

Estado de México a 28 de enero del 2022

Dra. Verónica Barrón
Comisión del servicio social de la carrera de Q.F.B.

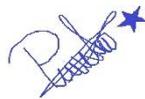
Por medio de la presente quiero solicitar su apoyo para realizar el cambio de título a mi reporte de servicio social que al parecer está registrado con el título de: **“Escalamiento de procesos de obtención y simulación de procesos productivos dentro del área farmacéutica”** dicho nombre lo desconozco por completo, debido a que el trabajo que yo presente y registré es: **“Gestión de análisis de riesgos y sus distintas herramientas aplicadas en la industria farmacéutica”**.

El registro fue realizado del 03 de febrero del 2020 al 03 de agosto del 2020.

Quedo atenta de su respuesta, saludos cordiales.

ATENTAMENTE

Paola Belén Cortes Velazquez
Matricula 210237156



No. de páginas: 20

Lugar de realización: Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

Prácticas realizadas en: Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

Proyecto genérico: Desarrollo Productivo, sector interno.

Contiene:

- | | |
|--------------------------------------------|----------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Fotografías | <input type="checkbox"/> Ilustraciones |
| <input type="checkbox"/> Gráficas | <input type="checkbox"/> Mapas |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tablas | <input type="checkbox"/> Diagramas |
| <input type="checkbox"/> Trípticos | |

Vo.Bo. Asesor: _____

Fecha liberación texto completo: 20210803

NOTA: La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
U
División de Ci

Departamento de Sistemas Biológicos
Licenciatura en Química Farmacéutica I

“GESTIÓN DE ANÁLISIS DE RIESGO
HERRAMIENTAS APLICADAS
FARMACÉUTICO

Asesores

Interno: Alfonso Mata Bermudez

Externo: Ingrid Fricke Galindo

Sistemas Biológicos
Química Farmacéutica Biológica

“GESTIÓN DE ANÁLISIS DE RIESGOS Y SUS DISTINTAS HERRAMIENTAS APLICADAS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA”

,

Interno: Alfonso Mata Bermudez
Externo: Ingrid Fricke Galindo

26 de Noviembre de 2021

20

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

Desarrollo Productivo, sector interno.

X

20210803

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	3	2	2021		3	8	2021

Datos del Alumno

Nombre : Paola Beltrán Cortes Velázquez	
Matrícula : 210237156	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Calle Jaspe 116 Boulevard el Dorado Tultepec Estado de México	
Teléfono : 5589083264	Celular : 5614320247
Correo Electrónico : paolacv_qfb@outlook.com	CURP : COVP910725MMCRLL07

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : "Gestión de análisis de riesgos y sus distintas herramientas aplicadas en la industria farmacéutica"							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco"							
Dependencia : Pública							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Coyoacán				Localidad :			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	3	2	2021		3	8	2021

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público	Tipo: 2.- Interno
Orientación: 3.- Desarrollo Productivo	

FIRMAS

M. en CF. Alfonso Mata Bermudez

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Paola Beltrán Cortes Velázquez

Alumno
Nombre, firma

Dra. Ingrid Fricke Galindo

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza

Ciudad de México., a 08 de junio del 2021.

MTRA. MARÍA ELENA CONTRERAS GARFIAS
DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno: Paola Belén Cortes Velázquez con matrícula: 210237156 concluyó el proyecto de Servicio Social titulado: "Gestión de análisis de riesgos y sus distintas herramientas aplicadas en la industria farmacéutica". Qué se realizó de forma remota del 03 de febrero del 2020 al 03 de agosto del 2020 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.

ATENTAMENTE



DRA. INGRID FRICKE GALINDO
Cédula Profesional 11705932
Estancia Posdoctoral
Laboratorio HLA
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas



Ciudad de México., a 08 de junio del 2021 .



MTRA. MARÍA ELENA CONTRERAS GARFIAS
DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno: Paola Belén Cortes Velázquez con matrícula: 210237156 concluyó el proyecto de Servicio Social titulado: "Gestión de análisis de riesgos y sus distintas herramientas aplicadas en la industria farmacéutica". Qué se realizó de forma remota del 03 de febrero del 2020 al 03 de agosto del 2020 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.

ATENTAMENTE

M. en CF. Alfonso Mata Bermúdez

Nombre y cargo del asesor
No. Económico 44188



Casa abierta al tiempo

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura Químico Farmacéutica Biológica
Reporte de servicio social

**“GESTIÓN DE ANÁLISIS DE RIESGOS Y SUS DISTINTAS HERRAMIENTAS
APLICADAS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA”**

Presenta:

PAOLA BELEN CORTÉS VELÁZQUEZ

Comité

Dra. Ingrid Fricke Galindo

M. en CF. Alfonso Mata Bermudez

Mayo 2021.

1. Introducción.

La práctica clínica es un proceso fundamental en la atención del paciente, dentro de lo cual es necesario brindar fármacos de calidad y para esto las industrias farmacéuticas requieren desarrollar y mejorar los procesos de fabricación. Sin embargo, hay muchas observaciones de la industria farmacéutica sobre las estrictas normas. En el sistema actual de calidad por prueba (*Quality by Testing*, QbT), la calidad del producto se garantiza siguiendo una secuencia de pasos, incluida la evaluación de la materia prima, el proceso de fabricación del producto farmacéutico y la evaluación del producto final. Las normas implementadas por la *Food and Drug Administration* (FDA por sus siglas en inglés) u otras instituciones como Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México deben garantizar la calidad del proceso de fabricación para que un medicamento pueda salir al mercado, si estos procesos de calidad no se cumplen los productos deben volver a procesarse. Por lo general, las causas fundamentales de las fallas no son detectadas adecuadamente debido a la comprensión deficiente del proceso y a la incertidumbre acerca de cómo las características de las sustancias afectan el producto final, un ejemplo de esto son los criterios de aceptación para aprobar los lotes previamente fallidos¹. Esto provoca una baja rentabilidad y variación del producto, lo que puede conducir a una baja calidad de los medicamentos. Afortunadamente, con el desarrollo del concepto Calidad por diseño (*Quality by Design*, QbD) habrá una transformación significativa en la regulación de la calidad farmacéutica, de un proceso empírico a uno más científico y enfocado en el riesgo. QbD es un enfoque sistemático y proactivo basado en el riesgo para el desarrollo farmacéutico que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza la comprensión de productos y procesos y el control de procesos basado en ciencia sólida y gestión de riesgos de calidad.

La calidad por prueba era la única forma que tenían las industrias farmacéuticas de garantizar la calidad de los medicamentos, posteriormente la FDA lanzó las Buenas Prácticas de Fabricación (*Good Manufacturing Practices*, GMP por sus siglas en inglés), determinando nuevos estándares de calidad, sin embargo, las necesidades

de calidad se tienen que adaptar a sistemas más rigurosos. Para comprender claramente los procesos de fabricación, la FDA generalizó QbD en el campo de la industria farmacéutica, la cual describe los procesos críticos relacionados con los materiales y los parámetros del proceso que afectan el perfil de calidad de los productos finales. La aplicación de QbD en la formulación y el diseño de procesos de fármacos nos permite mejorar los parámetros de variabilidad del proceso de fabricación. El objetivo del presente trabajo es describir brevemente los conocimientos básicos de QbD, los elementos de QbD, los pasos y las herramientas para la implementación de QbD en el campo farmacéutico, incluida la evaluación de riesgos, el diseño de experimentos y la aplicación de la Tecnología Analítica de Procesos (*Process Analytical Technology*, PAT por sus siglas en inglés)².

Las referencias sobre la aplicación de diferentes métodos analíticos como herramientas de monitoreo en el marco de QbD no están disponibles según nuestro conocimiento. Sin embargo, una buena implementación de QbD en formulación y diseño de procesos en el campo farmacéutico depende en gran medida de una buena comprensión de las fuentes de variabilidad y del proceso de fabricación, y la Tecnología Analítica de Procesos es una herramienta indispensable en el sistema QbD. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es proporcionar una imagen completa sobre la aplicación de QbD en el campo farmacéutico utilizando PAT como herramienta. Excepto por el conocimiento básico de QbD, los elementos de QbD, los pasos y herramientas para la implementación de QbD en el campo de la farmacia y las aplicaciones de QbD en diversas formas de dosificación, que se resumen y presentan como orientación. Además, las herramientas PAT aplicadas en diferentes procesos de fabricación en el sistema QbD se han resumido para proporcionar una idea del proceso de fabricación continuo.

1.1. Riesgos.

Es importante comprender claramente el significado del término "riesgo" para que los riesgos del proyecto se puedan gestionar de forma eficaz. En el contexto de un proyecto, lo más preocupante es sobre sus impactos potenciales en los objetivos del mismo que incluyen el costo y el tiempo. Una definición general de "riesgo" en

este contexto es: “*el riesgo es una incertidumbre que importa; puede afectar los objetivos del proyecto de forma negativa o positiva*” según el Grupo de Trabajo de Gestión de Riesgos, 2012 “*Los riesgos suelen definirse por el impacto adverso en la rentabilidad de varias fuentes distintas de incertidumbre*”. Si bien los tipos y el grado de riesgos a los que puede estar expuesta una organización dependen de una serie de factores, como su tamaño, la complejidad de las actividades comerciales, el volumen, etc. El riesgo se puede clasificar en dos tipos: riesgos sistemáticos y riesgos no sistemáticos.

1.2. Gestión de riesgos.

La Gestión de Riesgos se define de diferentes formas. Según Anderson y Terp (2006), es un proceso que se puede utilizar para eliminar, reducir y controlar el riesgo y potenciar los beneficios. El objetivo de la gestión de riesgos es maximizar los beneficios reduciendo los riesgos. Según el PMBOK (Project Management Body of Knowledge) del *Project Management Institute* (PMI, por sus siglas en inglés), la gestión de riesgos es una de las diez áreas de conocimiento en las que un director de proyecto debe ser competente. El riesgo del proyecto es definido por PMI como "un evento o condición incierta que, si ocurre, tiene un efecto positivo o negativo en el objetivo de un proyecto, como el tiempo, el alcance del costo y la calidad". Entonces, según cualquier definición, el riesgo puede ser difuso y, debido a esta naturaleza, a veces es difícil administrar el riesgo de manera efectiva. Hay ciertas formas que se pueden utilizar para administrar de manera efectiva los riesgos (Tabla 1).

Tabla 1. Evaluación de riesgos³

Número	Pasos a seguir
1	Determinar un proceso definido
2	Se deben identificar los riesgos.
3	Medidas objetivas que se utilizarán para cuantificar los riesgos
4	Los riesgos se pueden priorizar en función del impacto y la probabilidad
5	Desarrollar una estrategia de mitigación
6	Monitorear una estrategia de mitigación
7	Desarrollo de modelos de riesgo reutilizables
8	Proporcionar supervisión para garantizar el cumplimiento
9	Implementar un circuito de retroalimentación activo

1.3. Evaluación de riesgo.

Una vez identificado el riesgo, el siguiente paso es evaluar los riesgos sobre la probabilidad de que ocurra el evento y cuál podría ser la pérdida debido a este evento. No todos los riesgos son iguales; algunos riesgos tienen la posibilidad de ocurrir y su gravedad es mayor que otros. Por lo tanto, los criterios para determinar los riesgos de alto impacto pueden ser beneficiosos para reducir el enfoque en un puñado de riesgos críticos. La evaluación de riesgos en un sentido amplio es el desarrollo de la comprensión sobre los riesgos potenciales que tienen una mayor probabilidad de ocurrir y pueden impactar severamente el proyecto.

1.4. QbD en la industria farmacéutica.

Para superar la limitación de las GMP, la FDA lanzó cGMP (current GMP) en 2002⁴. cGMP hace hincapié en el "software" durante la fabricación, es decir, el nivel de gestión, y especifica la responsabilidad del personal de forma estricta y clara. Por el contrario, GMP concede una gran importancia a los detalles de calificación y capacitación del personal en lugar de sus funciones, y estos requisitos relativamente

más bajos todavía se utilizan ampliamente en muchos países en desarrollo. Después de que se llevó a cabo el cGMP, todavía hay otro problema, que, en comparación con otras industrias, como la automotriz, la aeronáutica y la electrónica, la especificación de la industria farmacéutica es mucho más rígida y fija. Sin embargo, es casi imposible mantener constantes todos los parámetros de todas las condiciones y el entorno puede variar en pequeños grados inevitablemente. el problema está en los documentos de aprobación para que un nuevo producto sea registrado en la FDA, la empresa solo puede escribir el número de informe, ya que los 'detalles' y 'la autenticidad del proceso' son bastante críticos en cGMP, por esta razón existe la posibilidad de que los lotes de un producto no cumplan con las especificaciones tan estrictas. Para resolver este problema, la Conferencia Internacional sobre Armonización (*International Conference on Harmonisation*, ICH) y la FDA comenzaron a aprender de las otras industrias, y QbD se introdujo en el programa piloto de revisión de control de fabricación de productos químicos en 2004 con el objetivo de mejorar la calidad de los medicamentos farmacéuticos y seguridad para lograr un estado deseado para la fabricación farmacéutica sobre la base del conocimiento científico y de ingeniería. La función de QbD, *Design Space* y liberación en tiempo real se había evaluado a través del proyecto CMC. Años más tarde, ICH publicó una serie de directrices: ICH Q8 Desarrollo farmacéutico, ICH Q9 Gestión de riesgos de calidad⁵, ICH Q10 Sistema de calidad farmacéutica⁶ y ICH Q11 Desarrollo y fabricación de sustancias farmacéuticas⁷. La calidad por diseño se define en la directriz ICH Q8 como 'un enfoque sistemático del desarrollo que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza la comprensión de productos y procesos y el control de procesos, basado en ciencia sólida y gestión de riesgos de calidad'⁸, que está de acuerdo con la ideología actual del sistema de calidad de medicamentos de la FDA de 'la calidad no se puede probar en productos; debe estar integrado o debe estar diseñado'⁹.

2. Planteamiento del problema y justificación.

El panorama farmacéutico cambia constantemente a medida que los mercados crecen y se fusionan con las grandes empresas. Para estar a la cabeza y obtener una ventaja competitiva, estas empresas deben ser más especializadas y flexibles. Por lo tanto, la importancia de la gestión de proyectos, especialmente la gestión de riesgos en el espacio farmacéutico, no puede ignorarse para llevar un producto exitoso al mercado. La previsión de los riesgos durante la fase de planificación del proyecto sigue siendo un desafío, ya que los proyectos aún no se han ejecutado en el futuro. Este problema se agrava especialmente para proyectos complejos con largos ciclos de vida y múltiples dependencias, como es característico de los programas de desarrollo de fármacos. Los riesgos se vuelven más visibles hacia el final del proyecto cuando toda la documentación relacionada con los proyectos obligatorios debe enviarse a las autoridades reguladoras globales, para su revisión y aprobación para su comercialización. Contrariamente a la intuición, organizar la documentación de acuerdo con los requisitos de los organismos reguladores sigue siendo un proceso aislado, que se logra después de la finalización de los estudios. La compilación del archivo maestro de prueba electrónico (eTMF) es una práctica de uso común en la industria biofarmacéutica con el objetivo de hacer que el proceso de revisión y archivo sea menos engorroso y, por lo tanto, más fácil y rápido. Sin embargo, la mayoría de las industrias aún no cumplen con los plazos de establecidos, debido a la falta de técnicas efectivas de evaluación y gestión de riesgos implementadas durante el proyecto. Esto llevó a una mayor exploración de los problemas potenciales que obstaculizan la implementación adecuada de las prácticas de evaluación y gestión de riesgos en una empresa farmacéutica.

3. Objetivos

3.1. General.

Ofrecer un enfoque sistemático para el uso de la gestión de riesgos, que nos permita identificar, mitigar, evaluar y controlar todos los factores de proceso que representen desperdicios o riesgos durante las diferentes etapas de producción.

3.2. Específicos.

3.2.1. Determinar el proceso QbD.

3.2.2. Identificar los procesos críticos en los cuales se puede aplicar las PAT que impactan en la eficiencia y rendimiento de las distintas etapas de la producción.

3.2.3. Determinar la evaluación del riesgo implementado QbD.

4. Metodología.

El presente trabajo es completamente bibliográfico, debido a que únicamente se utilizaron publicaciones de estudios previamente realizados, para analizarlos y complementar conceptos relacionados con los factores a comparar.

Se realizó una revisión de la lectura en diferentes artículos científicos digitales relacionadas al tema del cannabidiol y el dolor neuropático, esta revisión se obtuvo de diferentes bases de datos siendo nuestra principal fuente la que pertenece a la biblioteca digital de la UAM (Universidad Autónoma Metropolitana), además de utilizar fuentes como Google Académico, bdi UNAM (Universidad Nacional Autónoma de México), Biblioteca de la OMS (Organización Mundial de la Salud), Biblioteca digital de OEI (Organización de Estados Iberoamericanos), y, se limitó la búsqueda con el uso de palabras clave y operadores lógicos.

5. Resultados.

5.1. Elementos de QbD.

Actualmente existen diversas afirmaciones sobre los elementos de QbD. La más ampliamente aceptada es que QbD consta de los siguientes parámetros¹⁰:

a) Perfil del producto objetivo de calidad (QTPP): incluida la forma de dosificación, los sistemas de administración, la concentración de la dosificación, etc. Es un resumen prospectivo de las características de calidad de un medicamento que se deben obtener, teniendo en cuenta la concentración o concentraciones de dosificación y el sistema de cierre del recipiente del medicamento, junto con los atributos que afectan las características farmacocinéticas (p. ej., disolución), rendimiento aerodinámico y criterios de calidad del producto farmacéutico (p. ej., esterilidad, pureza, estabilidad y liberación del fármaco) apropiados para el producto comercializado previsto.

b) Atributos críticos de calidad (CQA): incluidas propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas, o características de un material de salida que incluye el producto farmacéutico terminado. Los CQA de productos farmacéuticos potenciales derivados del QTPP y / o el conocimiento previo se utilizan para guiar el desarrollo del producto y el proceso y deben estar dentro de un límite, rango o distribución adecuados para garantizar la calidad deseada del producto, incluidas las propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas de un material de entrada. Los CMA (atributos de materiales críticos) deben estar dentro de un límite, rango o distribución apropiados para asegurar la calidad deseada de esa sustancia farmacéutica o excipiente.

c) Parámetros críticos del proceso (CPP): parámetros monitoreados antes o durante el proceso que influyen en la apariencia, impureza y rendimiento del producto final de manera significativa

Durante el proceso de QbD, el diseño y la comprensión del producto incluyen la identificación de CMA, que son diferentes de las CQA. Los CQA son para materiales de salida, mientras que los CMA son para materiales de entrada, incluidos fármacos,

excipientes y materiales en proceso. El CQA de un intermedio puede convertirse en un CMA del mismo intermedio para un paso de fabricación posterior. Si bien el diseño y la comprensión del proceso incluyen la identificación de los CPP y una comprensión profunda de los principios de ampliación, es de especial importancia vincular los CMA y los CPP con los CQA. Desde el punto de vista de QbD, los CMA y los CPP pueden variar dentro del Espacio de diseño establecido sin una influencia significativa en los CQA y, como resultado, la calidad del producto final cumplirá con el QTPP.

La implementación práctica de QbD en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos puede pasar por los siguientes pasos^{11,12}:

Tabla 2 Procesos para a implementación de QbD¹³

Número	Pasos QbD
1	Definir los rendimientos deseados del producto e identificar los QTPP
2	Identificación de los CQA
3	Identificación de posibles CMA y CPP
4	Configuración y ejecución de DoE para vincular CMA y CPP con CQA y obtener suficiente información de cómo estos parámetros impactan en el QTPP. Posteriormente, se debe definir un espacio de diseño de proceso, lo que lleva a un producto final con el QTPP deseado
5	Identificar y controlar las fuentes de variabilidad de las materias primas y el proceso de fabricación
6	Monitorear y mejorar continuamente el proceso de fabricación para asegurar una calidad constante del producto

Hasta ahora, la mayoría de los procesos de operación de la unidad farmacéutica se pueden optimizar aplicando el concepto de QbD¹⁴ como se muestra en la tabla 2. Cada operación de la unidad tiene sus propios atributos de material de entrada, parámetros de proceso y atributos de calidad.

5.2. Herramientas de QbD.

El concepto de QbD tiene dos componentes: la ciencia que subyace al diseño y la ciencia de la fabricación. Tras comprender los elementos de QbD y los pasos para la implementación de QbD, es importante estar familiarizado con las herramientas de uso común en QbD, incluida la evaluación de riesgos, el diseño de experimentos (DoE) y la tecnología analítica de procesos (PAT)¹⁵.

5.3. Evaluación de riesgos.

La evaluación de riesgos es un proceso sistemático de organización de la información para respaldar una decisión de riesgo que se debe tomar dentro de un proceso de gestión de riesgos. Consiste en la identificación de peligros y el análisis y evaluación de los riesgos asociados con la exposición a esos peligros.

Es el primer paso del proceso de gestión de riesgos de calidad; los otros dos pasos son el control de riesgos y la revisión de riesgos (figura1).

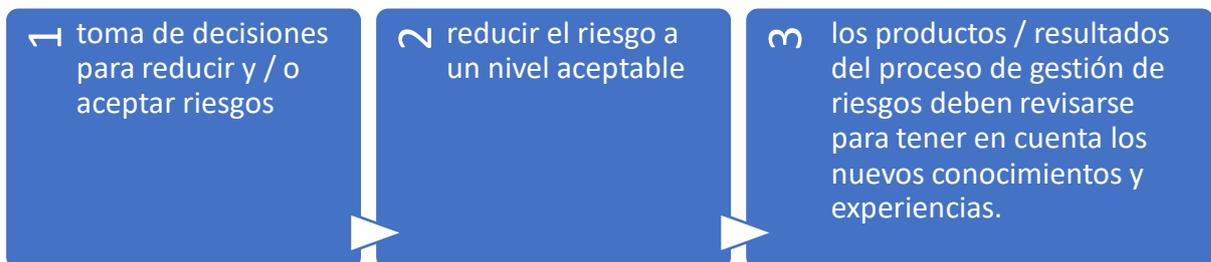


Figura 1. Proceso de control de riesgo

5.4. Etapas del control de riesgos.

A lo largo del proceso de gestión de riesgos, la comunicación de riesgos, el intercambio de información sobre los riesgos y la gestión de riesgos entre las partes debe ser continua en cualquier momento.

5.5. Etapa del proceso de gestión de riesgos.

La información incluida puede relacionarse con la existencia, naturaleza, forma, probabilidad, gravedad, aceptabilidad, control, tratamiento, capacidad de detección u otros aspectos de los riesgos para la calidad¹⁶. Hay tres componentes de la gestión del riesgo, es decir, identificación del riesgo, análisis del riesgo y evaluación de riesgos.

Tabla 3 Marcadores de riesgo (elaboración propia).

Marcador	Descripción
Identificación de riesgos	El uso sistemático de información para identificar fuentes potenciales de daño (peligros) que se refieren a la pregunta de riesgo o descripción del problema, que puede incluir datos históricos, análisis teóricos, opiniones informadas y las preocupaciones de las partes interesadas.
Análisis de riesgo	la estimación del riesgo asociado con los peligros identificados
Evaluación de riesgo	La comparación del riesgo estimado con criterios de riesgo dados utilizando una escala cuantitativa o cualitativa para determinar la importancia del riesgo.

Los componentes anteriores tienen como objetivo dar respuesta a las siguientes tres preguntas en el estudio de pre-formulación.

¿Qué podría salir mal?, ¿Cuál es la probabilidad (probabilidad) de que salga mal?, y ¿Cuáles son las consecuencias (gravedad)?

La evaluación del riesgo para la calidad debe basarse en el conocimiento científico y, en última instancia, vincularla a la protección del paciente, el nivel de esfuerzo y la formalidad. La ICH Q9 proporciona una lista no exhaustiva de las 9 herramientas comunes de gestión del riesgo de la siguiente manera¹⁶:

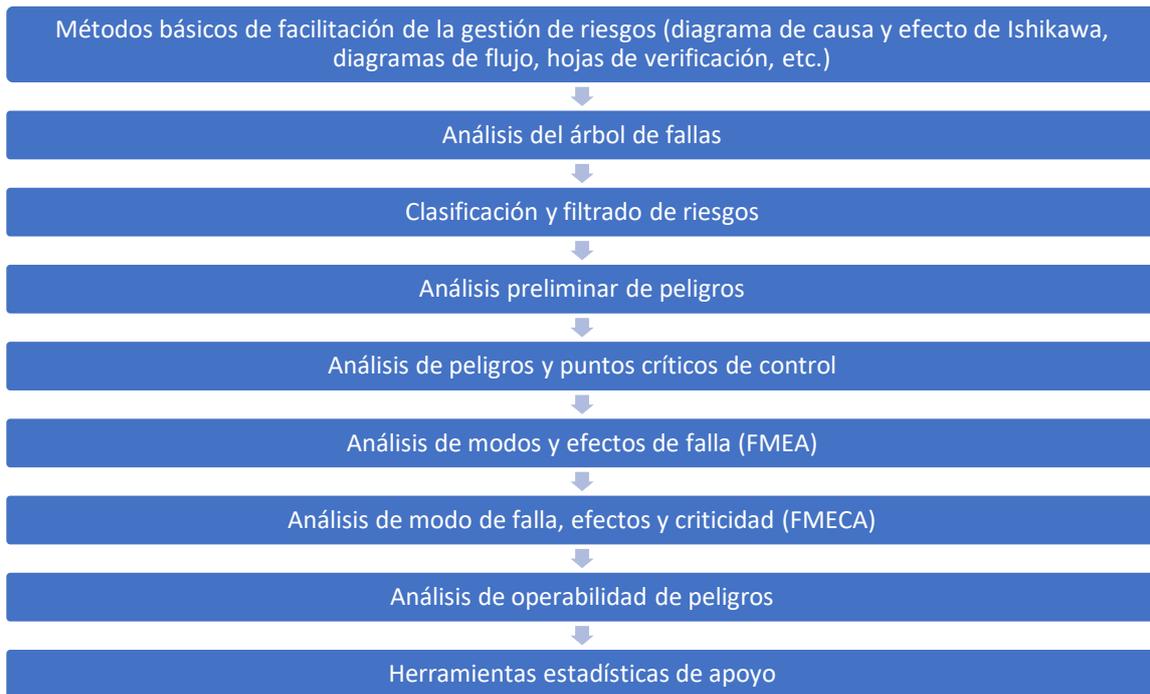


Figura 2 proceso de gestión de riesgos

De acuerdo con la implementación de QbD, la evaluación de riesgos tiene prioridad sobre DoE. Entre las herramientas, el diagrama de pescado de Ishikawa¹⁷ y el FMEA son enfoques ampliamente utilizados para la evaluación del riesgo, ya sea por separado¹⁸ o en combinación¹⁹.

El método FMEA se puede utilizar para realizar la evaluación cuantitativa del riesgo, identificando los CQA que tienen la mayor probabilidad de causar fallas en el producto. El resultado de un FMEA son números de prioridad de riesgo (RPN) para cada combinación de gravedad del modo de falla, probabilidad de ocurrencia y probabilidad de detección. El RPN se define como la probabilidad de ocurrencia (O), la gravedad (S) y la detectabilidad (D) se expresan con una escala de 1 a 5. Para la probabilidad de ocurrencia (O), el número 5 representa la probabilidad de que ocurra; número 3 para 50:50 de probabilidad de que ocurra, y número 1 para improbable que ocurra. La severidad (S) es una medida de la gravedad de un efecto que causaría un modo de falla dado, el número 5 significa efecto severo, 3 para

efecto moderado y 1 para ningún efecto. La capacidad de detección se indica mediante el parámetro D, cuanto más detectable es un modo de falla, menos riesgo representa para la calidad del producto. Para D, similar al parámetro O y S, el número 1 significa fácilmente detectable, el número 3 para moderadamente detectable y el número 5 representa difícil de detectar.

5.6. Diseño de experimento (DoE).

Para llevar a cabo el diseño del experimento, primero se debe tener en cuenta la evaluación de riesgos. Un método estructurado y organizado para determinar la relación entre los factores que afectan un proceso y el resultado de ese proceso se conoce como "Diseño de Experimentos" (DoE). DoE es una herramienta excelente que permite a los científicos farmacéuticos manipular factores sistemáticamente de acuerdo con un diseño preestablecido. Un buen diseño se basa en un conocimiento sólido del producto y una gestión eficaz de todo el proceso durante la fabricación. Los DoE trabajan junto con estudios basados en mecanismos para lograr una mejor comprensión del producto y el proceso. DoE es un método razonable para determinar la relación entre las entradas y salidas de un proceso. Puede ayudar a identificar condiciones óptimas, CMA, CPP y, en última instancia, un espacio de diseño (*DesignSpace*). Es aconsejable establecer un espacio de diseño a través del DoE de experimentos multivariados. ICH Q8 define el espacio de diseño como "la combinación e interacción multidimensional de variables de entrada (por ejemplo, atributos de material) y parámetros de proceso que han demostrado proporcionar garantía de calidad"¹⁹. Los criterios de aceptación de la FDA si los cambios están dentro del Espacio de diseño. Hasta ahora, se han lanzado varios estudios en los sistemas de entrega de medicamentos después de que se reclamó la iniciativa QbD. Se ha demostrado que DoE es eficaz en el diseño de diferentes formas de dosificación y operaciones unitarias, se puede utilizar de manera más amplia en un futuro próximo para garantizar una alta eficiencia de investigación con una mejor calidad del producto.

5.7. PAT una importante herramienta para QbD

PAT se define como "herramientas y sistemas que utilizan mediciones en tiempo real, o mediciones rápidas durante el procesamiento, de los CQA y rendimiento evolutivos de los materiales en proceso para proporcionar información que asegure un procesamiento óptimo para obtener un producto final que se ajuste consistentemente a las normas establecidas, estándares de calidad y desempeño establecidos". ICH Q8²⁰ identifica el uso de PAT para asegurar que el proceso permanezca dentro de un Espacio de Diseño establecido. El concepto se origina en el deseo de los reguladores de cambiar el control de la calidad del producto hacia un enfoque basado en la ciencia que intenta explícitamente reducir el riesgo a los pacientes mediante el control de la fabricación con base en la comprensión del proceso. Desde el punto de vista de PAT, un proceso se considera bien entendido cuando²¹ : (1) Todas las fuentes críticas de variabilidad se identifican y explican; (2) La variabilidad se gestiona mediante el proceso; y (3) los atributos de calidad del producto se pueden predecir con precisión y confiabilidad.

5.7.1. Pasos PAT.

Con la combinación de la guía y la literatura de Read y colaboradores²¹, existe un proceso de tres pasos en el diseño y optimización de las formulaciones de medicamentos y los procesos de fabricación, a saber, diseño, análisis y control. En el paso de diseño, se realiza una experimentación para comprender qué atributos de calidad están relacionados con una determinada operación unitaria y qué parámetros de proceso y atributos de la materia prima tienen el mayor impacto en la calidad del producto final, esto es, los CQA que son necesarios para su consideración en el diseño de un esquema de control eficaz basado en PAT para el proceso.

En el paso de análisis, para identificar el atributo de calidad elegido y los parámetros del proceso y los atributos de la materia prima, un sistema de medición del proceso

permite el monitoreo en tiempo real (o casi real) de todos los CQA y CPP, utilizando métodos analíticos directos o indirectos.

Finalmente, las estrategias de control proporcionan ajustes para asegurar el control de todos los atributos críticos, y establecen la comprensión de las relaciones entre los CQA, CPP y QTPP para decidir qué acción tomar en caso de que el desempeño del proceso se desvíe de la ruta óptima o la calidad del producto.

5.7.2. PAT herramientas.

Con el fin de comprender el desarrollo, la fabricación y la garantía de calidad gestionados por riesgos, hay muchas herramientas disponibles en el marco PAT. Pueden categorizarse en cuatro clases de acuerdo con la guía PAT²² (Figura 3):



Diagrama 3 desarrollo del PAT

Según lo definido por el documento de orientación PAT de la FDA, ya sea que se retire la muestra o no, el análisis del proceso se puede dividir en tres categorías, a saber, at-line, on-line y in-line:

(1) *at-line* medición donde la muestra se extrae, se aísla y se analiza muy cerca de la corriente del proceso;

(2) *on-line* Medición en la que la muestra se desvía del proceso de fabricación y puede devolverse al flujo del proceso;

(3) *in-line* medición en la que la muestra no se retira del flujo del proceso y puede ser invasiva o no invasiva. Es obvio que PAT es definitivamente eficaz para ayudar a la implementación de QbD. Puede hacer un trabajo de monitoreo en tiempo real del proceso sin interrupción para obtener parámetros tecnológicos y parámetros materiales en línea. PAT mejora la comprensión de la tecnología (incluida la relación entre CQA y CPP), lo que conduce al logro de la mejora de la calidad y la simplificación del registro.

5.7.3. Aplicación de PAT.

En la mayoría de los casos, se utilizan comúnmente técnicas espectroscópicas, incluida la espectroscopia Raman, la espectroscopia UV-VIS y la resonancia magnética nuclear (RMN). Además, otros métodos de análisis PAT, como la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR), las mediciones de reflectancia de haz focalizado (FBRM), la medición de temperatura nanométrica (MTM), la espectroscopia de absorción de láser de diodo sintonizable (TDLAS), se aplican ampliamente en el campo de la fabricación farmacéutica y Desempeñan un papel importante en el monitoreo en tiempo real de los procesos,

Entre esas herramientas PAT, NIR ha atraído gran atención en la industria farmacéutica, es una técnica analítica rápida, no invasiva y no hay necesidad de una preparación extensa de muestras. NIR se ha descrito tanto en los Estados Unidos como en la farmacopea europea. Es el dispositivo más comúnmente utilizado en el proceso de fabricación, y se ha utilizado para la identificación y

caracterización de materias primas e intermedios, el análisis de la fabricación de formas de dosificación y la predicción de una o más variables en las corrientes de proceso o corrientes de productos finales (composición) y sobre la base de mediciones espectroscópicas at-line, on-line y in-line²³.

Debido a la complejidad del diseño de procesos y productos farmacéuticos, una comprensión eficiente y sistemática junto con un sistema de inferencia es esencial. Las herramientas de monitoreo en tiempo real han atraído cada vez más los intereses de los fabricantes farmacéuticos. Hasta ahora, la fabricación continua y la monitorización en tiempo real se utilizan principalmente en los procesos de fabricación de tabletas. Con la aplicación exitosa en tabletas recubiertas, las herramientas PAT en la fabricación de otras formas de dosificación pronto estarán en uso.

6. Conclusión.

El rápido crecimiento del interés en QbD y sus herramientas indica que los enfoques no son fenómenos de moda, sino respuestas a las demandas del proceso de fabricación moderno. QbD es un enfoque rentable y eficiente en el diseño y la fabricación, con DoE, evaluación de riesgos y PAT como sus herramientas para lograr una mejor comprensión de los materiales y procesos, que hacen que QbD esté disponible y sea factible para el campo farmacéutico. Con su amplia implementación en la fabricación farmacéutica, se pueden anticipar medicamentos con una calidad alta y reproducible. Además, QbD se ha convertido en un modelo de fabricación de amplia aplicación y va mucho más allá de las áreas farmacéuticas (o relacionadas).

Referencias

- ¹ Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharm Res* 2008;25(4):781–791.
- ² International Conference on Harmonization (ICH). Guidance for industry: Q9 quality risk management, ICH harmonised tripartite guideline, step 4. 2005.
- ³ US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), et al. PAT guidance for industry, A framework for innovative
- ⁴ Food and Drug Administration. Pharmaceutical current Good Manufacturing Practices (cGMPs) for the 21st century A risk-based approach. 2002.
- ⁵ International Conference on Harmonization (ICH). Guidance for industry: Q9 quality risk management, ICH harmonised tripartite guideline, step 4. 2005.
- ⁶ International Conference on Harmonization (ICH). Guidance for industry: Q10 quality systems approach to pharmaceutical CGMP regulations, ICH harmonised tripartite guideline, step 4. 2008.
- ⁷ International Conference on Harmonization (ICH). Guidance for industry: Q11 development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities), ICH harmonised tripartite guideline, step 4. 2012.
- ⁸ International Conference on Harmonization (ICH). Guidance for industry: Q8 (R2) pharmaceutical development, ICH harmonised tripartite guideline, step 4. 2009.
- ⁹ US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), et al. PAT guidance for industry, A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance. 2004
- ¹⁰ US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), et al. PAT guidance for industry, A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance. 2004
- ¹¹ Food and Drug Administration. Pharmaceutical cGMPs for the 21st century – A risk based approach: second progress report and implementation plan. 2003.
- ¹² Rathore AS. Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products. *Trends Biotechnol* 2009;27(9):546–553.
- ¹³ Rao G, Moreira A, Brorson K. Disposable bioprocessing: the future has arrived. *Biotechnol Bioeng* 2009;102(2):348–356.
- ¹⁴ Food and Drug Administration. Pharmaceutical current Good Manufacturing Practices (cGMPs) for the 21st century –A risk-based approach. 2002.
- ¹⁵ International Conference on Harmonization (ICH). Guidance for industry: Q8 (R2) pharmaceutical development, ICH harmonised tripartite guideline, step 4. 2009.
- ¹⁶ International Conference on Harmonization (ICH). Guidance for industry: Q9 quality risk management, ICH harmonised tripartite guideline, step 4. 2005.
- ¹⁷ Patwardhan K, Asgarzadeh F, Dassinger T, et al. A quality by design approach to understand formulation and process variability in pharmaceutical melt extrusion processes. *J Pharm Pharmacol* 2015;67(5):673–684
- ¹⁸ Patwardhan K, Asgarzadeh F, Dassinger T, et al. A quality by design approach to understand formulation and process variability in pharmaceutical melt extrusion processes. *J Pharm Pharmacol* 2015;67(5):673–684
- ¹⁹ Patwardhan K, Asgarzadeh F, Dassinger T, et al. A quality by design approach to understand formulation and process variability in pharmaceutical melt extrusion processes. *J Pharm Pharmacol* 2015;67(5):673–684
- ²¹ Rao G, Moreira A, Brorson K. Disposable bioprocessing: the future has arrived. *Biotechnol Bioeng* 2009;102(2):348–356.

²² US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), et al. PAT guidance for industry – A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance. 2004.

²³ Reich G. Near-infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57:1109–1143.