

1028. CALIDAD POR DISEÑO APLICADO AL DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

A diferencia del enfoque tradicional de mejora de la calidad, centrado en resolver problemas recurrentes durante la fabricación de los productos farmacéuticos, la estrategia de *Calidad por Diseño* (del inglés, *Quality by Design*, QbD) se rige por el principio de que la calidad se integra desde la etapa de desarrollo del producto y su proceso. De este modo, se reduce la variabilidad o los defectos del producto final fortaleciendo su calidad.

En este enfoque sistemático, se definen los objetivos de calidad y el perfil del producto, y se desarrollan productos con características que alcanzan estos objetivos y se ajustan a las necesidades de los pacientes. Posteriormente, se diseñan los procesos capaces de generar dichos productos, utilizando materiales con atributos críticos de calidad definidos, y se establecen los controles que permiten que la manufactura se realice de manera consistente. Además, se gestiona la mejora continua de la calidad durante la vida útil del producto. La secuencia de pasos para la implementación de QbD, se describe con mayor detalle en las siguientes secciones.

GLOSARIO

Aspectos críticos de los materiales (del inglés, *Critical Material Attribute*, CMA): son las propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que se deben encontrar dentro de un límite, rango o distribución para garantizar la calidad de un dado material de la formulación o requerido para el procesamiento.

Atributos críticos de calidad (del inglés, *Critical Quality Attribute*, CQA): son propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que se deben encontrar dentro especificaciones (límite, rango o distribución) para garantizar la calidad del producto farmacéutico.

Diseño Estadístico de Experimentos (del inglés, *Design of Experiments*, DoE): es un método estadístico aplicado que se ocupa de la planificación, realización, análisis e interpretación de pruebas controladas para evaluar la significancia de los factores de estudio en un parámetro o grupo de parámetros. Es una poderosa herramienta de recopilación y análisis de datos que se puede

utilizar en una variedad de situaciones experimentales.

Espacio de diseño (del inglés, *Design Space*): es una combinación multidimensional e interactiva de las variables de entrada y los parámetros de proceso que demuestran proveer un adecuado nivel de calidad, es decir, la variación que se permite para las variables de entrada garantizando el cumplimiento de las especificaciones establecidas para las variables de salida.

Parámetros críticos del proceso de producción (del inglés, *Critical Process Parameter*, CPP): son parámetros del proceso cuya variabilidad debe ser monitoreada o controlada para garantizar que el proceso conduzca a un producto con la calidad deseada.

Perfil de calidad del producto objetivo (del inglés, *Quality Target Product Profile*): es un resumen prospectivo de los atributos cuantitativos que se deben alcanzar para garantizar la calidad, teniendo en cuenta la seguridad y eficacia del medicamento.

Tecnología analítica de procesos (del inglés, *Process Analytical Technology*, PAT): un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación a través de mediciones durante el procesamiento, es decir a tiempo real, de atributos críticos de calidad de los materiales (materias primas y productos intermedios) y de los procesos, con el objetivo de garantizar la calidad del producto final.

1. Identificación de los objetivos

En el marco del QbD, el objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto de calidad, así como también su proceso de fabricación, para lograr su desempeño deseado. El conocimiento es el soporte en la toma de decisiones, para que la elección de la forma farmacéutica y su composición, cumplan con el objetivo previsto.

El primer paso en la implementación del QbD es identificar los objetivos del desarrollo, que surgen de las necesidades explícitas del paciente. Para ello, se establece el Perfil del Producto Objetivo (del inglés *Target Product Profile*), en donde, además de las necesidades del paciente, se

92 contemplan los requerimientos regulatorios que
 93 debe cumplir el producto y las consideraciones
 94 operativas de diseño. A partir de la identificación
 95 de los objetivos específicos, todas las etapas
 96 subsecuentes deben tener un sentido congruente,
 97 logrando así un concepto de calidad que va más
 98 allá de la «aptitud para el uso».

99 Los objetivos de QbD farmacéutico pueden
 100 incluir los siguientes aspectos:

- 101 • Lograr especificaciones significativas de
 102 calidad del producto que se basan en el
 103 desempeño clínico;
- 104 • Aumentar la capacidad del proceso y
 105 reducir la variabilidad y los defectos del
 106 producto al mejorar el diseño, la
 107 comprensión y el control del producto y el
 108 proceso;
- 109 • Incrementar el desarrollo de productos y la
 110 eficiencia de fabricación;
- 111 • Mejorar el análisis de la causa raíz y la
 112 gestión del cambio posterior a la
 113 aprobación.

114 Bajo QbD, estos objetivos a menudo se
 115 alcanzan vinculando la calidad del producto con el
 116 desempeño clínico deseado y, luego diseñando una
 117 formulación consistente y un proceso de
 118 fabricación que aseguren la calidad deseada del
 119 producto.

120 2. Definición del perfil de calidad del 121 producto

122 El Perfil de Calidad de Producto Objetivo (del
 123 inglés, *Quality Target Product Profile*) es un
 124 resumen prospectivo de los atributos cuantitativos
 125 que se deben alcanzar para garantizar la calidad del
 126 medicamento. Describe los criterios de diseño para
 127 el producto y, por lo tanto, debe formar la base para
 128 el desarrollo de los atributos críticos de calidad, los
 129 parámetros críticos del proceso y la estrategia de
 130 control (conceptos que se desarrollarán en las
 131 secciones que siguen).

132 Las consideraciones de calidad para el perfil de
 133 producto objetivo podrían incluir:

- 134 • Propósito terapéutico, vía de
 135 administración, forma farmacéutica,
 136 sistema de liberación;
- 137 • Dosis;
- 138 • Tipo y sistema de cierre del envase;
- 139 • El desempeño farmacocinético y
 140 biodisponibilidad apropiados para la
 141 forma farmacéutica que se está
 142 desarrollando (por ejemplo, disolución,
 143 desempeño aerodinámico);

- 144 • Criterios de calidad del principio activo
 145 apropiados para la comercialización del
 146 producto (por ejemplo, identidad, pureza,
 147 potencia, esterilidad, estabilidad y
 148 liberación);
- 149 • Estabilidad del medicamento.

150 3. Identificación de los atributos críticos 151 de calidad

152 Los medicamentos presentan atributos de
 153 calidad que pueden clasificarse en críticos y no
 154 críticos. Los atributos críticos de calidad (del
 155 inglés, *Critical Quality Attribute*, CQA) se definen
 156 como aquellas propiedades físicas, químicas,
 157 biológicas o microbiológicas que deben
 158 encontrarse dentro especificaciones (límite, rango
 159 o distribución) que garantizan la calidad del
 160 producto farmacéutico. A modo de ejemplo, se
 161 pueden mencionar atributos de calidad tales como
 162 la identidad, el contenido de principio activo, la
 163 uniformidad de contenido, la presencia de
 164 productos de degradación o solventes residuales, la
 165 liberación o disolución del medicamento, el
 166 contenido de humedad, los límites microbianos y
 167 atributos físicos, tales como forma, tamaño,
 168 características organolépticas, entre otros.

169 El criterio para determinar si un atributo es
 170 crítico se basa principalmente en su impacto en la
 171 salud del paciente, en términos de seguridad y
 172 eficacia, si el producto se encuentra fuera del
 173 rango considerado aceptable para ese atributo en
 174 particular. Para identificarlos se deben considerar,
 175 además, las interdependencias que puedan existir
 176 entre los CQA. En cuanto a su documentación, se
 177 recomienda especificar la base sobre la cual se los
 178 clasifica como críticos, por ejemplo, el
 179 conocimiento previo, los principios científicos o la
 180 experimentación.

181 4. Identificación de los aspectos críticos de 182 los materiales y los procesos

183 Los CQA son afectados, tanto por los
 184 materiales, como por los procesos involucrados en
 185 su obtención. Por ello, surge la necesidad de
 186 identificar los aspectos críticos de los materiales
 187 (del inglés, *Critical Material Attribute*, CMA) y
 188 los parámetros críticos del proceso de producción
 189 (del inglés, *Critical Process Parameter*, CPP).

190 Los CMA son las propiedades físicas,
 191 químicas, biológicas o microbiológicas que se
 192 deben encontrar dentro de un límite, rango o
 193 distribución, para garantizar la calidad deseada del
 194 material. Esto aplica a un principio activo, un

195 excipiente o un material utilizado en el
196 procesamiento.

197 Del universo de propiedades de los materiales,
198 se seleccionan los aspectos críticos mediante un
199 análisis de riesgo, que se sustenta en el
200 conocimiento científico y la experiencia previa de
201 su uso. Un atributo se considera crítico, cuando un
202 cambio puede tener un impacto significativo en la
203 calidad del material de salida o producto.

204 Para entender cómo los CMA influyen en los
205 CQA del producto, se utiliza, en general, la
206 siguiente secuencia:

- 207 • Identificar todos los posibles atributos
208 conocidos del material de entrada que
209 podrían afectar el desempeño del
210 producto;
- 211 • Utilizar la evaluación de riesgos y el
212 conocimiento científico para identificar
213 atributos de alto riesgo potencial;
- 214 • Establecer niveles o rangos de los
215 atributos de alto riesgo potencial;
- 216 • Diseñar, realizar y analizar experimentos
217 utilizando un diseño estadístico de
218 experimentos, cuando sea apropiado;
- 219 • Desarrollar una estrategia de control. Para
220 los CMA se deben definir los rangos
221 aceptables y para los atributos de material
222 no críticos, el rango aceptable es el rango
223 investigado. Cabe destacar que cuando
224 hay más de un excipiente involucrado,
225 estos rangos aceptables definidos, pueden
226 conformar el espacio de diseño de la
227 formulación.

228 Por otra parte, los parámetros del proceso son
229 tanto parámetros operativos de entrada (por
230 ejemplo, velocidad y caudal), como variables de
231 estado del proceso o de una operación unitaria (por
232 ejemplo, temperatura y presión). Un parámetro de
233 proceso cuya variabilidad tiene un impacto en un
234 CQA debe ser monitoreado o controlado para
235 garantizar que el proceso conduzca a un material de
236 salida o producto con la calidad deseada.

237 Los efectos de las variaciones en los parámetros
238 del proceso y los atributos del material se
239 investigan en estudios de robustez del proceso. El
240 análisis de estos experimentos identifica CPP que
241 podrían afectar la calidad del producto
242 farmacéutico y se establecen sus límites. Para
243 identificar los CPP, se realiza una evaluación de
244 riesgos y experimentación para establecer: a) las
245 relaciones entre los CPP potenciales y los CQA; y
246 b) la interdependencia entre los diferentes CPP. Se

247 debería documentar las bases sobre las cuales se
248 han identificado los CPP (conocimiento previo,
249 conocimiento científico, diseño de experimento),
250 la estrategia de control y el riesgo residual.

251 Para comprender el proceso, se utiliza, en
252 general, la siguiente secuencia:

- 253 • Identificar todos los posibles parámetros
254 conocidos del proceso que podrían afectar
255 su desempeño;
- 256 • Utilizar la evaluación de riesgos y el
257 conocimiento científico para identificar
258 parámetros de alto riesgo potencial;
- 259 • Establecer niveles o rangos de estos
260 parámetros de alto riesgo potencial;
- 261 • Diseñar, realizar y analizar experimentos,
262 utilizando el diseño estadístico de
263 experimentos cuando sea apropiado y,
264 cuando sea posible, relacionar los CMA y
265 los CPP a los CQA;
- 266 • Desarrollar una estrategia de control. Para
267 parámetros críticos, se definirán rangos
268 aceptables y para los parámetros no
269 críticos, el rango aceptable será el rango
270 investigado. Cuando más de un parámetro
271 de proceso o atributo de material está
272 involucrado, estos rangos aceptables
273 definidos pueden denominarse espacio de
274 diseño del proceso.

275 El diseño de metodologías que estudien
276 simultáneamente los materiales y los procesos,
277 presenta como ventaja la detección de
278 interacciones.

279 Los mencionados conceptos de evaluación de
280 riesgos, espacio de diseño y estrategia de control
281 se ampliarán en las secciones subsiguientes.

282 **5. Realización de la evaluación de riesgo**

283 Comúnmente se entiende por riesgo a la
284 combinación de la probabilidad de que ocurra un
285 daño y la gravedad de dicho daño. La gestión de
286 riesgos de calidad es integral a todo sistema de
287 calidad farmacéutico efectivo. Provee un enfoque
288 proactivo bajo un razonamiento científico con el
289 fin de identificar, evaluar y controlar los riesgos
290 que puedan afectar potencialmente la calidad del
291 producto.

292 Esta gestión de diseño, organización y
293 documentación se diseña y se implementa de
294 acuerdo al objetivo a cumplir y considerando la
295 etapa del ciclo de vida en que se encuentra el
296 producto.

297 Las etapas de la gestión de riesgos se
298 desarrollan en un proceso iterativo, que incluye la
299 identificación, el análisis, la evaluación, el control,
300 la revisión y el monitoreo de los riesgos.

301 Por tanto, la evaluación de riesgos en el
302 desarrollo de un medicamento es un proceso
303 sistemático y científico que se aplica en la gestión
304 de riesgos de calidad que puede ayudar a identificar
305 qué atributos de los materiales y qué parámetros de
306 proceso tienen un efecto potencial en los CQA.

307 La gestión de riesgos de calidad se puede
308 utilizar en diferentes etapas durante el desarrollo
309 del proceso e implementación de la fabricación del
310 medicamento. Las evaluaciones utilizadas sirven
311 para guiar y justificar las decisiones de desarrollo
312 (por ejemplo, evaluación de riesgos y vinculación
313 de relaciones funcionales entre los atributos de los
314 materiales y los parámetros de proceso).

315 La evaluación de riesgos generalmente se
316 realiza al principio del proceso de desarrollo
317 farmacéutico y se revisa a medida que hay más
318 información disponible y se obtiene un mayor
319 conocimiento.

320 Las herramientas de evaluación de riesgos se
321 pueden utilizar para identificar y clasificar los
322 parámetros (por ejemplo, proceso, equipo,
323 materiales de entrada) con el potencial de tener un
324 impacto en la calidad del producto, con base en el
325 conocimiento previo y los datos experimentales
326 iniciales. A continuación, a modo de ejemplo, se
327 mencionan algunas de estas herramientas:

- 328 • Métodos para la gestión básica de riesgos
329 (diagramas de flujo, hojas de control);
- 330 • Análisis modal de fallos y efectos;
- 331 • Análisis modal de fallas, efectos y su
332 criticidad;
- 333 • Análisis por árbol de fallas;
- 334 • Análisis de riesgos y puntos críticos de
335 control;
- 336 • Análisis de peligros de operatividad;
- 337 • Análisis preliminar de riesgos;
- 338 • Clasificación y filtración de los riesgos;
- 339 • Herramientas estadísticas de apoyo.

340 La lista inicial de parámetros potenciales
341 puede ser bastante extensa, pero se puede modificar
342 y priorizar mediante distintos estudios (por
343 ejemplo, mediante una combinación de diseño de
344 experimentos o modelos mecanicistas). Esta lista
345 se puede refinar, aún más, a través del diseño de
346 experimentos para determinar la importancia de las
347 variables y sus potenciales interacciones. Una vez
348 que se identifican los parámetros significativos, se

349 pueden enfocar los recursos para estudiarlos en
350 profundidad (por ejemplo, mediante una
351 combinación de diseño de experimentos, modelos
352 matemáticos o estudios que conducen a una
353 comprensión mecanicista) y lograr un mayor nivel
354 de comprensión del proceso.

355 La evaluación de riesgos en el marco del QbD
356 sirve para:

- 357 • Profundizar en el conocimiento de la
358 influencia de los atributos del material
359 (por ejemplo, tamaño de partículas,
360 distribución de tamaños, contenido de
361 humedad, propiedades de flujo), las
362 opciones de procesamiento y los
363 parámetros de proceso en los CQA del
364 producto y en su desempeño;
- 365 • Evaluar los atributos críticos de los
366 materiales de partida, tanto las materias
367 primas como los materiales de
368 acondicionamiento;
- 369 • Establecer especificaciones apropiadas,
370 identificar CPP y establecer controles de
371 fabricación (por ejemplo, utilizando
372 información de estudios de desarrollo
373 farmacéutico con respecto a la
374 importancia de los atributos de calidad y
375 la capacidad de controlarlos durante el
376 procesamiento);
- 377 • Disminuir la variabilidad de los atributos
378 de calidad;
- 379 • Reducir defectos de producto y de
380 materiales;
- 381 • Reducir defectos de fabricación;
- 382 • Evaluar la necesidad de estudios
383 adicionales (por ejemplo, bioequivalencia, estabilidad) relacionados
384 con cambios de escala y transferencia
385 tecnológica;
- 386 • Usar el concepto de espacio de diseño,
387 término que se definirá en la sección 6;
- 388 • Gestionar y evaluar el impacto de los
389 cambios, inherente al proceso de
390 desarrollo, de acuerdo a políticas de
391 control de cambio establecidas.

393 6. Definición del espacio de diseño

394 El espacio de diseño (del inglés, *Design Space*)
395 es una combinación multidimensional e interactiva
396 de las variables de entrada y los parámetros de
397 proceso que demuestran proveer un adecuado nivel
398 de calidad. Es decir, es el rango de la variación
399 que se permite para las variables de entrada (por
400 ejemplo, los atributos de los materiales o las

401 condiciones de operación) que garantiza el
402 cumplimiento de las especificaciones establecidas
403 para las variables de salida (por ejemplo, una
404 característica de calidad del producto).

405 En este contexto, el espacio de diseño es
406 identificado como la región robusta dentro del
407 espacio de conocimiento que permite la correcta
408 manufactura del producto dentro de una región del
409 espacio operacional, comprendido como todos los
410 valores posibles de la variable de entrada en una
411 operación. Como se mencionó previamente, para
412 ello es necesario seleccionar aquellos parámetros
413 del proceso y atributos de los materiales que
414 afectan a los CQA del producto. Además, es
415 fundamental demostrar que los parámetros no
416 considerados, son parámetros no críticos y no
417 interactúan significativamente con los CQA. Estos
418 parámetros se deben reducir a un mínimo, y de esta
419 manera, cuando se demuestra que una variable es
420 «no-interactuante», se pueden establecer
421 especificaciones sin rangos, las que, en conjunto
422 con el espacio de diseño, constituyen la estrategia
423 de mejora continua en el ciclo de manufactura.

424 Un espacio de diseño se puede describir en
425 términos de rangos de aceptación de los atributos
426 calidad de materiales de partida y parámetros de
427 proceso, o mediante relaciones matemáticas más
428 complejas. Sin embargo, no es esencial determinar
429 el límite de aceptación o demostrar condiciones de
430 no-cumplimiento. Los factores de escala también se
431 pueden incluir si el espacio de diseño está
432 destinado a abarcar múltiples escalas operativas. El
433 análisis de datos históricos también puede
434 contribuir al establecimiento de un espacio de
435 diseño.

436 Se pueden establecer espacios de diseño
437 independientes para una o más operaciones
438 unitarias, o establecer un espacio de diseño único
439 que abarque múltiples operaciones. Si bien un
440 espacio de diseño separado para cada operación
441 unitaria a menudo es más sencillo de desarrollar,
442 uno que abarca todo el proceso puede proporcionar
443 una mayor flexibilidad operativa.

444 Una forma de evaluar la relevancia de los
445 parámetros de proceso y establecer correlaciones
446 entre las variables para generar el espacio de diseño
447 consiste en la aplicación de una estrategia basada
448 en el diseño estadístico de experimentos (del
449 inglés, *Design of Experiments*, DoE). Esta
450 estrategia permite evaluar los efectos de diferentes
451 parámetros del proceso y de los atributos del
452 material sobre los CQA del producto. Existen

453 diferentes modelos de DoE, tales como Box-
454 Behnken (superficie de respuesta), Plackett-
455 Burman y Taguchi, cuya correcta selección es
456 importante para el éxito del experimento y requiere
457 considerar el número de variables e interacciones a
458 estudiar, la complejidad del diseño experimental,
459 la validez estadística y la efectividad del modelo,
460 la facilidad de interpretación e implementación de
461 la información generada dada su complejidad, la
462 naturaleza del problema y las restricciones de
463 recursos. No obstante, independientemente del
464 modelo empleado, es fundamental que el DoE se
465 base en una revisión sistemática de la literatura
466 técnica especializada y en el conocimiento
467 previamente generado. El modelo matemático que
468 explica la correlación variable-respuesta con un
469 adecuado nivel de significancia estadística es el
470 que da el DoE, y puede representarse mediante
471 gráficos de superficie o de contorno, o ecuaciones
472 matemáticas.

473 La robustez que aporta esta herramienta
474 asegura que el medicamento mantiene los atributos
475 de calidad establecidos en el perfil de calidad de
476 producto objetivo, por lo tanto, el ajuste de una
477 formulación dentro del espacio de diseño no se
478 considera un cambio.

479 **7. Diseño e implementación de una** 480 **estrategia de control**

481 El conocimiento del proceso y del producto
482 generado durante el desarrollo y después, mediante
483 el monitoreo, es la base para establecer la
484 estrategia de control.

485 Una estrategia de control es un conjunto
486 planificado de controles, que se derivan del
487 conocimiento y comprensión del producto y de su
488 proceso de fabricación, con el fin de asegurar que
489 estos cumplen con los requisitos de calidad
490 previamente definidos. Cada proceso de
491 fabricación tiene una estrategia de control
492 asociada. El enfoque de la estrategia puede ser el
493 “tradicional” o un enfoque “mejorado” o una
494 combinación de ambos.

495 Una estrategia de control puede incluir, entre otros,
496 los siguientes elementos:

- 497 • Controles sobre los atributos de los
498 materiales de partida, los materiales de
499 acondicionamiento, productos
500 intermedios, a granel y terminados;
- 501 • Controles implícitos del diseño del
502 proceso de fabricación (por ejemplo,
503 secuencia de pasos del proceso u orden de
504 adición de componentes);

- 505 • Controles en proceso (incluyendo los
- 506 ensayos de control de proceso y los
- 507 parámetros de proceso);
- 508 • Controles del producto (por ejemplo,
- 509 ensayo de disolución, uniformidad de
- 510 contenido, valoración, etc.).

511 7.1 Enfoques para desarrollar una estrategia

512 de control

513 El enfoque “tradicional” corresponde a la

514 estrategia de establecer puntos y rangos de

515 operación basados en los datos observados y se

516 orienta a asegurar una consistencia en la

517 producción. El énfasis está en evaluar los atributos

518 de calidad del producto (por ejemplo, el análisis del

519 producto terminado). El enfoque “tradicional” tiene

520 una flexibilidad más limitada en su capacidad de

521 análisis. La profundidad de la evaluación está

522 limitada a lo especificado en los rangos de

523 operación y en los atributos de calidad, y, por tanto,

524 en la capacidad de discernimiento de dichas

525 especificaciones en cuanto a la variabilidad de los

526 factores que puedan potencialmente impactar en la

527 calidad, como, por ejemplo, los asociados a la

528 variabilidad de los materiales de partida.

529 El enfoque “mejorado” genera una mejor

530 comprensión del producto que el tradicional, dado

531 que las fuentes de variabilidad pueden ser

532 identificadas de una manera más sistemática. Esto

533 permite el desarrollo de especificaciones de

534 parámetros y atributos, así como de procedimientos

535 de control más significativos y eficientes. La

536 estrategia de control puede evolucionar a través de

537 varias iteraciones, a lo largo del ciclo de vida del

538 producto, a medida que se incrementa el nivel de

539 comprensión del proceso. Una estrategia de control

540 basada en el enfoque mejorado, puede proporcionar

541 más flexibilidad en los rangos operativos del

542 proceso.

543 7.2 Consideraciones al desarrollar una

544 estrategia de control

545 Una estrategia de control debe garantizar que

546 cada uno de los CQA esté dentro del rango, límite o

547 distribución apropiados para asegurar la calidad del

548 medicamento.

549 Las especificaciones del producto son una parte

550 de una estrategia de control total y no todos los

551 CQA deben ser necesariamente incluidos en la

552 especificación del producto terminado. Algunos

553 pueden ser confirmados en el testeado del producto

554 terminado o pueden ser confirmados a través de

555 controles previos a la finalización de la fabricación,

556 por ejemplo, mediante controles de proceso o la

557 aplicación de Tecnología Analítica de Procesos

558 (del inglés, *Process Analytical Technology*, PAT).

559 La aplicación de PAT es una estrategia de

560 enfoque mejorado, que puede ser predictiva en

561 cuanto a la calidad del producto y se basa en la

562 medición de parámetros de proceso o de atributos

563 del material en tiempo real.

564 Independientemente de si se adopta un enfoque

565 tradicional o mejorado, el uso de controles de

566 proceso debe basarse en una evaluación y

567 comprensión de las fuentes de variabilidad de cada

568 CQA. Además, aparte de los inherentes al

569 producto y al proceso, se deben tener en cuenta

570 otros factores que podrían afectar la calidad, por

571 ejemplo, las condiciones ambientales.

572 Al desarrollar una estrategia de control, puede

573 considerarse la implementación de controles para

574 un CQA específico en puntos únicos o múltiples

575 en el proceso, dependiendo del riesgo asociado con

576 el atributo y la capacidad de los controles

577 individuales para detectar un potencial problema.

578 Es necesario conocer las limitaciones inherentes de

579 la especificación del rango o atributo, así como del

580 método de testeado en su capacidad de detectar

581 niveles bajos y niveles altos de riesgo, y su

582 variabilidad.

583 La calidad de cada material de partida utilizado

584 en el proceso de fabricación debe ser apropiada

585 para su uso previsto. Se debe tener en cuenta que,

586 según el proceso, aquellos materiales que se

587 incorporan cerca del final de la operación, tienen

588 mayor potencial de introducir contaminación en el

589 medicamento u otro tipo de deficiencia de calidad.

590 Esto último, es determinante para establecer los

591 requisitos a cumplir por el material, dependiendo

592 de la etapa en la que se incorpora, por ejemplo,

593 antes o después de la filtración esterilizante de una

594 solución.

595 La estrategia de control debe estar descrita de

596 modo claro, algunas alternativas serían mediante

597 un resumen en forma de tabla o de diagrama, de

598 modo tal que permitan visualizar cómo los

599 elementos de la estrategia trabajan juntos para

600 asegurar la calidad. La definición de los elementos

601 individuales de la estrategia de control debería

602 incluir la descripción del proceso de fabricación y

603 los controles del proceso; el control de materiales

604 (de partida y de acondicionamiento); los controles

605 de pasos críticos e intermedios; el sistema de cierre

606 de envases, entre otros. También se debería incluir

607 una breve descripción de los cambios relevantes en

608 la estrategia de control durante la evolución del
609 proceso a lo largo de su ciclo de vida.

610 A lo largo del ciclo de vida del producto, se
611 presentan oportunidades para evaluar enfoques
612 innovadores para mejorar la calidad del producto.

613 El proceso se puede monitorizar para garantizar
614 que sigue funcionando como se espera en cuanto a
615 los atributos de calidad del producto de acuerdo
616 con lo previsto por el espacio de diseño. Este
617 monitoreo podría incluir el análisis de tendencias
618 del proceso de fabricación, que agrega experiencia
619 adicional a partir de la producción de rutina. Para
620 ciertos espacios de diseño, generados a partir de
621 modelos matemáticos, su revisión periódica podría
622 ser útil para garantizar la validez del modelo en el
623 tiempo.

624 El mantenimiento del modelo es un ejemplo de
625 actividad que se gestiona a través del propio
626 sistema de calidad. Por ejemplo, se podría desear la
627 expansión, reducción o redefinición del espacio de
628 diseño, a fin de ganar conocimiento adicional del
629 proceso.

630 Además, se debe verificar periódicamente la
631 necesidad de revisiones de la estrategia de control
632 por cambios regulatorios que impacten en
633 requisitos, así como otros factores, por ejemplo,
634 variaciones de los proveedores de materiales,
635 estado del equipamiento, entre otros.

636 **8. Gestión del ciclo de vida del producto y la** 637 **mejora continua**

638 Un Sistema de Calidad Farmacéutica (del
639 inglés, *Pharmaceutical Quality System*) para que
640 sea efectivo debe brindar lineamientos para la
641 selección de los requisitos necesarios en toda la
642 cadena de suministro y el ciclo de vida del
643 producto. En esta sección, se pretende respaldar el
644 uso de las herramientas descritas y orientarlas para
645 la adecuada gestión del cambio, habilitada y
646 facilitada por la gestión del conocimiento y por una
647 periódica revisión del sistema de gestión.

648 Además, esta sección tiene el objetivo de
649 proporcionar un marco para facilitar la gestión de
650 los cambios de una manera predecible y eficiente
651 durante todo el ciclo de vida de un producto. La
652 innovación y la mejora continua fortalecen la
653 garantía de calidad y el suministro confiable de
654 productos, incluida la planificación proactiva de
655 ajustes en su cadena de suministro, para mejorar,
656 entender y tener más confianza en el Sistema de
657 Calidad Farmacéutica para la gestión de cambios
658 de fórmula, manufactura o controles (del inglés

659 *Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC*)
660 posteriores a la aprobación de un producto.

661 Se recomienda adoptar enfoques prospectivos
662 para la mejora continua e innovación, así como el
663 aprovechamiento de oportunidades para mejorar la
664 estrategia de control de los productos y
665 procedimientos analíticos, la aplicación de la
666 gestión de cambio y los protocolos de
667 comparabilidad. También se apoya la
668 implementación de tecnologías innovadoras, como
669 la PAT y la fabricación continua.

670 Los conocimientos del producto y de los
671 procesos contribuyen a una mejor comprensión de
672 cuáles cambios requieren ser informados a la
673 autoridad reguladora y la categorización de dichos
674 cambios. El objetivo es incentivar la mejora
675 continua a través de una mayor flexibilidad de las
676 aprobaciones de esas modificaciones.

677 *8.1. Condiciones Establecidas para la* 678 *fabricación y el control*

679 Las actividades de desarrollo farmacéutico
680 generan como resultado la estrategia de control
681 considerada apropiada, cuyos elementos se definen
682 luego como las condiciones establecidas (del
683 inglés, *Established Conditions*). El concepto de
684 Condiciones Establecidas proporciona una
685 comprensión clara entre el titular del certificado y
686 las autoridades regulatorias respecto de los
687 elementos necesarios para asegurar la calidad del
688 producto, y que involucran una comunicación
689 regulatoria cuando exista un cambio en esas
690 condiciones. Se establece un enfoque armonizado
691 para definir qué elementos de un registro se
692 consideran necesarios para garantizar la calidad del
693 producto y, por lo tanto, requeriría una
694 presentación reglamentaria si se modifica después
695 de la aprobación o no, según su riesgo.

696 Se deben identificar claramente los elementos
697 de los controles de proceso que se consideran
698 como Condiciones Establecidas y aquellos que se
699 consideran sólo información de apoyo.

700 *8.1.1. Identificación de las Condiciones* 701 *Establecidas para los procesos de fabricación*

702 Una estrategia de control está diseñada para
703 asegurar que un producto de la calidad requerida
704 sea producido consistentemente. Es un conjunto
705 planificado de controles, derivado de la
706 comprensión actual del producto y del proceso,
707 asegurando la consistencia y la calidad del
708 producto.

709 Los controles pueden incluir parámetros y
710 atributos relacionados con el medicamento:
711 materiales y componentes de sustancias y
712 medicamentos, instalaciones y equipos en
713 funcionamiento, condiciones, controles en proceso,
714 especificaciones del producto terminado y los
715 asociados, métodos y frecuencia de monitoreo y
716 control.

717 Estas condiciones establecidas se relacionan al
718 riesgo para el paciente ante algún cambio y serán
719 un insumo de la gestión prospectiva del ciclo de
720 vida del producto (del inglés *Product Lifecycle*
721 *Management*, PLCM).

722