



ENTENDIENDO LA CALIDAD POR DISEÑO EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS

Eq. Tte.1º(QF) Gabriela Navarro

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.2>

Jefa del Departamento IV, Laboratorio Farmacéutico D.N.S.FF.AA.

RESUMEN

El concepto de Calidad por Diseño (QbD) sostiene que la calidad debería diseñarse desde el producto y que la mayoría de los problemas relacionados a la calidad se deben a la forma en que fue diseñado. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) promueve enfoques basados en riesgos y la adopción de principios de QbD en el desarrollo, producción y regulación de productos. Reconoce que el aumento de los controles no necesariamente mejora la calidad del producto y que la calidad debe ser incorporada al producto.

La QbD ha evolucionado con las sucesivas emisiones de ICH Q8 (R2), desarrollo farmacéutico, ICH Q9, gestión de riesgos de calidad e ICH Q10, sistema de calidad farmacéutica. Asimismo otros documentos emitidos por ICH contienen las valoraciones paralelas de FDA y EMA en relación a los elementos de QbD en aplicaciones de marketing y proveen directrices respecto al alcance y definiciones de QbD aplicados a la Industria Farmacéutica. Sin embargo, muchos detalles de implementación no están discutidos en las guías y documentos por lo que existe confusión entre los científicos de la industria, académicos y reguladores. Este trabajo tratará de describir en detalle los objetivos, concepto e implementación de herramientas de la QbD farmacéutica.

PALABRAS CLAVE: CONTROL DE CALIDAD
FORMULACIÓN DE FÁRMACOS /MÉTODOS
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE MEDICAMENTOS /MÉTODOS

OBJETIVOS DE LA CALIDAD POR DISEÑO FARMACÉUTICA

La QbD farmacéutica es un enfoque sistemático para el desarrollo que comienza con objetivos predefinidos. Enfatiza la comprensión del producto y del proceso, el control basado en la ciencia y la gestión de riesgos en calidad. Se asocia la calidad del producto con el desempeño clínico deseado y luego se diseñan una formulación y proceso robustos (1,2).

Las metas del QbD incluyen:

- lograr especificaciones de calidad basadas en el desempeño clínico del producto. Si bien la FDA ha realizado avances en este sentido, ICH no ha reconocido específicamente esta meta dentro de QbD (2,3,4,5)

- aumentar la capacidad del proceso y reducir la variabilidad del producto y defectos mejorando el diseño, comprensión y control del producto y del proceso. Esto reduce defectos, rechazos y retiros del mercado. Para lograrlo se deben obtener formulaciones y procesos robustos. Además, un alto conocimiento de los mismos facilita la identificación y control de factores que afectan la calidad del producto.

- aumentar la eficiencia del desarrollo y producción del producto que transfiere recursos de un modo correctivo corriente abajo, a un modo proactivo corriente arriba.

- mejorar los análisis de la causa raíz, la gestión de los cambios post-aprobación.

ELEMENTOS DE LA CALIDAD POR DISEÑO

En el enfoque QbD se identifican las características de calidad críticas desde la perspectiva del paciente, que se traducen en atributos de calidad críticos del producto (CQAs) estableciendo una relación entre las variables fórmula/proceso y CQAs para liberar consistentemente la droga con los CQAs para el paciente.

1. El perfil de calidad objetivo del producto (QTPP): identifica los atributos de calidad críticos del producto terminado, garantizando así la calidad deseada teniendo en cuenta seguridad y eficacia del producto terminado. Forma la base del diseño para el desarrollo que incluye consideraciones tales como:

- a) Objetivo clínico, vía de administración, forma farmacéutica y liberación.
- b) Dosis
- c) Envase
- d) Características farmacocinéticas adecuadas para la forma farmacéutica desarrollada.
- e) Criterios de calidad del producto terminado, ejemplos: esterilidad, pureza, estabilidad y liberación del activo.

Luego se identifican los CQAs del producto de salida que consisten en propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas así como cualquier característica de un producto de proceso o terminado que debería estar dentro un límite apropiado para asegurar la calidad del producto. Los CQAs pueden incluir entre otros identidad, dosificación, uniformidad de contenido, productos de degradación, solventes residuales, liberación del activo o disolución forma, tamaño y pueden ser críticos o no críticos. La criticidad de un atributo se basa en la severidad del daño al paciente si éste cae fuera de la especificación. La probabilidad de ocurrencia, detectabilidad o controlabilidad no impactan críticamente en un atributo.

Un producto deber ser adecuadamente definido antes del comienzo del desarrollo (6).

2. Diseño y comprensión del producto: se debe destacar que es tan importante como el diseño, comprensión y control del proceso. El diseño del producto determina si cumplirá con las necesidades del paciente y mantiene su desempeño a lo largo de la vida

útil. Se debe realizar la caracterización química, física y biológica del principio activo, la identificación y selección del tipo y grado de excipiente, conocer la variabilidad intrínseca de los excipientes, interacciones droga-excipientes así como la optimización de la formulación e identificación de los atributos críticos de activos y excipientes. Se obtiene además información respecto a su robustez estableciendo relaciones entre CQAs y los atributos críticos de materiales (CMA) activos o excipientes, de productos en proceso. Permite desarrollar estrategias de control para todos los componentes del producto. El análisis de riesgos es una importante herramienta dentro del QbD, que permite definir los mejores ensayos a realizar basados en la experiencia y el conocimiento (7,8).

Un CMA es una propiedad física química o microbiológica de una materia prima, cuyo cambio genera un impacto significativo en la calidad del producto por lo que debe estar dentro de ciertas especificaciones para asegurar.

Los CQAs considerados son los referidos tanto a productos de proceso como finales. El CQA de un intermediario del proceso se puede transformar en un CMA del mismo intermediario de una etapa posterior del proceso. El conocimiento del producto implica:

- a) identificar los atributos de los materiales iniciales que pueden impactar en el desempeño del producto.
- b) utilizar la evaluación de riesgos y el conocimiento científico para identificar atributos de alto riesgo potencial.
- c) establecer niveles o rangos de los atributos de materiales de alto riesgo potencial.
- d) realizar experimentos aplicando Diseño Experimental (DoE).
- e) analizar los resultados para determinar si un atributo es crítico.
- f) desarrollar una estrategia de control. Para los atributos críticos se definen rangos aceptables, para los no críticos el rango aceptable es el rango investigado, cuando más de un excipiente está involucrado, los rangos aceptados se denominan espacio de diseño.

3. Diseño y comprensión del proceso: incluye la identificación de parámetros críticos del proceso (CPPs) y comprensión de los principios de escalado uniendo los CMAs, y CPPs con los CQAs. Un proceso se considera conocido cuando todas las fuentes críticas de variabilidad son identificadas y explicadas. La variabilidad es manejada mediante el proceso y los atributos de calidad del producto pueden ser exacta y confiablemente previstos (9). Los parámetros de proceso pueden ser parámetros de operación (ej. velocidad o flujo), variables de estado (temperatura y presión) de una etapa u operación del proceso. Un parámetro de proceso es crítico cuando su variabilidad tiene impacto crítico en un atributo de calidad del producto y debería ser monitoreado o controlado para asegurar que el proceso produce la adecuada calidad. El estado de un proceso depende de sus CPPs y los CMAs de los materiales de entrada. Ejemplo: para la operación de compresión algunos atributos del material de entrada son tamaño de gránulo/partícula, plasticidad, elasticidad, cohesividad etc; parámetros de proceso serían mecanismo de alimentación, presión de compresión, fuerza de eyección, etc. y como atributos de calidad estarían peso del comprimido, aspecto, friabilidad, dureza entre otros.

La robustez de un proceso radica en su capacidad de liberar un producto de aceptable calidad y desempeño tolerando variabilidad en el proceso y materiales de ingreso. Los efectos de las variaciones de los parámetros del proceso y de los atributos de los materiales se investigan en los estudios de robustez del proceso donde se identifican los CPPs que afectan la calidad del producto y se establecen límites para esos CPPs y CMAs dentro de los cuales se asegura la calidad del mismo.

Etapas del diseño y comprensión del proceso:

- a) identificar todos los parámetros posibles del proceso que pueden impactar en su desempeño.
- b) identificar los parámetros de alto riesgo potencial mediante evaluación de riesgo y conocimiento científico.
- c) establecer niveles o rangos para los parámetros de alto riesgo.
- d) diseñar y ejecutar experimentos usando la herramienta del diseño experimental cuando sea necesario.
- e) analizar los datos experimentales y cuando es posible

determinar la escalabilidad aplicando modelos de primer principio, para determinar si un parámetro de proceso es crítico. Relacionar CMAs y CPPs con CQAs cuando sea posible.

- f) desarrollar una estrategia de control. Para los parámetros críticos definir el rango aceptable, para los no críticos el rango aceptado es el estudiado. Cuando más de un excipiente está involucrado los rangos aceptados se denominan espacio de diseño.

La investigación se puede diseñar de modo de lograr los objetivos de comprensión del producto y del proceso a la vez.

Espacio de diseño, definición ICH 8 (R2): la combinación e interacción multidimensional de variables de entrada (ej. atributo de materiales) y parámetros de proceso para los que se ha demostrado que proveen garantía de calidad. La movilidad de los parámetros dentro de ese espacio no requiere notificación regulatoria. La salida de ese espacio de diseño es considerada un cambio e iniciaría un proceso de cambio regulatorio post aprobación. El espacio de diseño puede ser escala y equipo dependiente, sin embargo cuando existe conocimiento mecanístico o modelos empíricos confiables, como el profundo conocimiento del proceso, ese espacio de diseño puede ser trasladado al escalado.

4. Estrategia de control: incluye especificaciones para el principio activo, excipientes, producto terminado y controles para cada etapa del proceso de producción. El conocimiento obtenido luego de estudios de desarrollo adecuadamente diseñados, define la estrategia de control que suele poseer 3 niveles, Fig. 1.

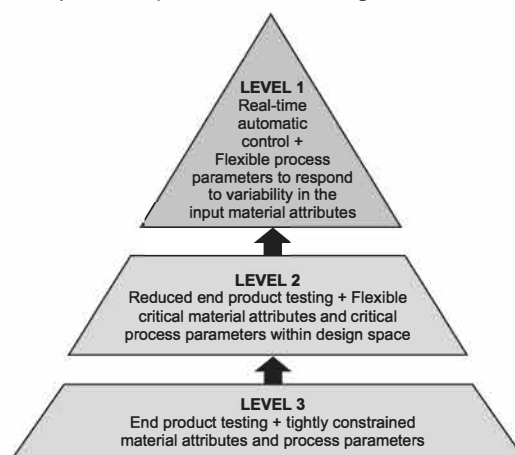


Fig.1 Opciones para implementación de estrategia de control (10)

Nivel 1: permite ensayos de liberación en tiempo real y aporta un nivel elevado de aseguramiento de calidad comparado con el control de producto terminado tradicional. La adopción de la tecnología analítica del proceso (PAT) no es la única forma para implementar el ensayo de liberación en tiempo real, una alternativa es el uso de modelos predictivos como sustitutos para el ensayo de liberación tradicional, donde el modelo puede ser definido en términos de mediciones en procesos tradicionales.

Nivel 2: implica controles reducidos de producto terminado y atributos de materiales y parámetros de procesos flexibles dentro del espacio de diseño establecido. Qbd promueve la comprensión del producto y del proceso que facilita la identificación de fuentes de variabilidad que impactan en la calidad del producto. El comprender el impacto de la variabilidad en los productos en proceso, en el proceso corriente abajo y en la calidad del producto permite modificar los controles corriente arriba para reducir los controles finales.

Nivel 3: es el nivel de control tradicionalmente aplicado en la industria farmacéutica que se basa en un extenso control final y muy limitados atributos de materiales y parámetros de proceso. Debido a la limitada caracterización de las fuentes de variabilidad e inadecuado conocimiento del impacto de los CMAs y CPPs sobre las CQAs del producto cualquier cambio significativo en ellos requiere autorización regulatoria.

Podría aplicarse un híbrido entre los niveles 1 y 2.

Una estrategia de control puede incluir, entre otros los siguientes puntos:

a) control de los atributos de los materiales de entrada (activo, excipientes, intermediarios del proceso), basado en el conocimiento de su impacto en la calidad del proceso y del producto.

b) especificaciones del producto.

c) control de las unidades de operación que tienen impacto en la calidad del proceso o del producto, (ej: impacto del secado en la degradación).

d) ensayos en proceso o en tiempo real en lugar de controles finales (ej: mediciones y controles de CQAs en proceso).

e) un programa de monitoreo (ej: control completo a intervalos regulares) para verificar la predicción de modelos multivariantes.

5. Capacidad de proceso y mejora continua: la capacidad del proceso mide la variabilidad inherente de un proceso estable que se encuentra bajo control estadístico en relación al criterio de aceptación establecido. Los índices de capacidad del proceso son:

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

$$C_{pld} = \frac{(\text{Mean} - LSL)}{3\sigma}$$

$$C_{pku} = \frac{(USL - \text{Mean})}{3\sigma}$$

- estima la capacidad del proceso cuando la media de los datos está centrado entre los límites superior e inferior de la especificación.

- calcula la capacidad del proceso cuando la media no está centrada entre los límites de especificación, o cuando la especificación consiste solamente en un límite inferior (11).

USL: límite de especificación superior, LSL, límite de especificación inferior, σ variabilidad debida a causas comunes en un proceso estable.

Cuando no se ha demostrado que el proceso se encuentra bajo control estadístico, el cálculo se basa en la desviación estándar de todas las muestras individuales tomadas por un período de tiempo prolongado, se obtiene un índice de desempeño del proceso (pp y Ppk). El estado de control estadístico se logra cuando el proceso no muestra tendencias o patrones detectables.

En un proceso de desarrollo Qbd el conocimiento obtenido del proceso y el producto resulta en la detección y mitigación tempranas de fuentes potenciales de variación mediante la estrategia de control. Se llega a un proceso en estado de control estadístico que permite al fabricante mejorar la capacidad del proceso reduciendo o inhibiendo algunas de las causas aleatorias y/o ajustando la media del proceso al valor objetivo para beneficio del paciente.

Cuando no se aplica el enfoque Qbd es más probable que las causas frecuentes de variación se descubran durante la producción comercial, interrumpiéndola, causando escasez si se requiere un análisis causa raíz.

La mejora continua es el conjunto de actividades llevadas a cabo para mejorar su capacidad de cumplir los requisitos. Suele tener las siguientes fases:

- a) definición de problemas y metas del proyecto.
- b) medir aspectos claves y documentarlos.
- c) analizar los datos y verificar relaciones causa-efecto, determinar qué relaciones hay, asegurar que fueron considerados todos los aspectos y buscar la causa raíz.
- d) mejorar/optimizar el proceso en base a los datos obtenidos.
- e) controlar el futuro estado del proceso para asegurar que cualquier desviación del objetivo es corregida antes de que resulte en defectos. Implementar sistemas de control como procesos de control estadístico, monitoreo continuo de proceso, etc.

El mejoramiento continuo también se puede aplicar a productos antiguos de los que se tiene vasta información.

HERRAMIENTAS DE CALIDAD POR DISEÑO FARMACÉUTICO

Conocimiento adquirido: en QbD se refiere al conocimiento logrado mediante la experiencia que no está disponible en literatura pública como información del propietario, conocimiento o habilidades adquiridas mediante estudios previos.

Gestión de riesgos: la evaluación del riesgo debe basarse en conocimiento científico y dirigirse a la protección del paciente y el nivel de esfuerzo, formalidad

y documentación del proceso de gestión de riesgos en calidad deben corresponderse con el nivel de riesgo. ICH 9 ofrece un enfoque a la gestión de riesgos de calidad y no se restringe específicamente al análisis de riesgos en el desarrollo del producto, aunque sus herramientas pueden aplicarse también en el desarrollo del producto. El análisis de riesgos previo al desarrollo permite identificar una fórmula o variables de proceso de potencial alto riesgo que pueden impactar en la calidad del producto. Permite, junto con el conocimiento previo, priorizar cuáles estudios realizar y su frecuencia y determinar las variables críticas y no críticas que facilitan la estrategia de control.

Modelo mecanístico, diseño experimental y análisis de datos: el DoE, (mencionado en recientes publicaciones de la FDA) consiste en una serie de ensayos diseñados para los cuales se realizan cambios planificados a las variables de un proceso o sistema evaluándose el efecto de esos cambios. Se trata de una herramienta formal de maximizar la información obtenida minimizando recursos (12,13,14,15,16,17,18).

Tecnología analítica de procesos: puede formar parte de la estrategia de control. ICH8 identifica el uso de PAT para asegurar que el producto permanece dentro del espacio de diseño establecido. PAT proporciona un monitoreo continuo de CPPs, CMAs, o CQAs, para la toma de decisiones pasa/no pasa y para demostrar que el proceso se encuentra dentro del espacio de diseño establecido. Permite el control activo de CMAs y CPPs y el oportuno ajuste de parámetros operativos si se detecta una variación que puede impactar adversamente en la calidad. Incluye los siguientes componentes: adquisición y análisis de multivariados datos, herramientas de química analítica de procesos, monitoreo y control de proceso y optimización continua del proceso y manejo del conocimiento (19).

CONCLUSIONES

Las metas de la implementación de QbD farmacéutico son reducir la variabilidad de los productos y defectos mejorando el desarrollo del producto, la eficiencia de fabricación y el manejo de cambios post-aprobación. Se logra diseñando una fórmula y proceso de fabricación robustos y estableciendo especificaciones clínicamente relevantes.

Los elementos claves del QbD farmacéutico incluyen los QTPP, diseño y conocimiento del producto y proceso, escalado, estrategia de control y mejora continua. El conocimiento previo, evaluación de riesgos, diseño experimental y tecnología analítica de procesos son herramientas que facilitan la implementación de QbD. La capacidad del producto y proceso son continuamente evaluadas y mejoradas luego de su aprobación durante la gestión del ciclo de vida del producto.

SUMMARY

The concept of Quality by Design (QbD) was developed by Juran (1) affirms that quality should be designed from the product and most of the problems related to quality, are caused by the way it was designed. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) promotes approaches based on risks and the adoption of QbD principles on product development, production and regulation. It acknowledges that an increase in controls does not necessarily improve quality of the product and that quality should be incorporated to the product.

QbD has evolved with successive issues of ICH Q8 (R2), pharmaceutical development, ICH Q9, administration of quality risks and ICH Q10, pharmaceutical quality system (2,3,4,5). In addition, other documents issued by the ICH hold parallel assessments of the FDA and EMA with reference to QbD elements in marketing applications and they provide guidelines as to the scope and QbD definitions applied to the Pharmaceutical Industry. Nevertheless, many implementation details are not discussed in guidelines and documents, so, there is confusion among industry scientists, academics and regulators. This paper shall try to describe, in detail, objectives, concept and implementation of QbD tools in pharmaceuticals.

KEY WORDS: QUALITY CONTROL
CHEMISTRY, PHARMACEUTICAL/METHODS
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS
DRUG DELIVERY SYSTEMS/METHODS

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Juran J. Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services. New York : The Free Press; 1992, 105-152.
- (2) Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q8 (2) Pharmaceutical Development. 2009.
- (3) Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q9 Quality Risk Management. 2006.
- (4) Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q10 Pharmaceutical quality system. 2009.
- (5) Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q8, Q9, and Q10 questions and answers. 2011.
- (6) Raw A, Lionberger R, Lawrence X. Pharmaceutical equivalence by design for generic drugs: modified-release products. *Pharm Res* 2011; 28(7):1445-53.
- (7) Nazzal S, Nutan M, Palamakula A, Shah R, Zaghloul A, Khan M. Optimization of a self-nanoemulsified tablet dosage form of Ubiquinone using response surface methodology: effect of formulation ingredients. *Int J Pharm* 2002; 240(1):103-14.
- (8) Awotwe-Otoo D, Agarabi C, Wu G, Casey E, Read E, Lute S, et.al. Quality by design: impact of formulation variables and their interactions on quality attributes of a lyophilized monoclonal antibody. *Int J Pharm* 2012; 438(1-2):167-75.
- (9) Glodek M, Liebowitz S, McCarthy R, McNally G, Oksanen C, Schultz T, et.al. Process robustness a PQRI whitepaper. *Pharm Eng* 2006; 26(6):1-11.
- (10) Lawrence X, Amidon G, Khan M, Hoag S, Polli J, Raju G, et.al. Understanding quality by design. *AAPS J* 2014; 16(4):771-783.
- (11) NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. What is process capability? Disponible en: <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/pmc/section1/pmc16.htm>. [Consulta 06/06/2015].

- (12) Wu H, Khan M. Quality-by-design (QbD): an integrated approach for evaluation of powder blending process kinetics and determination of powder blending end-point. *J Pharm Sci* 2009; 98(8):2784-98.
- (13) Rahman Z, Siddiqui A, Khan M. Assessing the impact of nimodipine devitrification in the ternary cosolvent system through quality by design approach. *Int J Pharm* 2013; 455(1-2):113-23.
- (14) Rahman Z, Siddiqui A, Khan M. Orally disintegrating tablet of novel salt of antiepileptic drug: formulation strategy and evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 85(3 Pt B):1300-9.
- (15) Zidan A, Sammour O, Hammad M, Megrab N, Habib M, Khan M. Quality by design: understanding the formulation variables of a cyclosporine, a self-nanoemulsified drug delivery systems by Box-Behnken design and desirability function. *Int J Pharm* 2007; 332(1-2):55–63.
- (16) Xu X, Khan M, Burgess D. A Quality by design (QbD) case study on liposomes containing hydrophilic API: II. Screening of critical variables, and establishment of design space at laboratory scale. *Int J Pharm* 2012; 423(2):543-53.
- (17) Yerlikaya F, Ozgen A, Vural I, Guven O, Karaagaoglu E, Khan M, et.al. Development and evaluation of paclitaxel nanoparticles using a quality-by-design (QbD) approach. *J Pharm Sci* 2013; 102(10):3748-61.
- (18) Rahman Z, Khan M. Hunter screening design to understand the product variability of solid dispersion formulation of a peptide antibiotic. *Int J Pharm* 2013; 456(2):572-82.
- (19) Food and Drug Administration. Guidance for industry: PAT - a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. DHHS, Rockville, MD. 2004.