcla. El efecto del estearato de magnesio en el tiempo de desintegración y la disolución se estudió a niveles de 0.5 %, 1.0 % y 1.5 %. El almidón glicolato sódico y la croscarmelosa de sodio se usaron en una relación de 1.5:1 (mg/tableta) en la formulación. Los otros excipientes y parámetros de proceso fueron los mismos que en el estudio 2.

Estudio 4: efecto de material de empaque en la estabilidad. Un lote de tabletas se preparó con la celulosa microcristalina (220 mg/tableta), almidón glicolato sódico: croscarmelosa sódica (1:2.2), estearato de magnesio (0,5%) y se envasó en dos paquetes diferentes, que fueron cloruro de polivinilo (PVC) y cloruro de polivinilo / cloruro de policloruro de polivinilideno (PVC / PVDC) por termoconformado en emblisteadora automática. Los parámetros del proceso fueron similares al estudio 2. Ambos paquetes se mantuvieron en la cámara de estabilidad climática a 40 °C / 75% de humedad relativa durante tres meses. Las muestras se retiraron a intervalos de finidos y se analizaron impurezas por HPLC.

Estudio 5: Análisis de riesgo de parámetros críticos del proceso. El análisis de riesgo y evaluación se realizó por FMEA para identificar los parámetros críticos del proceso. El diagrama de flujo de manufactura se muestra en la figura 18.

Estudio 6: Efecto del proceso de mezcla en la homogeneidad de mezcla. Basado en las investigaciones preliminares, el tiempo de mezcla y la velocidad de la tableteadora se identificaron como los parámetros de proceso más importantes que pueden afectar a la uniformidad de contenido de la tableta y se muestra en la tabla 21. Un diseño experimental factorial de tres ($2 \times 2 \times 3$) se realizó para estudiar el efecto del tiempo de mezclado (10, 15, 20 min), velocidad de la mezcladora (6 rpm, 12 rpm) y el tamaño de partícula ($d(90) < 250 \mu\text{m}$, $d(50) < 180 \mu\text{m}$; $d(90) < 50 \mu\text{m}$, $d(50) < 10 \mu\text{m}$) en la homogeneidad de mezcla a 50% de utilización de la capacidad de trabajo de la mezcladora. La homogeneidad de mezcla se determinó mediante la dispersión de la mezcla en amortiguador de fosfato pH 6,8 y registrando la absorbancia UV del principio activo a 276 nm. Las muestras para la homogeneidad de mezcla se tomaron por triplicado a partir de seis lugares diferentes (superior, media y capas inferiores) a través de la mezcladora utilizando bayoneta. La composición de la formulación y los parámetros de proceso fueron los mismos que se mencionan en el estudio 2 con el almidón glicolato sódico y la croscarmelosa sódica en relación 1,5:1 en las formulaciones. Con el proceso de compresión se contribuyó a un más alta de homogeneidad de la mezcla debido a las vibraciones intensivas fijadas en la tableteadora. Por lo tanto la uniformidad de la mezcla se controló a una desviación estándar relativa inferior (<3%) con un ensayo de fármaco diana (blanco) entre 95 y 105% de la referencia del marbete para compensar aún más la mezcla en la tableteadora.

Estudio 7: efecto del tiempo de lubricación en el tiempo de desintegración. El efecto del tiempo de lubricación a diferentes niveles de lubricante en el tiempo de desintegración se investigó en un diseño experimental que fue de ocho corridas. El nivel de estearato de magnesio varió de 0,5% a 1,5%, mientras que el tiempo de lubricación varió de 3 a 5 min. La composición de la formulación y los parámetros de proceso fueron los mismos que en el estudio 6. La mezcladora de doble cono se configuró a 12 rpm.

Estudio 8: efecto del proceso de compresión de las tabletas en los atributos de calidad críticos. Basado en las investigaciones preliminares, la fuerza de compresión y la velocidad de la tableteadora se identificaron como los parámetros críticos de proceso que puede afectar atributos de calidad críticos tales como la apariencia, dureza, friabilidad, disolución, uniformidad de contenido y tiempo de desintegración y se muestra en la tabla 21. Los experimentos que fueron de nueve corridas se llevaron a cabo a dos velocidades diferentes de la tableteadora (36×10^3 y 72×10^3 tabletas por hora) y diversas fuerzas de compresión en un lote preparado con 1,0% de estearato de magnesio. La uniformidad del contenido durante la operación de tableteo se controló por controles de peso de la tableta en proceso a intervalos

regulares. Se tomaron muestras a través de 20 lugares durante la compresión y se analizaron tres tabletas de siete tabletas por ubicación para el contenido de fármaco por espectrofotometría UV a 276 nm usando un amortiguador de fosfato pH 6,8 como diluyente. Un lote de 7,5 kg con almidón glicolato sódico y la croscarmelosa sódica en proporción 1.5:1 en la formulación se mezcló en una mezcladora de 25 kg de doble cono con principio activo y otros excipientes utilizados en la misma cantidad que en el estudio 2. La mezcla se lubricó seguido de la compresión en la tableteadora de 10 estaciones.

La mejor comprensión y control de procesos son vitales para minimizar el desperdicio de producto debido a un fallo de fabricación y producción de productos de calidad deseada con pruebas del producto final reducidas. Estos objetivos se lograron por medio de la identificación de las variables de proceso para la producción robusta de tabletas dispersables de diclofenaco, mediante la medición y control de estas variables previstas en la tecnología analítica de procesos (PAT) y su guía de la FDA. Los efectos de operaciones se relacionaron con los atributos de calidad críticos por evaluación de riesgos. Los estudios de desarrollo de procesos posteriores confirmaron la criticidad de los parámetros del proceso. Se estableció la sensibilidad del parámetro de proceso por estudios amplios de desarrollo de procesos que ayudaron a mitigar el riesgo de las tabletas dispersables mediante el diseño de la estrategia de control basada en el conocimiento. La criticidad de un parámetro no clasificada fue indeterminada o desconocida.

El tiempo de desintegración para las cuatro corridas fue de entre 50 y 60 s. No se observó ninguna diferencia significativa en el tiempo de disgregación en todas las corridas. El índice de porcentaje de compresibilidad se determinó según el método de Carr. El valor de 20% o más indica malas características de flujo de un polvo y la formación de puentes en la tolva. El porcentaje de compresibilidad fue de 18% cuando ambos factores se describen, el tamaño de partícula del fármaco, ($d(90) < 50$, $d(50) < 10 \mu\text{m}$) y la celulosa microcristalina (190 mg) estaban presentes en niveles más bajos (-1, 1 niveles factoriales en la figura 20 B). El aumento en ambos tamaños de partícula del fármaco (1, -1 nivel factorial) o la concentración de celulosa microcristalina (-1, 1 nivel factorial) resultó en la reducción de los valores del porcentaje de compresibilidad a 13 y 10%, respectivamente. El valor disminuyó a 7.5% cuando ambos factores estaban presentes en niveles más altos ($d(90) < 250 \mu\text{m}$, $d(50) < 180 \mu\text{m}$, 220 mg) que indica excelentes propiedades de flujo de la mezcla. Esto se confirmó además por la baja variabilidad (desviación estándar relativa $< 1,5$) para las mezclas preparadas con mayor nivel de celulosa microcristalina y se muestra en la figura 20 D. Fue evidente el efecto de menor tamaño de partícula del fármaco en el índice de compresibilidad, y se compensó con un mayor nivel de celulosa microcristalina. Del mismo modo como se muestra en la figura 20 C, el perfil de disolución del fármaco para dos tamaños de partículas de materia prima que se determinó por espectrofotometría utilizando un aparato de paleta a 75 rpm fue similar ($p > 0,05$) y por lo tanto el efecto del tamaño de partícula del fármaco en la disolución después de 30 min en 900 ml de amortiguador de fosfato pH 6,8 era insignificante. Sin embargo, con ambos tamaños de partícula del fármaco y con la celulosa microcristalina cuando se usa en un nivel más alto significativamente ($p < 0,05$) se redujo la liberación del fármaco a 97%. La celulosa microcristalina es insoluble y puede tener influencia negativa en la disolución cuando se usa a una concentración muy alta. Sin embargo la liberación del fármaco fue de más de 95% y el tipo de forma de dosificación asegura una velocidad de disolución mayor.

Como se muestra en la figura 21 A para la formulación que se comprimó a 40 N el tiempo de desintegración fue de 270 s cuando ambos desintegrantes se usaron a concentración más baja, (almidón glicolato sódico: croscarmelosa de sodio: 1.5:0). Al aumentar el nivel de

almidón glicolato sódico (almidón glicolato sódico: croscarmelosa de sodio: 2.2:0), el tiempo de desintegración se redujo significativamente ($p < 0.05$) a 157 s. Con otros dos factores en sus niveles más bajos, un nivel más alto de croscarmelosa de sodio (almidón glicolato de sodio: croscarmelosa de sodio: 1.5:1 a 40 N de fuerza) se produjo un efecto más pronunciado en el tiempo de desintegración (65 s, $p < 0.05$). El tiempo de desintegración con la dureza de 40 N se redujo aún más a 34 s ($p < 0.05$) en las formulaciones que contienen ambos desintegrantes en su nivel más alto (Almidón glicolato de sodio: croscarmelosa de sodio 2.2:1) y en el incremento de dureza a 60 N, el tiempo de desintegración aumentó a 60 s pero estuvo muy debajo del valor objetivo de 120 s. La friabilidad estuvo por debajo del 0.5 % para todas las formulaciones que se estudiaron y por lo tanto no se consideró crítica. Se puede ver en la figura 21B que las tabletas con tiempo de desintegración menor a 120 s se pueden producir en una área de espacio de diseño y se puede lograr este requerimiento con varias combinaciones de desintegrantes y dureza.

Se observa en la figura 24A que el efecto de estearato de magnesio en el tiempo de desintegración y la disolución resultó insignificante ($p > 0,05$) a una concentración de 0,5 a 1,5%. Los lubricantes hidrófobos tales como estearato de magnesio forman un revestimiento alrededor de los gránulos, los cuales podrían conducir a un aumento en el tiempo de desintegración y una disminución en la velocidad de disolución. Su presencia también puede provocar la pérdida de fuerzas de cohesión debido a la interferencia con la unión más débil se producen entre partícula y partícula y se producen tabletas más frágiles.

Para los comprimidos dispersables se necesita un manejo cuidadoso y la protección de la humedad. El acondicionamiento debe ser lo suficientemente robusto como para proteger la integridad de la tableta durante toda la vida útil ya que la entrada de humedad puede iniciar el proceso de desintegración. La formulación envasada en cloruro de polivinilo/cloruro de polivinildieno (PVC/PVDC) tubo mejores características de estabilidad que el PVC después de 3 meses de tiempo de almacenamiento como se observa en la figura 24C. El aumento en porcentaje de impurezas totales después de 3 meses de almacenamiento a condiciones aceleradas fue significativamente menor ($p < 0,05$) en las formulaciones que se acondicionaron en cloruro de polivinilo / cloruro de polivinildieno (PVC/PVDC) (0,1%) que las formulaciones envasadas en PVC (0,23%). El cloruro de polivinildieno aumentó las propiedades de barrera de la película de varios pliegues estándares de PVC debido a la disminución en la velocidad de transmisión de vapor de agua. Con la protección adicional debido al recubrimiento de cloruro de polivinildieno en PVC se impidió que aumentara la humedad y se mejoró el desempeño de la estabilidad de la forma y de la descomposición de manera significativa. Por lo tanto, la mezcla de cloruro de polivinilo/cloruro de polivinildieno se seleccionó como el material de empaque para el envasado de comprimidos dispersables de diclofenaco.

El tiempo de mezcla, la lubricación y la fuerza de compresión pueden afectar significativamente los atributos críticos de calidad. Como se observa en la figura 20 se evaluó el efecto del tamaño de las partículas de principio activo y de celulosa microcristalina en la homogeneidad de mezcla y se diseñó una estrategia de control para reducir más el riesgo al mezclar con homogeneidad. Como se observa en la tabla 21 el tiempo de mezcla y la velocidad de rotación de la tableteadora fueron los parámetros de proceso más importantes que afectan a la uniformidad de contenido. La homogeneidad de polvo mezclado a diferentes tiempos y velocidades en la mezcladora utilizando la capacidad de trabajo del 50% de la mezcladora de doble cono se evaluó por espectrofotometría UV. El proceso de compresión contribuyó aún más a la mezcla de sin homogeneidad debido a las vibraciones intensivas en la tableteadora. Por lo

tanto, la uniformidad de la mezcla se controló a una desviación estándar relativa menor (<3%) para compensar aún más la mezcla en la tableteadora.

En la figura 24B se observa que después de mezclar 10 min a 6 rpm, el contenido promedio de principio activo de la mezcla fue de 94% (desviación estándar relativa = 5,3) con un mayor tamaño de partícula del fármaco que mejoró ligeramente al 97% (desviación estándar relativa = 5,3) cuando se utilizó un tamaño de partícula menor de principio activo. Al aumentar el tiempo de mezcla a 15 min a 6 rpm hubo una influencia positiva en la uniformidad de mezcla en formulaciones con menor tamaño de partícula del fármaco (ensayo de mezcla 100%; desviación estándar relativa = 2,1) y mayor tamaño de partícula del principio activo (ensayo de mezcla de 98%, desviación estándar relativa = 3,5), respectivamente. Al aumentar la velocidad de la mezcladora a 12 rpm, el contenido promedio de principio activo en las formulaciones fue 103% (desviación estándar relativa = 0,8), 100% (desviación estándar relativa = 1,2) y 99% (desviación estándar relativa = 3%), respectivamente, a 10, 15 y 20 min con un menor tamaño de partícula del principio activo. Las mezclas con partículas de principio activo más pequeñas tuvieron comparativamente mayor homogeneidad con posibilidades de segregación a velocidades más altas de la mezcladora después de 20 minutos de mezcla. El tiempo mezclado de 10 min fue insuficiente para lograr la homogeneidad de la mezcla a 6 rpm. Esto se puede compensar mediante el aumento del tiempo de mezcla de 15 min o aumentar la velocidad de la mezcladora a 12 rpm. Sin las herramientas de la tecnología analítica de procesos la operación de mezcla se detuvo en el tiempo objetivo como se muestra en la figura 24B. Las diferentes combinaciones de velocidad de la mezcladora, el tiempo de mezcla y el tamaño de partícula del fármaco se pueden seleccionar para alcanzar homogeneidad de mezcla como se muestra en la figura 24 B.

Después de lubricar la mezcla durante 3 min, el tiempo de desintegración de las tabletas (comprimidas a una dureza media de 50 N) fue de 42 y 56 s, respectivamente, para las formulaciones con 0,5% y 1,5% de estearato de magnesio como se muestra en la figura 24D. El tiempo de desintegración correspondiente después de 5 minutos de la lubricación de estas formulaciones fue de 55 y 70 s, respectivamente. Del mismo modo el tiempo de desintegración de las tabletas (comprimidas a una dureza media de 70 N) aumentó de 76 y 91 s con 3 min de tiempo de lubricación a 90 y 104 s con 5 min de tiempo de lubricación, respectivamente, para las formulaciones con 0,5% y 1,5% de estearato de magnesio. El tiempo de desintegración de todas las formulaciones fue por debajo del valor objetivo de 120 s con que se confirma que la mezcla fue robusta contra los efectos de tiempo de mezcla de lubricante (a 12 rpm) hasta 5 min. La mezcla se lubricó antes de la compresión para reducir la fricción en la cavidad de la matriz durante la formación de tabletas y la expulsión de las tabletas de la cavidad de la matriz. El estearato de magnesio es un lubricante límite que recubre los gránulos. El proceso de lubricación fue sensible al tiempo y más allá de un cierto grado de mezcla, el tiempo de desintegración aumentó con la reducción de la dureza. La optimización del tiempo de mezcla de lubricación que se basa en el tiempo y la velocidad de la mezcladora fue un buen método para comprender los efectos de la lubricación sobre la dureza, el tiempo de desintegración y la disolución. Se determinó que no es suficientemente sensible la espectroscopía de infrarrojo cercano ya que no se puede predecir una excesiva lubricación.

Se muestra en la figura 25A que hubo una excelente uniformidad de contenido con una desviación estándar relativa menor a 4% y se correlacionó bien con el peso de las tabletas. La friabilidad de las tabletas fue menor al 1% en todos los casos y por lo tanto no se consideró más. A mayor fuerza de compresión, más duras fueron las tabletas producidas y con mayor tiempo de

desintegración. Se muestra en la figura 25 B que con una fuerza de compresión por debajo de 7,59 kN, el tiempo de desintegración y el valor de aceptación fueron menores que el objetivo de 2 min y 10 min, respectivamente. Al controlar la dureza dentro del rango seleccionado se puede asegurar la disolución completa y la uniformidad de contenido. Se puede emplear un sistema de retroalimentación en forma de monitoreo en línea para controlar la presión / fuerza de compresión para tabletas en el proceso de compresión. Con un control de la presión/fuerza de compresión se permite la corrección del llenado con la mezcla de polvo que llena la cavidad de la matriz y se evitan las tabletas que están fuera del rango especificado. La información sobre el peso medio de la tableta que se midió periódicamente por muestreo automático fue el parámetro que se retroalimentó para el sistema control de presión en la compresión y se realizaron las correcciones para el llenado de mezcla de polvo en la cavidad de la matriz.

Se identificaron los atributos de calidad críticos con la evaluación de riesgos y se estableció su relación con atributos críticos de materias primas y operaciones unitarias por el diseño experimental multivariado. Para las tabletas dispersables, la estrategia de control se desarrolló después de la estimación del riesgo residual y una evaluación de su aceptabilidad. La concentración de desintegrantes y presión de compresión fueron críticos en la influencia en el tiempo de desintegración y la disolución de las tabletas. El número de prioridad de riesgo para todos los posibles modos de fallo estuvo por debajo de 20 y por lo tanto tuvieron bajo riesgo. Cuando se opera en el espacio de diseño establecido, se asegura el cumplimiento de la disolución y el tiempo de desintegración. Del mismo modo, se desarrollaron los espacios de diseño para uniformidad de contenido y el ensayo y no tiene por qué llevarse a cabo estas pruebas en el producto terminado.

Los límites del espacio de diseño son la base de los criterios de aceptación de validación. Con el proceso de verificación se confirma que el proceso es capaz de producir un producto aceptable cuando se opera dentro del espacio de diseño. En la figura 18 se resume el espacio de diseño para las tabletas dispersables. El riesgo de fallo aumenta al aproximar el rango de variables de operación de proceso al límite del espacio de diseño, sin embargo si tales riesgos fueron significativos se determinó por la capacidad de la estrategia de control para detectar y mitigar el riesgo. La estrategia de control para las tabletas dispersables se muestra en la figura 22 y 23 y la evaluación de riesgos revisados después de la estrategia de control se muestra en la tabla 22. Los atributos de calidad críticos que se derivaron del perfil del objetivo de calidad del producto se relacionaron con los parámetros de proceso críticos y los atributos críticos de materias primas y se muestra en la figura 22 y 23. El cumplimiento con el ensayo de la uniformidad de contenido se asegura mediante el tamaño de partícula del principio activo, la cantidad de celulosa microcristalina y parámetros de compresión tales como el peso, la velocidad y la fuerza de compresión dentro del espacio de diseño. Del mismo modo el cumplimiento de tiempo de desintegración y la disolución se asegura mediante el uso de cantidad de disgregante, la cantidad de stearato de magnesio, el tiempo de lubricación y parámetros de compresión dentro del espacio de diseño.

La comprensión de la relación que hay entre atributos críticos de materias primas y parámetros críticos de proceso culmina con el control en proceso y la mejora continua. La cantidad de disgregante y la fuerza de compresión fueron los dos parámetros de proceso críticos identificados para alcanzar el perfil de calidad del producto. Las tabletas dispersables con un tiempo de desintegración que se desea se pueden producir en un área grande de espacio de diseño y se pueden seleccionar varias combinaciones de dureza y desintegrantes. Del mismo modo se seleccionaron las combinaciones del tiempo de mezclado velocidad de

mezclado y el tamaño de partícula del activo para lograr la homogeneidad de mezcla. Con la fuerza de compresión menor a 7.59 KN se producen tabletas con un tiempo de desintegración y uniformidad de contenido aceptables.

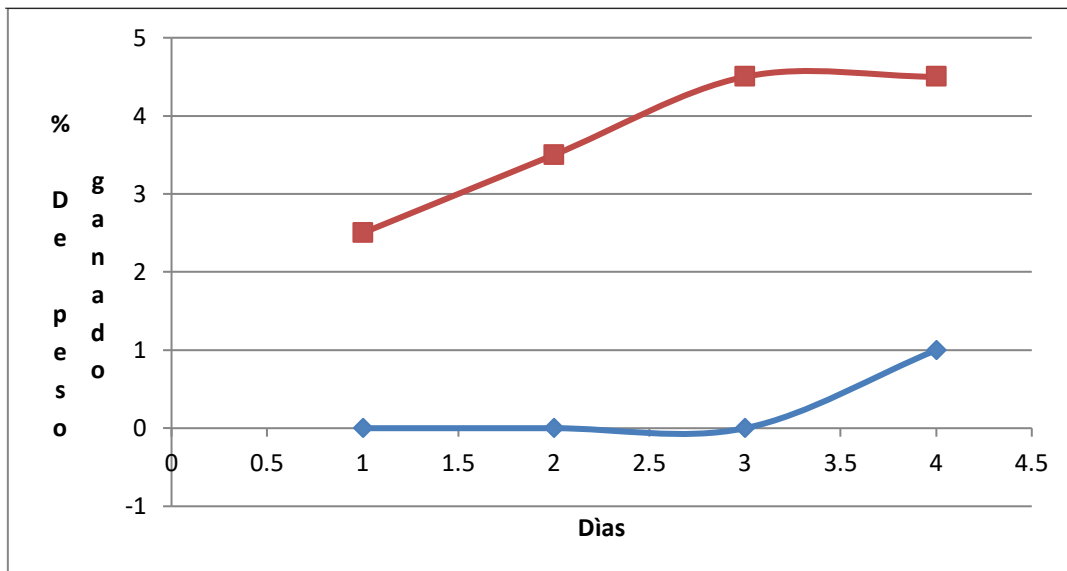


Figura 19 Peso ganado del medicamento almacenado a diferentes condiciones

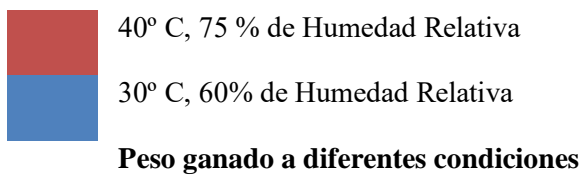


Tabla 21 Evaluación de riesgos para identificar variables que afectan la calidad del medicamento

Atributos de calidad	Efecto del principio activo en la calidad del medicamento							Efectos de excipientes en la calidad del medicamento					Efecto de las operaciones unitarias en la calidad del medicamento			
	Forma de la sal	Tamaño de partícula	Solubilidad	Estabilidad	Pureza	Residuos de solvente	Humedad	Celulosa microcristalina	Croscarmelosa sódica	Almidón Glicolato de sodio	Estearato de magnesio	Mezclado	Lubricación	Compresión	Empacado	
Apariencia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
Identificación	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Microbiología	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tiempo de desintegración	-	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++	-	++	++	-	
Disolución	-	++	++	-	-	-	-	-	++	++	++	-	++	++	-	
Dureza	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	++	++	++	-	
Ensayo	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	
Uniformidad de contenido	-	++	-	-	-	-	-	++	-	-	++	-	-	-	-	
Flujo	-	-	-	-	-	-	+	++	-	-	-	-	-	++	-	

Continuación Tabla 21 Evaluación de riesgos para identificar variables que afectan la calidad del medicamento

Atributos de calidad	Efecto del principio activo en la calidad del medicamento							Efectos de excipientes en la calidad del medicamento					Efecto de las operaciones unitarias en la calidad del medicamento			
	Forma de la sal	Tamaño de partícula	Solubilidad	Estabilidad	Pureza	Residuos de solvente	Humedad	Celulosa microcristalina	Croscarmelosa sódica	Almidón Glicolato de sodio	Estearato de magnesio	Mezclado	Lubricación	Compresión	Empacado	
Sabor	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Degradación	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	
Impurezas	-	-	-	++	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	

(-) Bajo, (+) medio; y (++) alto

Tabla 22 Evaluación de riesgos por análisis de peligros al proceso después de desarrollar el producto, la comprensión del proceso y la estrategia de control

Evaluación de riesgos por análisis de peligros al proceso después de desarrollar el producto, la comprensión del proceso y la estrategia de control															
Atributos de Calidad	Efecto del principio activo en la calidad del medicamento							Efectos de excipientes en la calidad del medicamento				Efecto de las operaciones unitarias en la calidad del medicamento			
	Forma de la sal	Tamaño de partícula	Solubilidad	Estabilidad	Pureza	Residuos de solvente	Humedad	Celulosa microcristalina	Croscarmelosa sódica	Almidón Glicolato de sodio	Estearato de magnesio	Mezclado	Lubricación	Compresión	Empacado
Apariencia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Fig 25 A y B	-
Identificación	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Microbiología	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tiempo de desintegración	-	-	-	-	-	-	-	Fig 20 A	Fig 21 A y B	Fig 21 A y B	Fig 24 A	-	Fig 24 A y D (CS)	Fig 25 B (CS)	-

Continuación Tabla 22 Evaluación de riesgos por análisis de peligros al proceso después de desarrollar el producto, la comprensión del proceso y la estrategia de control

Evaluación de riesgos por análisis de peligros al proceso después de desarrollar el producto, la comprensión del proceso y la estrategia de control															
Atributos de Calidad	Efecto del principio activo en la calidad del medicamento							Efectos de excipientes en la calidad del medicamento				Efecto de las operaciones unitarias en la calidad del medicamento			
	Forma de la sal	Tamaño de partícula	Solubilidad	Estabilidad	Pureza	Residuos de solvente	Humedad	Celulosa microcristalina	Croscarmelosa sódica	Almidón Glicolato de sodio	Estearato de magnesio	Mezclado	Lubricación	Compresión	Empacado
Disolución	-	Fig 20 C	Fig 20 C	-	-	-	-	-	Fig 21 A y B	Fig 21 A y B	Fig 24 A	-	Fig 24 A y D (CS)	Fig 25 B (CS)	-
Dureza	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Fig 24 A y D	-	Fig 24 D (CS)	Fig 25 B (CS)	-

Continuación Tabla 22 Evaluación de riesgos por análisis de peligros al proceso después de desarrollar el producto, la comprensión del proceso y la estrategia de control

Evaluación de riesgos por análisis de peligros al proceso después de desarrollar el producto, la comprensión del proceso y la estrategia de control																
Atributos de Calidad	Efecto del principio activo en la calidad del medicamento							Efectos de excipientes en la calidad del medicamento					Efecto de las operaciones unitarias en la calidad del medicamento			
	Forma de la sal	Tamaño de partícula	Solubilidad	Estabilidad	Pureza	Residuos de solvente	Humedad	Celulosa microcristalina	Croscarmelosa sódica	Almidón Glicolato de sodio	Estearato de magnesio	Mezclado	Lubricación	Compresión	Empacado	
Ensayo	-	-	-	-	Spec (CS)	-	-	-	-	-	-	Fig 24 B (CS)	-	-	-	
Uniformidad de contenido	-	Fig 24 D (CS)	-	-	-	-	-	-	Spec (CS)	-	-	Fig 24 B (CS)	-	Fig 25 A y B (CS)	-	

Continuación Tabla 22 Evaluación de riesgos por análisis de peligros al proceso después de desarrollar el producto, la comprensión del proceso y la estrategia de control

Evaluación de riesgos por análisis de peligros al proceso después de desarrollar el producto, la comprensión del proceso y la estrategia de control															
Atributos de Calidad	Efecto del principio activo en la calidad del medicamento							Efectos de excipientes en la calidad del medicamento				Efecto de las operaciones unitarias en la calidad del medicamento			
	Forma de la sal	Tamaño de partícula	Solubilidad	Estabilidad	Pureza	Residuos de solvente	Humedad	Celulosa microcristalina	Croscarmelosa sódica	Almidón Glicolato de sodio	Estearato de magnesio	Mezclado	Lubricación	Compresión	Empacado
Flujo	-	- Fig 20 B (CS)	-	-	-	-	- Spec (CS)	- Fig 20 B	-	-	-	-	-	-	-
Sabor	- Ácido libre	-	- Ácido libre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Continuación Tabla 22 Evaluación de riesgos por análisis de peligros al proceso después de desarrollar el producto, la comprensión del proceso y la estrategia de control

Evaluación de riesgos por análisis de peligros al proceso después de desarrollar el producto, la comprensión del proceso y la estrategia de control																
Atributos de Calidad	Efecto del principio activo en la calidad del medicamento							Efectos de excipientes en la calidad del medicamento				Efecto de las operaciones unitarias en la calidad del medicamento				
	Forma de la sal	Tamaño de partícula	Solubilidad	Estabilidad	Pureza	Residuos de solvente	Humedad	Celulosa microcristalina	Croscarmelosa sódica	Almidón Glicolato de sodio	Estearato de magnesio	Mezclado	Lubricación	Compresión	Empacado	
Degradación	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	- Fig 24 C	
Impurezas	-	-	-	Specs (CS)	Specs (CS)	Spec (CS)	Spec (CS)	-	-	-	-	-	-	-	-	

(-) Bajo, (+) medio; y (++) alto. CS= Estrategia de control; Specs= Especificación

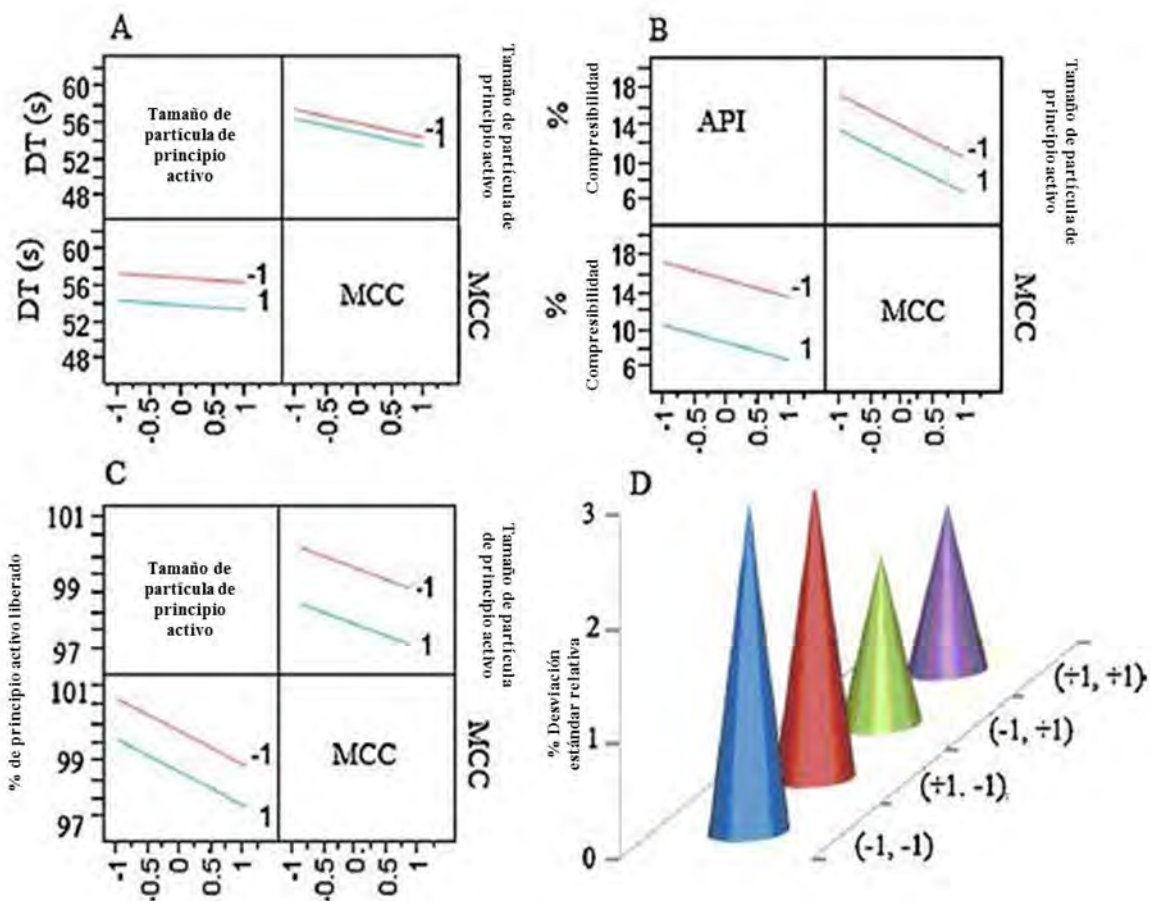


Figura 20 Perfiles de interacción que muestran el efecto del tamaño de partícula y la concentración de celulosa microcristalina en A (Tiempo de desintegración), B (% de compresibilidad), C (perfiles de disolución), y D Desviación estándar relativa.

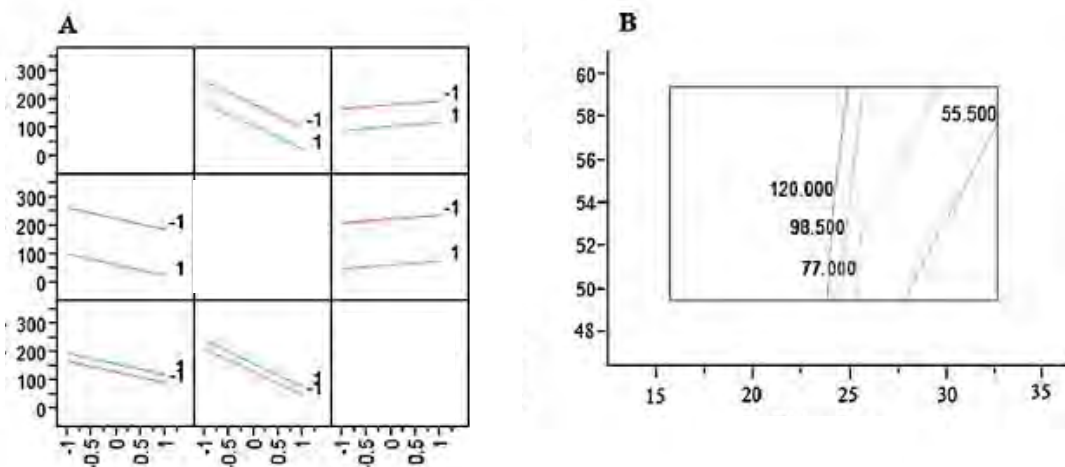


Figura 21 Perfil de interacción para el tiempo de desintegración, concentración y dureza (A), contorno de área como función de la dureza y concentración de desintegrante (B).

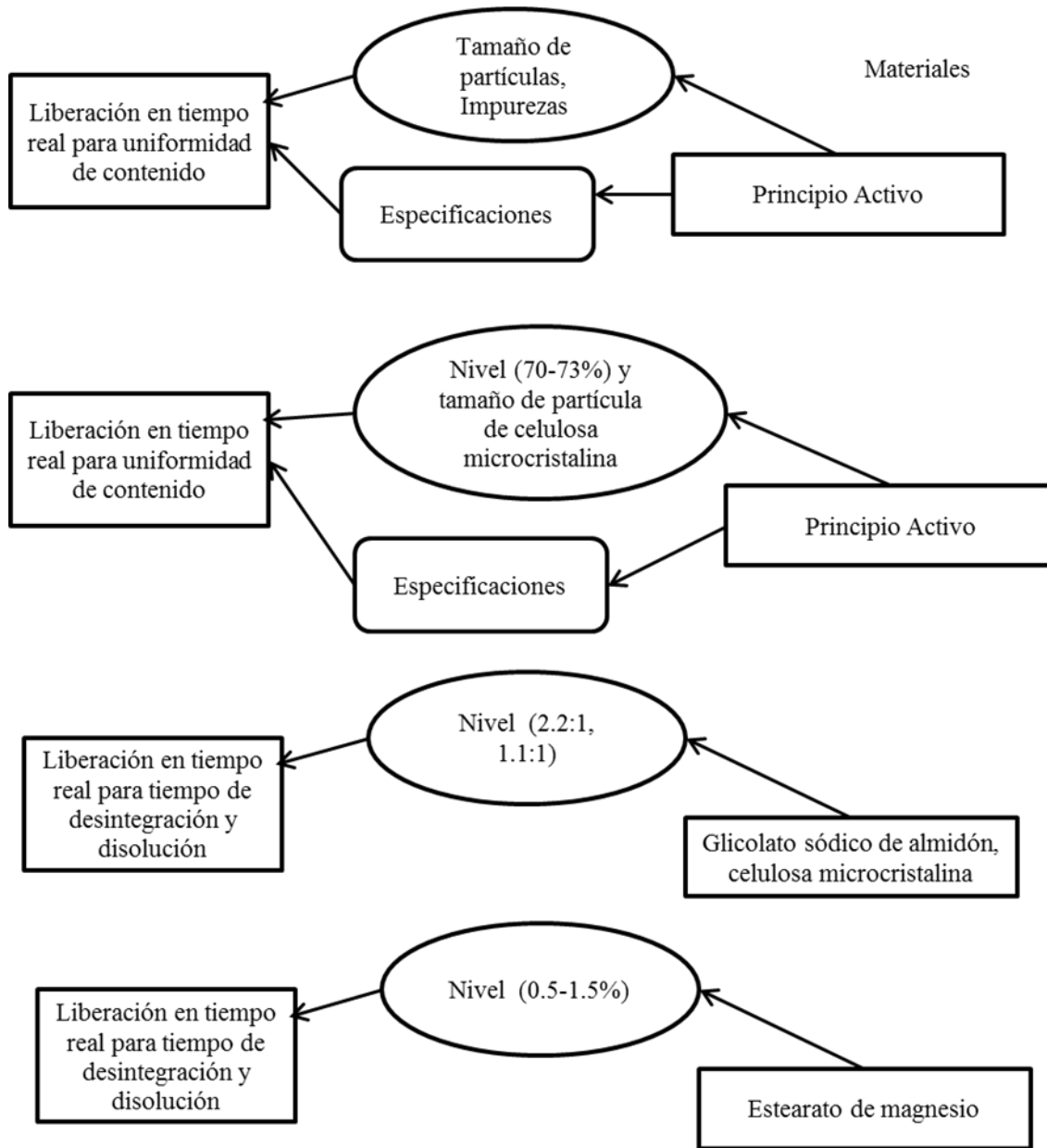


Figura 22 Espacio de diseño y estrategia de control

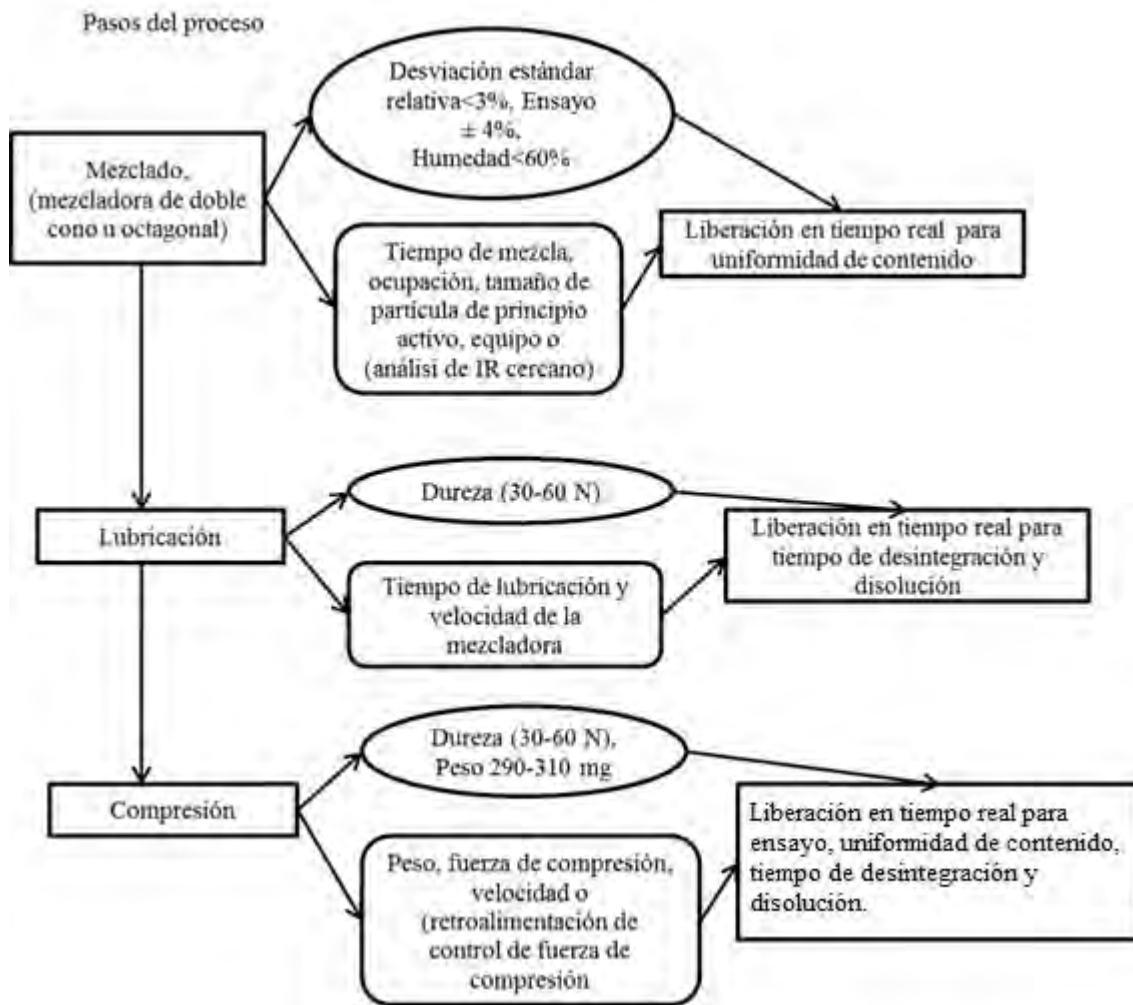


Figura 23 Espacio de diseño y estrategia de control

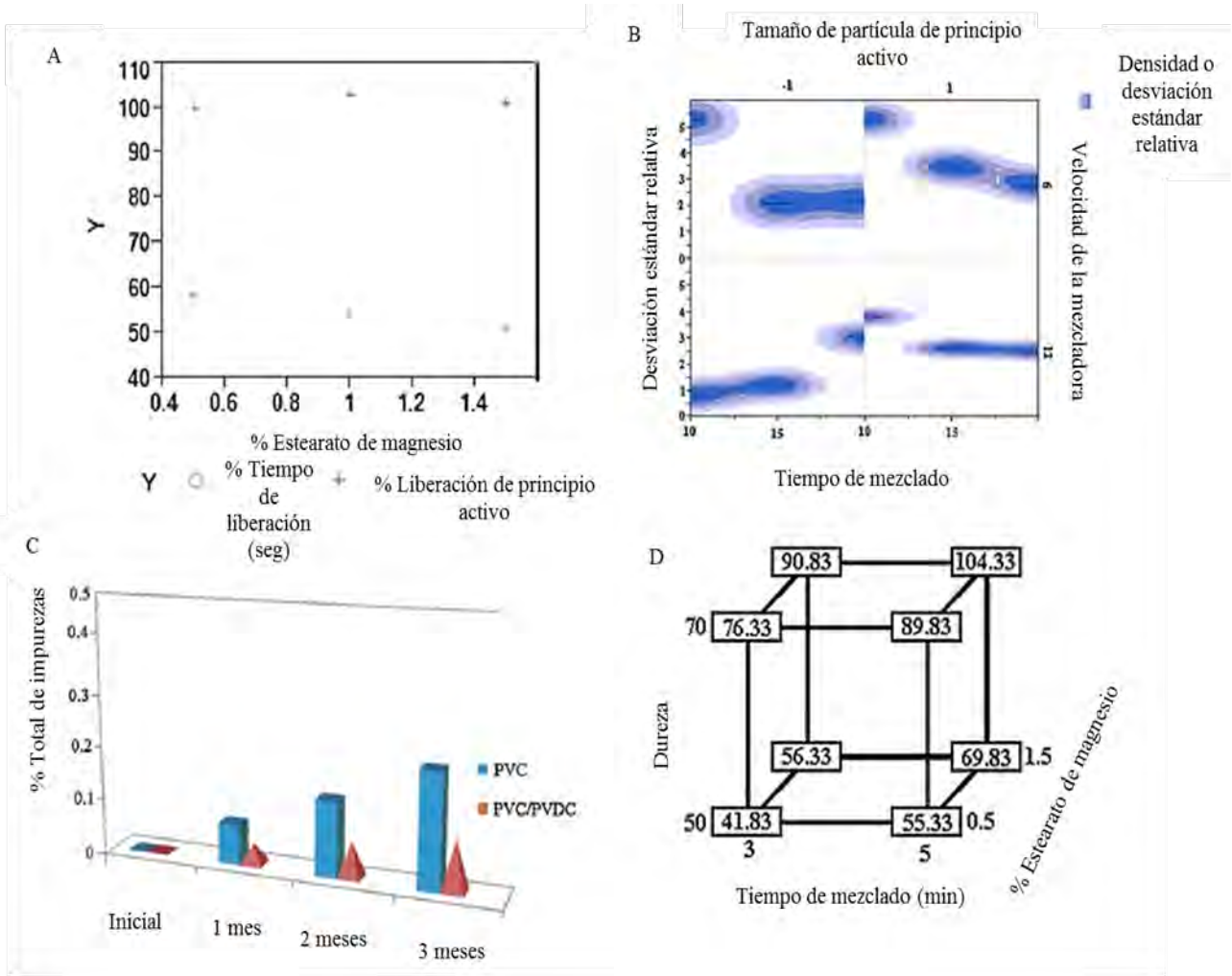


Figura 24 A superposición de diagrama mostrando el efecto del estearato de magnesio en el tiempo de desintegración y la disolución B Efecto del mezclado en la homogeneidad de la mezcla, C Efecto de los materiales de empaque en la degradación del principio activo, D Efecto de la lubricación en el tiempo de desintegración.

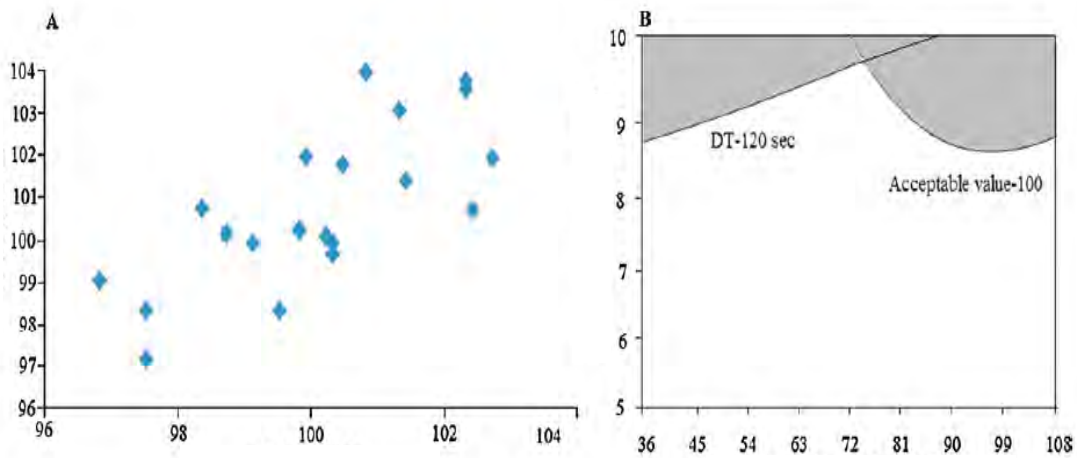


Figura 25 A Gráfico de correlación del peso de la tableta con el contenido de principio activo, B Gráficos superpuestos del tiempo de desintegración y la uniformidad de contenido con la fuerza de compresión y la velocidad de la tableteadora.

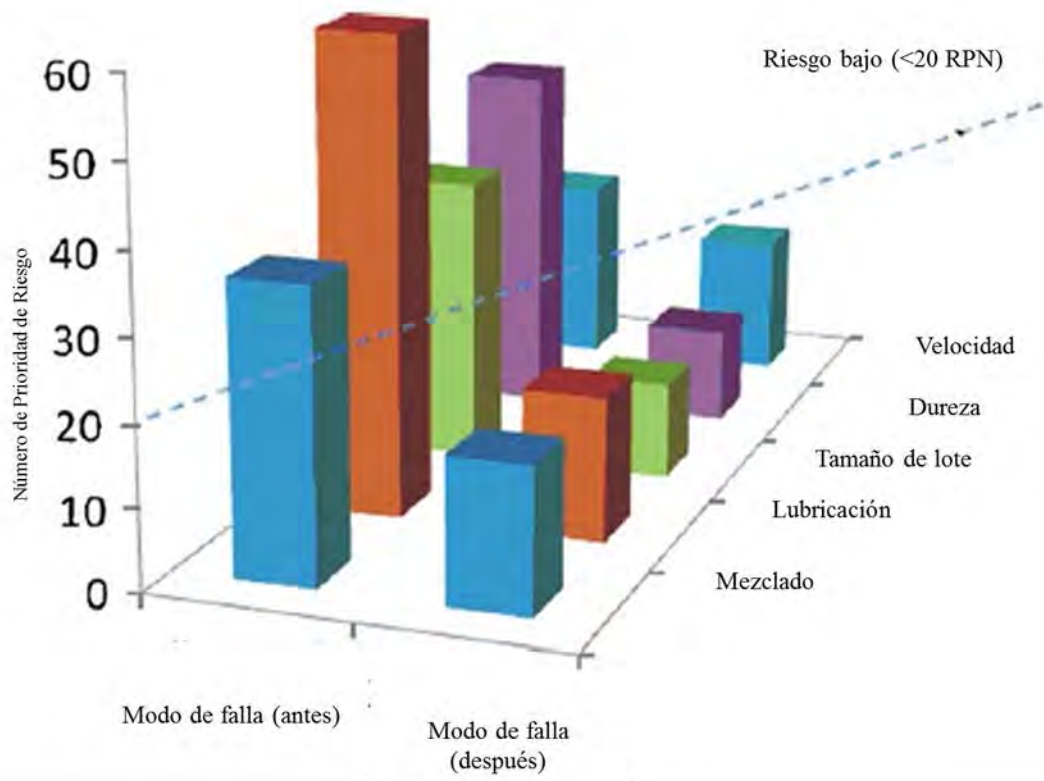


Figura 26 Análisis del modo de efectos y fallo

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Perspectiva a futuro de la Calidad por Diseño

En cuanto al futuro de la Calidad por Diseño es posible que haya oposición a aceptar una modalidad como esta, como ya se ha mencionado en esta tesis. Esto debido a miedos a los cambios dentro de las empresas e incluso desconfianza de que el enfoque de mejores resultados. Tal parece que los enfoques serán una mezcla de conocimiento empírico con conocimiento que se genera sistemáticamente. Incluso el enfoque de Calidad por Diseño toma elementos del enfoque tradicional empírico tal como usar la experiencia. La diferencia es que en Calidad por Diseño debe haber comprensión, se recurra a la experiencia o no. Pasaron varios años para que se aceptaran bien las Buenas Prácticas de Fabricación. Tal parece que a la Calidad por Diseño le llevará años para que se acepte completamente.

Si las farmacéuticas desean mantener y aumentar su presencia en el mercado nacional y /o internacional, deben certificar sus empresas con sistemas de gestión de calidad parecidos a este. Por ejemplo, muchas empresas farmacéuticas contratan maquila para fabricar sus productos en otros laboratorios lo cual es muy redituable para los maquiladores. Entonces es necesario contar con un sistema de gestión de calidad estructurado para atraer a más y mejores laboratorios que contraten maquilas.

Anteriormente no se implementaba QbD por que fuera un requisito regulatorio, si no para tener confianza por parte de las agencias regulatoria con respecto a aspectos del sitio de fabricación y su capacidad. En 2004 la FDA tuvo un programa piloto de QbD. Inicialmente lo que motivaba a las empresas a implementar QbD era la flexibilidad regulatoria (19).

Implementar una gestión estructurada se hará aún más necesario debido a cambios en tendencias en muchos aspectos de la sociedad, como educación, medicina, otras industrias, tecnología, comunicaciones etc. Por ejemplo en comercio un enfoque parecido es el de los estudios de mercado. De esta manera se hace necesario responder a las transformaciones de una sociedad globalizada.

Otro aspecto a considerar es que la medicina alternativa ha sido una opción a la que recurren muchos pacientes. Esto se debe en parte a que desean evitar reacciones adversas medicamentosas, o en otras ocasiones algún medicamento determinado no tiene la eficacia y eficiencia que debe. Es necesario recuperar parte del prestigio que han perdido los medicamentos. En cuanto a las reacciones adversas se deben realizar los análisis de riesgos apropiados durante todo el ciclo de vida del producto, en especial durante el desarrollo. Y en cuanto a la falta de eficacia y eficiencia se debe mejorar la biodisponibilidad.

La implementación de Calidad por Diseño no es obligatoria como tal para el desarrollo, manufactura y registro del producto (28). Sin embargo cabe mencionar que muchos aspectos de la Calidad por Diseño son cada vez más obligatorios. Un ejemplo importante es la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Si se le compara con su versión anterior la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, se observa que se incluyen varios aspectos, que se relacionan con una gestión de calidad más estructurada y que se relacionan con la gestión de riesgos, o se hizo más hincapié en ellos. Por mencionar algunos:

- Gestión de riesgos
- Mayor control de documentos
- Auditorías
- HVAC (sistema crítico relacionado con parámetros críticos de proceso)

- Transferencia de tecnología.

Por esta razón se necesita aplicar un enfoque más estructurado.

En un enfoque de QbD, la carga regulatoria es menor ya que hay rangos y límites más amplios que se basan en la comprensión del producto y el proceso. De esta manera se hace cada vez más necesario este enfoque para agilizar los trámites ante las agencias regulatorias (6).

Las ventajas y beneficios de QbD pueden resumirse con los siguientes puntos (6) (15):

- Enfoques en la seguridad del paciente y eficacia del producto.
- Mejorar el conocimiento y la comprensión científica del proceso y el producto farmacéutico.
- Incluye la comprensión de las especificaciones, se proponen especificaciones más significativas.
- Ayuda en los sitios de fabricación a comprender el impacto posible de ciertos cambios que se lleguen a realizar.
- Mejora la robustez de los procesos (por ejemplo evita fallos en la bioequivalencia).
- Más estrategias avanzadas de control con aceptación por parte de las agencias regulatorias y que permita flexibilidad regulatoria mayor.
- Mayor velocidad de desarrollo.
- Menores tiempos de experimentación.
- Elimina fallos de lotes.
- Se reducen las desviaciones e investigaciones costosas.
- Se evitan problemas de conformidad regulatoria.
- Se da el aprendizaje organizacional que es una inversión a futuro.
- Se toman mejores decisiones en el desarrollo.
- Incluye diseño del producto y desarrollo del proceso.
- Se lleva a cabo la evaluación de riesgos basada en ciencia.
- Se identifican los atributos de calidad críticos y se analiza su efecto en la calidad final del producto.
- Se desarrollan procesos robustos.
- Se mejoran los beneficios al negocio.

Una adopción exitosa de QbD incluye (15):

- Flexibilidad regulatoria para tramitar sometimientos de calidad por diseño.
- Se puede elaborar un *Dossier* común que se acepte mundialmente por agencias regulatorias.
- Se pueden implementar cambios posteriores a la aprobación con espacio de diseño predefinido y con flexibilidad regulatoria.
- Se cuenta con leyes y procesos en marcha para proteger la propiedad farmacéutica.

En Estados Unidos de América la FDA considera un requisito de la solicitud la implementación de QbD para algunos principios activos o medicamentos complejos.

De acuerdo a una encuesta que se realizó en 2012 por la asociación Quality by Design and Product Performance focus Group of AAPS, los elementos de Calidad por Diseño que más se utilizan en Estados Unidos son por orden de frecuencia de uso: Diseño de Experimentos, Evaluación de Riesgos para el desarrollo del producto, evaluación de riesgos para el desarrollo del proceso, seguido del Perfil del Objetivo de Calidad del Producto, seguido Estrategia de Control y Espacio de Diseño. Las herramientas de Calidad

por Diseño relativamente nuevas (por ejemplo el Perfil del Objetivo de Calidad del Producto y su relación con la estrategia de control, especificaciones clínicamente relevantes y su relación con las correlaciones *in vitro/in vivo* para el espacio de diseño) son las que menos se utilizan y por lo regular son aquellas en las que se debe determinar la relación entre el laboratorio y el desempeño clínico del producto. Esta información es más difícil de obtener. Una herramienta que se usa poco es la Tecnología Analítica de Procesos. Lo que más motiva el uso de Calidad por Diseño incluyen: comprensión del producto y el proceso, desempeño del producto en pacientes. Los motivadores bajos son expectativas regulatorias y flexibilidad regulatoria. De acuerdo a esta encuesta los beneficios más importantes de QbD incluyen: el impacto positivo que puede tener tanto en pacientes como en procesos internos, así como el manejo del conocimiento, toma de decisiones, sustentar el proceso de manufactura. En cuanto a los beneficios económicos no se cuenta con suficientes datos para calcular estos beneficios (28).

Otras herramientas de QbD que se usan frecuentemente son, pruebas de liberación en tiempo real, uso extensivo de modelado estadístico y matemático, asegurar la comprensión de la relación *in vivo/in vitro*, evaluación de riesgos, atributos de calidad críticos, comprensión fundamental del proceso, entendimiento mecanicista entero, uso de ciencia para mejorar la comprensión del producto y el proceso, perfil del objetivo de calidad del producto (diseño centrado en pacientes), manejo de riesgos a la calidad, diseño multifactorial de experimentos, parámetros de evaluación de riesgos y priorización, uso de modelado y tecnología analítica de procesos para guiar el desarrollo de procesos y escalado, estrategias de control integrales, espacio de diseño, atributos de materia primas y su relación con la calidad (19).

De acuerdo a un comentario de una encuesta que se realizó a empresas farmacéuticas, la cantidad de lotes rechazados está por debajo de las normas de la industria. La principal motivación de la aplicación de QbD actualmente es la necesidad de mejorar la robustez del producto y el proceso y aumentar la comprensión del proceso. La flexibilidad regulatoria es un beneficio, pero la falta de armonización global es un factor que limita actualmente (19).

En la industria farmacéutica se busca constantemente aplicar la producción continua para aumentar la eficiencia de la producción y la calidad del producto. Entonces se deben definir y relacionar parámetros de calidad de materias primas y productos en proceso en todas las etapas durante el procesamiento. Muchas farmacéuticas europeas confían en la transición selectiva a futuro a la producción continua o cuando menos, a la producción semicontinua o procesamiento flexible de lotes para poder mejorar la competitividad (22).

Es importante concluir que actualmente la implementación de calidad por diseño aún está en marcha. En el caso de seguridad por diseño, actualmente se ve únicamente como una recomendación (28). Debido a que eventualmente se actualizan las Normas Oficiales Mexicanas se puede esperar que a futuro se hagan obligatorias más herramientas de QbD.

REFERENCIAS

1. Juran, J. M. (1996). *Juran y la Calidad por Diseño*. Madrid España. Ediciones Díaz de Santos.
2. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, Diario Oficial, México, 5 de febrero de 2016.
3. Guidance for Industry Q8(R2) Pharmaceutical Development, Current Step 4 Version, ICH Harmonised Tripartite Guideline, agosto de 2009.
4. Quality Risk Management Q9 Current Step 4 Version, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Estados Unidos, 9 de noviembre de 2005.
5. Christensen, Lane V. (2011, junio 15-16), Question-based Review and Updates from the Office of Generic Drugs, U. S. Food and Drug Administration, NIPTE Research Conference: Critical Path Research for Pharmaceutical Process Scale-Up and Stability, 10-16.
6. Sangshetti, J. N., & Deshpande, M., & Zaheer, Z., & Shinde, D. B., & Arote, R. (2014, enero 30), Quality by design approach: Regulatory need, King Saud University, Arabian Journal of Chemistry, 3-9.
7. Zhang, L., & Mao, S. (2015) Application of Quality by design (QbD) and its tools in drug delivery, ScienceDirect, Elsevier, 1-2.
8. Nadpara, N. P., & Thumar, R. V., & Kalola, V. N., & Patel, P. B. (2012, noviembre 30) Quality by Design (QbD): A complete review, Department of Quality Assurance, S. J. Thakkar Pharmacy College, 1-8.
9. Haleem, R. M., & Salem, M. Y., & Fatallah, F. A., Abdelfattah, L. E. (2013, noviembre 10) Quality in the pharmaceutical industry, A literature review, King Saud University, Saudi Pharmaceutical Journal, 3-5.
10. García, O. F., & Vallejo, B. M., & Mora, C. E. (2014, diciembre 9) La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica, Estudios Gerenciales, Elsevier Doyma, 3-8.
11. Rathore, A. S. (2009, agosto 3) Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products, Cell Press, Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology, 1-7.
12. Chang, R., & Raw, A., & Lionberger, R., & Yu, L. (2013, abril 10) Generic Development of Topical Dermatologic Products, Part II: Quality by Design for Topical Semisolid Products, the AAPS Journal, Vol 15 No 3., p 1-5.
13. Trivedi, B. (2011, octubre 3) Quality by Design (QbD) in Pharmaceuticals, International Journal of Pharmacy and Pharmaceuticals Sciences, Vol 4 Issue 1, p 1-3 5-11.
14. Yu, L. X., (2008, enero 10) Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control, Pharmaceutical Research, Vol 25, No. 4, 1-9.
15. Patil, U. (2012, agosto 21) Pharmaceutical "Quality by Design" (QbD): An Introduction, Process Development and Applications, KLE Society's College of Pharmacy, 2, 4-6.
16. Kontoravdi, C., & Samsatli, N. J., & Shah, N. (2013, octubre 25) Development and design of biopharmaceutical processes, ScienceDirect, 1-4.
17. Rathore, A. S. (2014, Junio 8) QbD/PAT for bioprocessing: moving from theory to implementation, ScienceDirect, 1-6.
18. Puñal, D., & García, E., & Manich, A., & Suñe, J. M., & Pérez, P., & Miñarro, M., & Tico J. R. (2014, octubre 1) A approach to design space from retrospective quality data, Pharmaceutical Development and Technology, 1-4.
19. Kourti, T. & Davis, B. (2012, julio-agosto) The Business Benefits of Quality by Design, Pharmaceutical Engineering, Vol 32 No. 4, 1-5.
20. Haas, J., & Franklin, A., & Houser, M., & Maraldo, D., & Mikola, M., & Ortiz, R., & Sullivan, E., Otero, J. M. (2014, marzo 2) Implementation of QbD for the development of a vaccine candidate, Elsevier Vaccine, 1.

21. Van, G. A., & Asotra, S., & Balducci, C., & Basu, P., & DiDonato, G., & Dorantes, A. & Erickhoff, M., & Ghosh, T., & Gonzalez, M. A., & Henry, T., & Howard, M., & Kamm, J., & Laurenz, S., & MacKenzie, R., & Mannion, R., & Noonan, P. K., & Ocheltree, T., & Pai, U., & Poska, R. P., & Putnam, M. L., & Raghavan, R. R., & Ruegger, C., & Sánchez, E., & Shah, V. P., & Shao, Z. J., & Somma, R., & Tammara, V., & Thombre, A. G., & Thompson, B., & Timko, R. J., & Upadrashta, S., & Vaithiyalingam, S. (2014, marzo 1) Best Practices for Development, Scale Up, and Post-approval Change Control of IR and MR Dosage Forms in the Current Quality-by-Design Paradigm, *AAPS PharmSciTech*, Vol. 15 No. 3, 2-9
22. Aksu, B., & Beer, T. D., & Folestad, S., & Ketolainen, J., & Lindén, H., & Almeida, J., & Matas, M., & Ostra, W., & Rantanen, J., & Weimer, M. (2012, junio 26) Strategic funding priorities in the pharmaceutical sciences allied to Quality by Design (QbD) and Process Analytical Technology (PAT), *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Elsevier, 2-4.
23. Schoerie, T. (2013, marzo) Quality by Design, *Pharmout*, 2, 13-25.
24. Roy, S. (2012, junio 6) Quality by design: A holistic concept of building quality in pharmaceuticals, *Pharmsdirect, International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research*, 2-7.
25. DeFeo, J. A. (2001, mayo) The Tip of the Iceberg, When accounting for quality, don't forget the often hidden costs of poor quality, *Quality and the Bottom Line*, 1-6.
26. Xu, W., & Boehm, G., & Zheng, Q. (2015, septiembre 17) Factors to consider in developing individual pharmaceutical product quality risk profiles useful to government procurement agencies, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2-3.
27. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/app-papp-eng.php>
Recuperado el 30 de septiembre de 2016
28. Cook, J., & Cruñales, M. T., & Gupta, M., & Riley, S., & Crison, J. (2013, octubre 8) Quality-by-Design: Are We There Yet?, *AAPS PharmSciTech*, 2-7.
29. Mullin, T. (2012, junio 20) Patient-Focused Drug Development, *U.S. Food and Drug Administration*, 2-12.
30. Guidance for Industry, Q8 (R2) Pharmaceutical Development, ICH, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Estados Unidos, noviembre de 2009.
31. Guebitz, B., & Schnedl, H., & Khinast, G. K. (2012) A risk management ontology for Quality-by-Design based on a new development approach according to GAMP 5.0, *Expert System with Applications*, Elsevier, 1-3.
32. Herwig, C., & García, O. F., & Golabgir, A., & Rathore, A. S. (2015, julio) Knowledge management in the QbD paradigm: manufacturing of biotech therapeutics, *CellPress, Elsevier*, Vol. 33 No 7, 1-4.
33. Quality by Design for ANDAs: An Example for Modified Release Dosage Form, *Food and Drug Administration*, diciembre de 2011.
34. Anuj, G., & Fuloria, N. K. (2012, septiembre) Short Review on Quality by Design: A new Era of Pharmaceutical drug development, *International Journal of Drug Development & Research*, 7,4.
35. Hulbert, M. H., & Feely, L. C., & Inman, E. L., & Johnson, A. D., & Kearney, A. S., & Michaels, J., & Mitchell, M., & Zour, E. (2008, diciembre 9) Risk Management in the Pharmaceutical Product Development Process, *International Society for Pharmaceutical Engineering*, 2-7.
36. McCurdy, V. (2011) Quality by Design, Process Understanding: For Scale-Up and Manufacture of Active Ingredients, primera edición, *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*, 2-5.
37. Six sigma in Pharmaceutical Manufacturing Industry <http://www.pharmamirror.com/pharmaceutical-articles/six-sigma-in-pharmaceutical-manufacturing-industry/#more-3938> recuperado el 15 de septiembre de 2016
38. Bhambure, R., & Kumar, K., & Rathore, A. S. (2011, marzo) High-throughput process development for bio-pharmaceutical drug substances, *Cel Press*, Vol 29 No. 3, 1-4.
39. Guidance for industry Q8, Q9, and Q10. Questions and Answers (R4), Revision 1, ICH, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, noviembre de 2011.
40. Li, M., & Qiu, Y. X. (2013, enero 9) A review on current downstream bio-process technology of vaccine products, *Vaccine*, Elsevier, 1-2.

41. Quality by Design for ANDAs: Immediate-Release Dosage Forms, An Industry-FDA Perspective, FDA/GPhA Workshop, 4-5 mayo de 2010.
42. Sheehan, C., & Amidon, G. E. (2013, diciembre 30) Compendial Standards and Excipient Performance in the QbD Era: USP Excipient Performance Chapter < 1059>, American Pharmaceutical Review, the Review of Pharmaceutical Business and Technology, 1-3.
43. Moreton, C. (2013, diciembre 30) Functionality and Performance of Excipients in Quality-by-Design World, Part V II: Quality Risk Management, American Pharmaceutical Review, the Review of Pharmaceutical Business and Technology, 1-4.
44. Freeman, T., & Birkmire, A., & Armstrong, B. (2015) A QbD approach to continuous tablet manufacture, ScienceDirect, Elsevier, 1-2.
45. Burggraef, A. & Monteyne, T., & Vervae, C., & Remon, J. P., & Beer, T. D. (2013, enero) Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: A review, ScienceDirect, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2-8.
46. Fonteyne, M., & Vercruyse, J., & Leersnyder, F. D., & Snick, B. V., & Vervae, C., & Remon, J. P., Beer, T. D. (2015, enero 11) Process Analytical Technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms, Trends in Analytical Chemistry, Elsevier, 2-5.
47. Moreton, C. (2013, diciembre 30) Functionality and Performance of Excipients in Quality-by-Design World Part X : Continuous Processing of Pharmaceutical Finished Products, American Pharmaceutical Review, the Review of Pharmaceutical Business and Technology, 1-4.
48. Yu, L. X., & Amidon, G., & Khan, M. A., & Hoag, S. W., & Polli, J., & Raju, G. K., & Woodcock, J. (2014, mayo 23) Understanding Pharmaceutical Quality by Design, the AAPS Journal, Vol 14 No. 4, 1-3 8-10.
49. Freeman, T., & Brockbank, K., & Armstrong, B. (2015) Measurement and quantification of caking in powders, ScienceDirect, Elsevier, 1-2.
50. Tomba, E., & Facco, P., & Bezzo, F., & Barolo, M. (2017, septiembre 7) Latent variable modeling to assist the implementation of Quality-by-Design paradigms in pharmaceutical development and manufacturing: A review, International Journal of Pharmaceutics, Elsevier, 2-11.
51. Bouwman-Boer, Y., & Møller, L. (2015) Quality Risk Management, Practical Pharmaceutics, KNMP, 423-428.
52. Rantanen, J., & Khinast, J. (2015, agosto 17) the Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1-5 3-14.
53. Charoo, N. A., & Ali, A. A. (2014, mayo 24) Quality risk management in pharmaceutical development, Drug Development and Industrial Pharmacy, Informa Healthcare, 1-5.
54. Implementation of ICH Q 8, Q 9, Q 10, Case Study Development, Assessment, Implementation, Inspection, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, noviembre de 2010.
55. Raman, N. V. S. S., & Mallu, U. R., & Bapatu, H. R. (2015, enero 1) Analytical Quality by Design Approach to Test Method, Development and Validation in Drug Substances Manufacturing, Hindawi Publishing Corporation, Journal of Chemistry, 1-6.
56. Guidance for Industry, Safety Considerations for Product Design to Minimize Medication Errors, Draft Guidance, U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Estados Unidos, diciembre de 2012.
57. Guidance for Industry, Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules, Draft Guidance, U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Estados Unidos, diciembre de 2013.
58. Ali, A. A., & Charoo, A. A., & Abdallah, D. B. (2014, enero 31) Pediatric drug development: formulation considerations, Drug Development and Industrial Pharmacy, Informa Healthcare, 1-2 4-5.
59. Akers, J., & Agalloco, J. (2015) Risk Analysis for Aseptic Processing, The Akers-Agalloco Method, Sterilize.it, 1-8.
60. Pharmaceutical Quality System Q 10, Current Step 4 Version, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Estados Unidos, 4 de junio de 2008.

61. Charoo, N. A., & Shamsheer, A. A., & Zidan, A. S., & Rahman, Z. (2011, diciembre 23) Quality by Design approach for formulation development, A case study of dispersible tablets, Elsevier, International Journal of Pharmaceutics, 1-12.