



**Universidad  
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA  
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE CALIDAD POR  
DISEÑO PARA PROCESOS DE MANUFACTURA DE  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS EN  
LABORATORIOS PERUANOS**

**Tesis para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico**

Presentado por:

**Br. Castro Torres Carlos Alberto**

Asesor:

**Q.F. José Fidel Jáuregui Maldonado**

Lima – Perú

2018

*Este trabajo está dedicado a mi familia y a mi esposa, agradezco todo su apoyo durante todo este tiempo*

Br. Castro Torres, Carlos Alberto

# ÍNDICE GENERAL

RESUMEN .....	8
ABSTRACT .....	10
I. INTRODUCCIÓN .....	11
1.1. Planteamiento de Problema .....	12
1.2. Objetivos .....	12
1.2.1 Objetivo General .....	12
1.2.2 Objetivos Específicos .....	12
1.3. Variables .....	13
1.3.1 Variable Independiente .....	13
1.3.2 Variable Dependiente .....	13
1.4. Hipótesis .....	13
II. MARCO TEÓRICO .....	14
2.1. Antecedentes .....	14
2.1.1 Nacional .....	14
2.1.2 Internacional .....	14
2.2. Validación de proceso .....	15
Definición .....	15
Consideraciones generales para la Validación de Procesos .....	16
International Council on Harmonisation (ICH) .....	17
Desarrollo Farmacéutico (ICH Q8-R2) .....	18
Gestión de Riesgos de Calidad (ICH Q9) .....	18
Sistema de Calidad Farmacéutico (ICH Q10) .....	18
2.3. Calidad por Diseño (QbD) .....	20
2.3.1 Definición .....	20
2.3.2 Perfil del producto objetivo (TPP) .....	21
2.3.3 Atributos de Calidad (QA) .....	21
2.3.4 Parámetros de proceso (CP) .....	21
2.3.5 Espacio de diseño (DS) .....	22
2.3.6 Verificación continua del proceso (CPV) .....	22
2.3.7 Gestión de riesgos de calidad .....	23
2.4. Diferencias entre el método convencional que comprueba la calidad mediante ensayos analíticos (QbT) y calidad por diseño (QbD) .....	27

III. METODOLOGÍA .....	30
3.1. Establecer el perfil de calidad del producto objetivo .....	30
3.2. Determinación de los atributos críticos de calidad.....	31
3.3. Identificación de los parámetros de proceso .....	32
3.4. Selección de parámetros críticos de proceso (CPP).....	32
3.5. Establecimiento del espacio de diseño.....	34
3.6. Implementación de la Verificación Continua de Proceso .....	38
3.7. Aplicación de la Gestión de Riesgos de Calidad .....	39
IV. RESULTADOS .....	44
V. DISCUSIÓN .....	50
VI. CONCLUSIONES .....	53
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	54

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Comparación de métodos .....	27
<b>Tabla 2.</b> Asociación de atributos de calidad con el perfil producto objetivo .....	30
<b>Tabla 3.</b> Matriz de criticidad .....	31
<b>Tabla 4.</b> Matriz para determinar la criticidad del impacto sobre los atributos de calidad, los componentes de la formulación y las etapas requeridas en la fabricación .....	31
<b>Tabla 5.</b> Clasificación de parámetros de proceso .....	33
<b>Tabla 6.</b> Análisis de riesgo para el proceso de diseño de la fabricación de una forma farmacéutica sólida .....	42
<b>Tabla 7.</b> Resultados del establecimiento perfil de calidad del producto objetivo .....	44
<b>Tabla 8.</b> Resultados de la determinación de los atributos críticos de calidad...	45
<b>Tabla 9.</b> Resultados de Identificación de los parámetros de proceso .....	46
<b>Tabla 10.</b> Resultados de la selección de los parámetros críticos de procesos.	47
<b>Tabla 11.</b> Resultados del establecimiento del espacio de diseño .....	47
<b>Tabla 12.</b> Resultados en implementación de la verificación continua de proceso .....	48
<b>Tabla 13.</b> Resultados en la aplicación de la gestión de riesgos de calidad .....	49

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Ciclo de Vida del Producto. ....	20
<b>Figura 2.</b> Comparación entre QbT y QbD. ....	29
<b>Figura 3.</b> Del espacio operacional al rango operacional siguiendo QbD. ....	35
<b>Figura 4.</b> Diseño de experimentos (DoE). ....	36

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Diagrama de pasos principales para llevar a cabo la implementación del sistema de calidad por diseño .....	56
<b>Anexo 2.</b> Gantt para la implementación de QbD para una forma farmacéutica sólida .....	57

## RESUMEN

La importancia de la calidad por diseño implica complementar actividades y herramientas con un enfoque científico que permita la manufactura adecuada con un alto grado de seguridad e inocuidad de los productos farmacéuticos. La contribución del sistema de calidad por diseño (QbD) para procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas nos permite la aplicación de una nueva forma de mejorar los procesos de manufactura, partiendo de nuevos conceptos especializados ligados al ciclo de vida del producto que están expuestas en artículos, revistas, reglamentos y guías internacionales como las de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el Consejo Internacional de Armonización (ICH). Estos nuevos conceptos especializados aportan a los laboratorios farmacéuticos peruanos un mayor conocimiento de los procesos para identificar los puntos críticos mediante análisis de riesgo y poder controlarlos desde la etapa del desarrollo del producto, durante la manufactura industrial y la verificación continua de los procesos, manteniendo una trazabilidad que al final permita un mayor control, siempre enfocados en la mejora continua, para asegurar la calidad durante el ciclo de vida del producto.

El presente trabajo tuvo como finalidad implementar la validación de proceso de manufactura en laboratorios peruanos, migrando del proceso tradicional de fabricación hacia el enfoque de sistema de calidad por diseño, que abarca desde el diseño del producto, diseño del proceso, transferencia del proceso, el desempeño del proceso antes y durante la fabricación industrial, hasta la verificación continua del proceso, además de identificar atributos de calidad y parámetros de proceso que puedan tener un impacto crítico en el producto, estos fueron identificados a través de análisis de riesgo para ser controlados estableciendo espacios de diseño y así asegurar el cumplimiento de los criterios de aceptación, los cuales permiten tener un producto farmacéutico más seguro para el paciente.



## **PALABRAS CLAVE**

Calidad por diseño (QbD), Parámetros críticos de proceso (CPP), Atributos críticos de calidad (CQA), Atributos críticos de material (CMA)

## **ABSTRACT**

The importance of quality by design implies complementing activities and tools with a scientific approach that allows adequate manufacturing with a high degree of safety and innocuousness of pharmaceutical products. The contribution of the quality by design (QbD) system for manufacturing processes of solid pharmaceutical forms allows us to apply a new way to improve manufacturing processes, based on new specialized concepts linked to the product life cycle that are exposed in international articles, journals, regulations and guides such as those of the United States Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) and the International Council for Harmonization (ICH). These new specialized concepts provide Peruvian pharmaceutical laboratories with a greater knowledge of the processes to identify critical points through risk analysis and be able to control them from the product development stage, during industrial manufacturing and the continuous verification of processes, maintaining a traceability that ultimately allows greater control, always focused on continuous improvement, to ensure quality during the life cycle of the product.

The purpose of this work was to implement process validation in Peruvian laboratories, migrating from the traditional manufacturing process to the approach of a quality system by design, which ranges from product design, process design, process transfer, performance of the process before and during industrial manufacturing, until the continuous verification of the process, in addition to identifying quality attributes and process parameters that may have a critical impact on the product, these were identified through risk analysis to be controlled by establishing spaces for design and thus ensure compliance with the acceptance criteria, which allow having a safer pharmaceutical product for the patient.

### **KEYWORDS**

Quality by Design (QbD), Critical Process Parameters (CPP), Critical Quality Attributes (CQA), Critical Material Attributes (CMA).

## I. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica peruana plantea implementar el sistema de calidad desde el diseño (QbD) por sus siglas en inglés *Quality by design*, en formas farmacéuticas sólidas, las cuales son las más fabricadas en laboratorios peruanos; esto demuestra gran conocimiento de los procesos a lo largo del tiempo por profesionales farmacéuticos calificados que vienen a ser una parte fundamental para el desarrollo del sistema de calidad por diseño. Asimismo, la capacidad operativa con experiencia en el desarrollo del proceso permite una mejor comprensión del mismo. Se debe tener como base principal la forma tradicional de fabricación e identificar los objetivos del producto, las necesidades requeridas para cumplir con los objetivos del producto, los puntos críticos de calidad y de procesos a controlar, establecer una buena gestión de diseño y la estrategia de control a seguir durante todo el ciclo de vida del producto<sup>1</sup>.

En la gestión farmacéutica actual existe en los últimos años muchas exigencias reglamentarias internacionales que permiten primero obtener medicamentos con altos estándares de calidad y segundo obtener un margen muy alto de ganancias con un menor costo productivo para tener accesibilidad con alto grado de seguridad para el beneficio de sus consumidores. Sin embargo, en los últimos 20 años, en la industria farmacéutica peruana existe un estancamiento de la innovación en las empresas, sin la oportunidad de desarrollar procedimientos con información actualizada en cuanto a normas para estar acorde con países de alta vigilancia sanitaria (Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos aprobado con Decreto Supremo N° 014-2011-SA y modificatorias) debido a la falta de información que oriente el cambio de pensamiento tradicional para un mejor control a bajo costo de los procesos asegurando la calidad.

Para describir y orientar las nuevas tendencias que refiere a este sistema que se basa en guías internacionales como las de la *International Council on Harmonization* (ICH), *Food and Drug Administration* (FDA) y *European Medicine Agency* (EMA) que permite migrar de manera progresiva de la forma

tradicional de manufactura de formas sólidas a una metodología sistematizada para obtener un medicamento de un alto estándar de calidad a bajo costo, aplicando herramientas que ayudarán a identificar atributos o parámetros, tener mayor control de procesos y realizar un mejor seguimiento continuo para asegurar la calidad del medicamento durante todas sus etapas de manufactura durante el ciclo de vida del producto<sup>1</sup>.

Esta nueva tendencia permite el conocimiento pleno del proceso relacionado con el objetivo del producto con los atributos de calidad y monitoreando los parámetros en procesos para el cumplimiento de los mismos, el cual, nos permite mantener los criterios de aceptación adecuados para el producto bajo un control de riesgo.

### **1.1. Planteamiento de Problema**

¿Es posible implementar el sistema de calidad por diseño para procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas en laboratorios peruanos?

### **1.2. Objetivos**

#### **1.2.1 Objetivo General**

Implementar el sistema de calidad por diseño para procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas en laboratorios peruanos.

#### **1.2.2 Objetivos Específicos**

- Establecer el perfil de calidad del producto objetivo.
- Determinar los atributos críticos de calidad.
- Identificar atributos críticos del material.
- Identificar los parámetros críticos de proceso.
- Establecer espacios de diseño.
- Consolidar la calidad desde el diseño y mejora continua.
- Gestionar riesgos de calidad.

### **1.3. Variables**

#### **1.3.1 Variable Independiente**

Sistema de calidad por diseño.

#### **1.3.2 Variable Dependiente**

Procesos de Manufactura de Formas Farmacéuticas Sólidas.

### **1.4. Hipótesis**

Los laboratorios peruanos que tienen procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas implementan el sistema de calidad por diseño en su sistema de gestión para la mejora continua de sus procesos.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

Con respecto a la nueva tendencia de validación de procesos solo existe un antecedente nacional.

#### 2.1.1 Nacional

Soto E (2015). Aplicación de la guía de PMBOK® en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos en un área de investigación y desarrollo, Objetivo: diseñar y ejecutar el proyecto denominado “Desarrollo de un jarabe de hierro polimaltosado” utilizando las herramientas de la guía de los fundamentos para la Dirección de Proyectos (Guía del PMBOK® Cuarta Edición). Metodología: es un estudio comparativo entre la antigua metodología y la utilización de la guía del PMBOK, donde se obtiene una mejora en la gestión con la aplicación de la metodología: Utilización de la guía PMBOK®, Resultados y conclusiones: la finalidad es el uso de los conceptos, metodologías, herramientas y lineamientos de la guía Project Management Body of Knowledge (PMBOK) Optimizó la planificación, ejecución y control de las actividades y recursos del proyecto de desarrollo de una forma farmacéutica líquida<sup>1</sup>.

#### 2.1.2 Internacional

García O, Vallejo B, Mora C, (2014). La Calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica, Colombia. Objetivo: contribuir al entendimiento de los conceptos asociados a QbD en el sector farmacéutico industrial colombiano, Metodología: estudio de literatura especializada explicación de la importancia de la calidad por diseño en el desarrollo de productos y se proponen algunos aspectos metodológicos para su puesta en práctica. Conclusión: La evidencia reportada sugiere que esta nueva visión de la calidad es una estrategia que genera confianza en clientes, industria y organismos reguladores, respecto a la calidad de los productos farmacéuticos<sup>2</sup>.

Rocha H, Cuadro J, Mora C, (2013)<sup>3</sup>. Aplicación de la Calidad basada en el Diseño (QbD) en la reformulación de las tabletas masticables. Objetivo: Ilustrar la aplicación del enfoque de QbD, en el rediseño de una formulación y como consecuencia de su proceso de elaboración, con el fin de proveer a los lectores una aproximación para el trabajo en la práctica de algunos de los nuevos conceptos que se han integrado durante los últimos años a las prácticas de aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica. Metodología: Implementación de los principios de calidad basada en la calidad por QbD en la fabricación de tabletas masticables. Resultados y conclusiones: con los resultados obtenidos de la revisión del producto, se diseñaron e implementaron las estrategias de mitigación, logrando una formulación acorde con las expectativas desde el punto de vista organoléptico y la reducción en un 25% de los tiempos de producción<sup>3</sup>.

## **2.2. Validación de proceso**

### **Definición**

Se define como la recopilación y evaluación de datos, desde la etapa de diseño del proceso a través de la producción comercial, que establece evidencia científica de que un proceso es capaz de proporcionar de forma coherente productos de calidad. Implica una serie de actividades que tiene lugar durante el ciclo de vida del producto y del proceso<sup>4</sup>.

Las actividades de validación de proceso se describen en tres etapas:

Etapa 1 – Diseño de procesos: El proceso de fabricación comercial se define en esta etapa basada en el conocimiento obtenido a través de actividades de escalado y desarrollo.

Etapa 2 – Proceso de calificación: Durante esta etapa, el diseño del proceso se evalúa para determinar si el proceso es capaz de ser reproducible durante la fabricación comercial.

Etapa 3 – Proceso de verificación continua: Asegurar en todo momento se adquiere durante la producción rutinaria que el proceso permanece en un estado de control<sup>4</sup>.

Un programa de validación exitosa depende de la información y el conocimiento del desarrollo de productos y procesos. Este conocimiento y la comprensión es la base para establecer un enfoque para el control de proceso de fabricación que resulta en productos con los atributos de calidad deseados<sup>4</sup>.

Los fabricantes deben considerar los siguientes aspectos:

1. Entender las fuentes de variación
2. Detectar la presencia y el grado de variación
3. Comprender el impacto de la variación en el proceso y en última instancia en los atributos de calidad
4. Controlar la variación de una manera acorde con el riesgo que representa para el proceso y el producto<sup>4</sup>

Después de establecer y confirmar el proceso, los fabricantes deben mantener el proceso en un estado de control sobre la vida del proceso, así como los materiales, el equipo, personal y procedimientos entorno a la producción<sup>4</sup>.

Los fabricantes deben utilizar programas en curso para recopilar y analizar datos de productos y procesos para evaluar el estado de control del proceso. Estos programas pueden identificar problemas y oportunidades de mejora en los procesos que pueden ser evaluadas e implementadas<sup>4</sup>.

Los fabricantes de productos heredados pueden aprovechar los conocimientos adquiridos en el desarrollo de procesos del trabajo original y cualificación, así como experiencia en la fabricación de mejorar continuamente sus procesos<sup>4</sup>.

### **Consideraciones generales para la Validación de Procesos**

En todas las etapas del ciclo de vida del producto debe existir una buena gestión de proyectos y una buena captura de información que permita el conocimiento científico que hará que el programa de validación sea más eficaz y eficiente<sup>4</sup>.



1. Recomienda un enfoque integrado para procesar la validación que incluye la experiencia de una variedad de disciplinas (por ejemplo, la ingeniería de procesos industriales química analítica, microbiología, estadística, fabricación y control de calidad)<sup>4</sup>.
2. Realizar diversos estudios pueden iniciar para descubrir, observar, correlacionar, y confirmar la información sobre el producto y el proceso. Todos los estudios deben ser planificados y realizados de acuerdo a principios científicos, debidamente documentados y aprobados de conformidad con el procedimiento establecido de acuerdo al ciclo de vida del producto.
3. Introducir términos de atributo(s) (por ejemplo, la calidad del producto de un componente) y parámetro(s) (por ejemplo, procesos operaciones y equipos) se clasifican con respecto a su criticidad. Con un enfoque ciclo de vida del producto para procesar la validación se emplea la toma de decisiones basada en el riesgo a lo largo del ciclo de vida. Todos los atributos y parámetros deben de ser evaluados en términos de sus funciones en el proceso y el impacto en el producto. El grado de control sobre los atributos y parámetros debe ser proporcional a su riesgo para la salida del proceso y del producto<sup>4</sup>.
4. Muchos de los productos requieren de complicados procesos de fabricación. La homogeneidad dentro de un lote y la consistencia entre lotes son objetivos de las actividades de validación de procesos. La validación ofrece garantía de que un proceso está razonablemente protegido contra fuentes de variabilidad que podría afectar la producción<sup>4</sup>.

### **International Council on Harmonisation (ICH)**

Son guías de alto nivel, basadas en la ciencia y en estudios de riesgos, los cuales incentiva los enfoques sistemáticos. Estas guías son aplicables a todo el ciclo de vida del producto.

En el desarrollo de productos nuevos las guías que mejoran la calidad de productos farmacéuticos son las guías de la ICH Q8, Q9 y Q10 que a continuación se describe <sup>12</sup>.

### **Desarrollo Farmacéutico (ICH Q8-R2)**

Esta guía ICH Q8 está enfocada principalmente diseñar un producto de calidad y su proceso de fabricación para entregar constantemente el rendimiento previsto del producto. La principal fuente de información y de conocimiento del producto y del proceso es a partir de estudios de desarrollo farmacéutico y experiencia en la fabricación que proporcionan la comprensión científica para apoyar la creación del espacio de diseño, especificaciones y controles en fabricación. Debe tener como base el enfoque de evaluación de riesgos de calidad para determinar el grado de variabilidad en el proceso puede afectar la calidad del producto<sup>5</sup>.

### **Gestión de Riesgos de Calidad (ICH Q9)**

La gestión de riesgos de calidad es un proceso sistemático diseñado para coordinar, facilitar y mejorar la toma de decisiones basadas en ciencia con respecto a la identificación de riesgos. Los pasos para iniciar y planificar un proceso de gestión de riesgos pueden incluir<sup>6</sup>:

1. Definir preguntas sobre riesgo del problema y/o incluidas las hipótesis pertinentes que permitan identificar el potencial riesgo<sup>6</sup>.
2. Reunir la información de fondo y/o datos sobre el peligro potencial, daño o impacto en la salud humana correspondiente a la evaluación de riesgo<sup>6</sup>.
3. Identificar un líder y los recursos necesarios<sup>6</sup>.
4. Especificar una línea de tiempo, resultados y el nivel apropiado de decisiones para el proceso de gestión del riesgo de decisión<sup>6</sup>.

### **Sistema de Calidad Farmacéutico (ICH Q10)**

El sistema de calidad farmacéutico respalda el desarrollo y la fabricación de sustancias farmacológicas o ingrediente farmacéutico activo (es decir API, por sus siglas en inglés) y productos farmacéuticos durante el ciclo de vida del producto, reconociendo las diferencias y diferentes objetivos de cada etapa. Durante el ciclo de vida del producto incluye las siguientes actividades técnicas para productos nuevos y existentes<sup>13</sup>.

1. Desarrollo farmacéutico:

- Desarrollo de drogas<sup>13</sup>;
- Desarrollo de formulación (incluido el sistema de contenedor /cierre)<sup>13</sup>;
- Fabricación de productos en investigación<sup>13</sup>;
- Desarrollo del sistema de entrega (cuando sea relevante)<sup>13</sup>;
- Desarrollo y ampliación del proceso de fabricación<sup>13</sup>;
- Desarrollo de métodos analíticos<sup>13</sup>.

2. Transferencia tecnológica<sup>13</sup>:

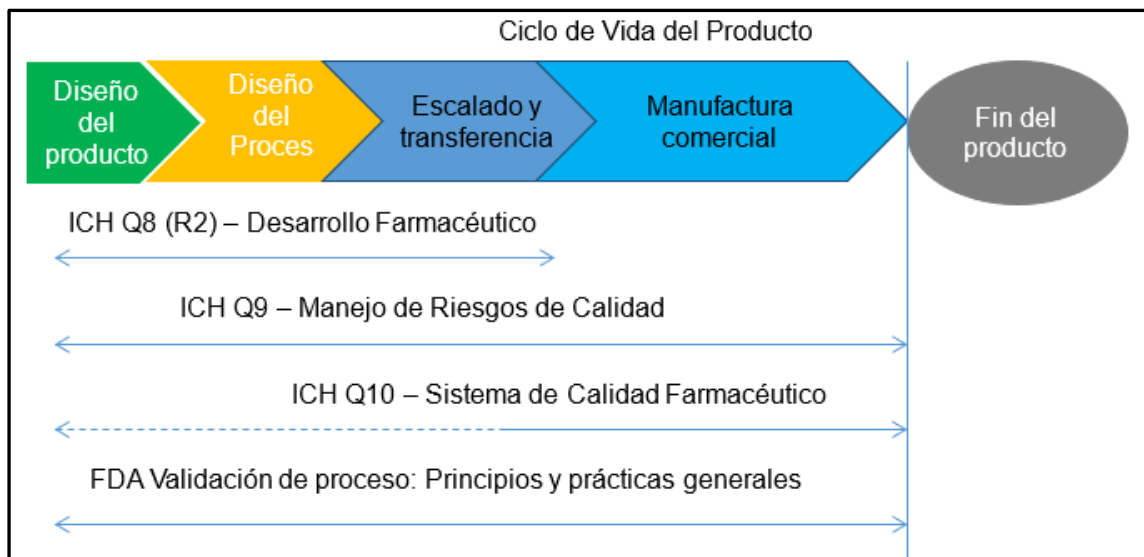
- Nuevas transferencias de productos durante el desarrollo a través de la fabricación<sup>13</sup>;
- Transferencias dentro o entre sitios de fabricación y prueba para productos comercializados<sup>13</sup>.

3. Fabricación comercial<sup>13</sup>:

- Adquisición y control de materiales<sup>13</sup>;
- Suministro de instalaciones, servicios públicos y equipos<sup>13</sup>;
- Producción (incluido el envasado y etiquetado)<sup>13</sup>;
- Control de calidad y aseguramiento<sup>13</sup>;
- Lanzamiento<sup>13</sup>;
- Almacenamiento<sup>13</sup>;
- Distribución (excluyendo actividades mayoristas)<sup>13</sup>.

4. Suspensión del producto<sup>13</sup>:

- Retención de documentación<sup>13</sup>;
- Retención de muestra<sup>13</sup>;
- Evaluación e informes continuos del producto<sup>13</sup>.



**Figura 1.** Ciclo de Vida del Producto.

*Fuente:* Conde C. 2<sup>do</sup> Congreso Internacional Industria Farmacéutica. Latfar International Consulting. Lima, 2015.

## 2.3. Calidad por Diseño (QbD)

### 2.3.1 Definición

Enfoque sistemático del desarrollo que empieza con objetivos predefinidos y hace especial hincapié en la comprensión del producto y del proceso, basado en criterios científicos y en la gestión de los riesgos para la calidad, buscando fundamentalmente el diseño de productos y procesos robustos; es decir insensibles tanto a factores externos difíciles de controlar como a la variación transmitida por los factores asociados a la formulación o a las condiciones de procesamiento<sup>1,3</sup>.

La implementación del sistema calidad por diseño (QbD) requiere pautas que reflejen un orden, que permitan identificar las etapas para la ejecución del sistema, a continuación, se mencionan la secuencia de aplicación:

- Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP)
- Atributos críticos de calidad (CQA)
- Atributos críticos de material (CMA)
- Parámetros críticos de procesos (CPP)
- Espacio de diseño (DS)
- Verificación continua del proceso (CPV)

Las etapas mencionadas deben ser aplicadas secuencialmente debido a que están interrelacionadas y son críticas para poder tener un mayor conocimiento del producto y sus variables. A continuación, se expondrán conceptos específicos y sus herramientas que permitirán el desarrollo adecuado del sistema.

### **2.3.2 Perfil del producto objetivo (TPP)**

Involucra todos los objetivos de seguridad y eficacia que se deben lograr con las actividades de desarrollo a fin de obtener productos orientados hacia los pacientes <sup>1</sup>.

#### **2.3.2.1 Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP)**

Se refiere a los atributos cuantitativos para lograr la eficacia y seguridad deseadas para el medicamento<sup>2</sup>.

### **2.3.3 Atributos de Calidad (QA)**

Interpretación técnica de objetivos a satisfacer relacionados con el diseño del producto y del proceso<sup>1</sup>.

#### **2.3.3.1 Atributos críticos de Calidad (CQA)**

Son propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que deben estar dentro de un límite, rango o distribución apropiada para garantizar la calidad del producto deseado<sup>5</sup>.

#### **2.3.3.2 Atributos críticos del material (CMA)**

Son propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas de un material de entrada, que son identificados con una evaluación de riesgo, de manera que, sobre una base científica, se establezca el impacto de las propiedades de los componentes de la formulación en el cumplimiento de los CQA<sup>8</sup>.

### **2.3.4 Parámetros de proceso (CP)**

Es una referencia a los parámetros de entrada de funcionamiento (velocidad de mezcla, velocidad de flujo) y las variables de estado del proceso (temperatura, presión) de un proceso o unidad de operación<sup>9</sup>.

#### **2.3.4.1 Parámetros críticos de proceso (CCP)**

Un parámetro de del proceso cuya variabilidad tiene un impacto en un atributo crítico de calidad y por lo tanto debe ser supervisado o controlado para asegurar la calidad del producto deseado<sup>5</sup>.

#### **2.3.5 Espacio de diseño (DS)**

Es la 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 (como por ejemplo los atributos de los materiales o las condiciones de operación) garantizando el cumplimiento de las especificaciones establecidas para las variables de salida (por ejemplo, una característica de calidad del producto)<sup>2</sup>.

##### **2.3.5.1 Diseño estadístico de experimentos (DoE)**

Evaluación de los efectos de diferentes parámetros del proceso y de los atributos del material sobre los atributos críticos de calidad del producto<sup>2</sup>.

##### **2.3.5.2 Estrategia de Control (CS)**

Controles basados en el conocimiento del producto y del proceso, que aseguran el funcionamiento del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con los API, excipientes y materiales del proceso, condiciones operativas de la instalación y el equipo, controles en proceso, especificaciones de producto terminado y sus métodos analíticos, así como la frecuencia de monitorización y control<sup>5</sup>.

#### **2.3.6 Verificación continua del proceso (CPV)**

Es la seguridad continua de que el proceso permanece en un estado de control (el estado validado) durante la fabricación comercial<sup>4</sup>.

### **2.3.7 Gestión de riesgos de calidad**

Es un proceso sistemático para la evaluación, el control, la comunicación y la revisión de los riesgos para la calidad del medicamento a través del ciclo de vida del producto<sup>6</sup>.

#### **2.3.7.1 Riesgo**

Se define como la combinación de la probabilidad de ocurrencia de un daño y la gravedad de ese daño.

#### **2.3.7.2 Principios de gestión de la calidad del riesgo**

Dos principios fundamentales de la gestión de riesgos de calidad son:

1. La evaluación de riesgo para la calidad debe basarse en el conocimiento científico y en última instancia enlazar a la protección al paciente<sup>6</sup>.
2. El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos de calidad debe estar en proporción con el nivel del riesgo<sup>6</sup>.

#### **2.3.7.3 Responsabilidades**

Las actividades de gestión de riesgo por lo general, pero no siempre, son realizadas por equipos interdisciplinarios. Cuando se forman estos equipos deben incluir expertos de las áreas apropiadas (por ejemplo: unidad de calidad, desarrollo de negocios, ingeniería, asuntos regulatorios, operaciones productivas, etc.)<sup>6</sup>.

Los que toman decisiones deben:

- Asumir la responsabilidad de la coordinación de la gestión de riesgos de la calidad a través de varias funciones y departamentos de su organización<sup>6</sup>.
- Asegurar que un proceso de gestión de riesgos de calidad se define, implementa y revisado y que los recursos adecuados estén disponibles<sup>6</sup>.

#### **2.3.7.4 Aplicación de un proceso de gestión de riesgos de calidad**

Los posibles pasos para iniciar y planificar un proceso de gestión de riesgos para la calidad podrían incluir lo siguiente:

- Definir preguntas sobre riesgo del problema y/o, incluidas las hipótesis pertinentes que permitan identificar el potencial riesgo<sup>6</sup>.
- Reunir la información de fondo y/o datos sobre el peligro potencial, daño o impacto en la salud humana correspondiente a la evaluación de riesgos<sup>6</sup>.
- Identificar un líder y los recursos necesarios<sup>6</sup>.
- Especificar una línea de tiempo, los resultados y el nivel apropiado de decisiones para el proceso de gestión del riesgo de decisión<sup>6</sup>.

#### **2.3.7.5 Evaluación de riesgos**

Consiste en la identificación de peligros y el análisis y la evaluación de los riesgos asociados con la exposición a dichos riesgos. La evaluación de riesgos de calidad comienza con una descripción del problema o riesgo pregunta bien definida<sup>6</sup>.

Como se ayuda para definir claramente el riesgo para la evaluación de riesgo, en tres preguntas fundamentales con a menudo útiles<sup>6</sup>:

1. ¿Qué podría salir mal?<sup>6</sup>
2. ¿Cuál es la probabilidad (ocurrencia) que vaya a salir mal?<sup>6</sup>
3. ¿Cuáles son las consecuencias (gravedad)?<sup>6</sup>

#### **2.3.7.6 Control de riesgo**

El control de riesgos incluye la toma de decisiones para reducir y/o aceptar riesgo. El propósito del control de riesgo a un nivel aceptable. La cantidad de esfuerzo utilizado para el control de riesgos debe ser proporcional a la importancia del riesgo. Los que toman las decisiones pueden utilizar diferentes procesos, incluyendo el análisis de costo-beneficio, para entender el nivel óptimo de control de riesgos<sup>6</sup>.

El control del riesgo podría centrarse en las siguientes preguntas:



1. ¿El riesgo está por encima de un nivel aceptable?<sup>6</sup>
2. ¿Qué puede hacerse para reducir o eliminar los riesgos?<sup>6</sup>
3. ¿Cuál es el equilibrio adecuado entre los beneficios, riesgos y recursos?<sup>6</sup>
4. ¿Se introducen nuevos riesgos como consecuencia de los riesgos identificados y estos están siendo controlados?<sup>6</sup>

#### **2.3.7.7 La reducción del riesgo**

Se centra en los procesos para mitigar y evitar los riesgos de calidad cuando se supera un nivel especificado (aceptable). Podría incluir medidas adoptadas para mitigar la severidad y la probabilidad del daño, también procesos que mejoran la capacidad de detección de los peligros y riesgos de calidad. La medida de reducción de riesgo puede introducir nuevos riesgos en el sistema o aumentar la importancia de otros riesgos existentes<sup>6</sup>.

#### **2.3.7.8 Aceptación del riesgo**

Es la decisión de aceptar el riesgo. La aceptación del riesgo puede ser la decisión para aceptar el riesgo residual puede ser una decisión pasiva en la que los riesgos residuales no se especifican. Para algunos tipos de daños no se pueden eliminar por completo el riesgo. Se puede acordar una estrategia de gestión de riesgos de calidad que permita llegar a un nivel especificado (aceptable). El nivel aceptable dependerá de muchos parámetros y debe ser decidido sobre una base caso por caso<sup>6</sup>.

#### **2.3.7.9 La comunicación de riesgos**

La comunicación de riesgos es el intercambio de información sobre los riesgos y gestión de riesgos entre los tomadores de decisiones y otros. Las partes pueden comunicarse en cualquier etapa del proceso de gestión de riesgos de calidad debe ser debidamente comunicada y documentada<sup>6</sup>.

#### **2.3.7.10 Revisión de riesgos**

La gestión de riesgo debe ser una parte activa del proceso de gestión de calidad, donde se debe revisar los eventos implementando los monitoreos correspondientes. Los resultados de

la gestión de riesgo deben revisarse para tener en cuenta los nuevos conocimientos y la experiencia. Se debe continuar con la gestión de riesgos de la calidad para utilizarlo para los eventos que podría afectar la decisión de gestión de riesgo original, si se planifican estos eventos (por ejemplo: resultados de la revisión anual del producto) o no planificados (por ejemplo: causa raíz de investigaciones de fallas). La frecuencia de cualquier comentario debe basarse en el nivel de riesgo, la opinión de riesgo podría incluir la reconsideración de las decisiones de aceptación de riesgo<sup>6</sup>.

#### **2.3.7.11 Metodología de gestión de riesgos**

La gestión de riesgos de calidad compatible con un enfoque científico y práctico para la toma de decisiones. Debe proporcionar documentariamente métodos transparentes y reproducibles para llevar a cabo los pasos del proceso de gestión de riesgos de calidad en base a los conocimientos actuales sobre la evaluación de la probabilidad, gravedad y a veces detectabilidad del riesgo.

Se puede gestionar los riesgos herramientas de gestión de riesgos reconocidas y/o procedimientos internos (por ejemplo, procedimientos operativos estándar). A continuación, se muestra una lista de algunas de estas herramientas de gestión de riesgo:

1. Los métodos básicos de gestión de riesgos de facilitación (diagramas de flujo, hojas de verificación, etc).
2. Análisis de Modo Fallos Efectos (FEMA)
3. Análisis de modo de fallo, efectos y criticidad (FMECA)
4. El análisis de fallos del árbol (TLC)
5. Análisis de peligros y puntos control de puntos críticos (HACCP)
6. Análisis de peligros operatividad (HAZOP)
7. Análisis de peligros preliminar (PHA)
8. La clasificación de riesgos y filtrado; apoyado por herramientas estadísticas.

## 2.4. Diferencias entre el método convencional que comprueba la calidad mediante ensayos analíticos (QbT) y calidad por diseño (QbD)

De acuerdo a lo señalado por Enrique JÓ, existe una diferencia fundamental entre el método convencional que comprueba la calidad mediante ensayos analíticos, QbT (Quality by Testing), y el diseño de la calidad mediante QbD<sup>3</sup>.

En QbT la calidad del producto se pretende garantizar por medio de ensayos analíticos en los materiales de partida, un proceso de fabricación invariable, controles en proceso y análisis del producto final. Los ensayos satisfactorios de las materias primas y el producto a granel determinan si estos materiales son aceptables para su uso en la fabricación del producto; sin embargo, la idoneidad y el alcance de los análisis puede no ser suficiente para controlar la calidad de los materiales<sup>3</sup>.

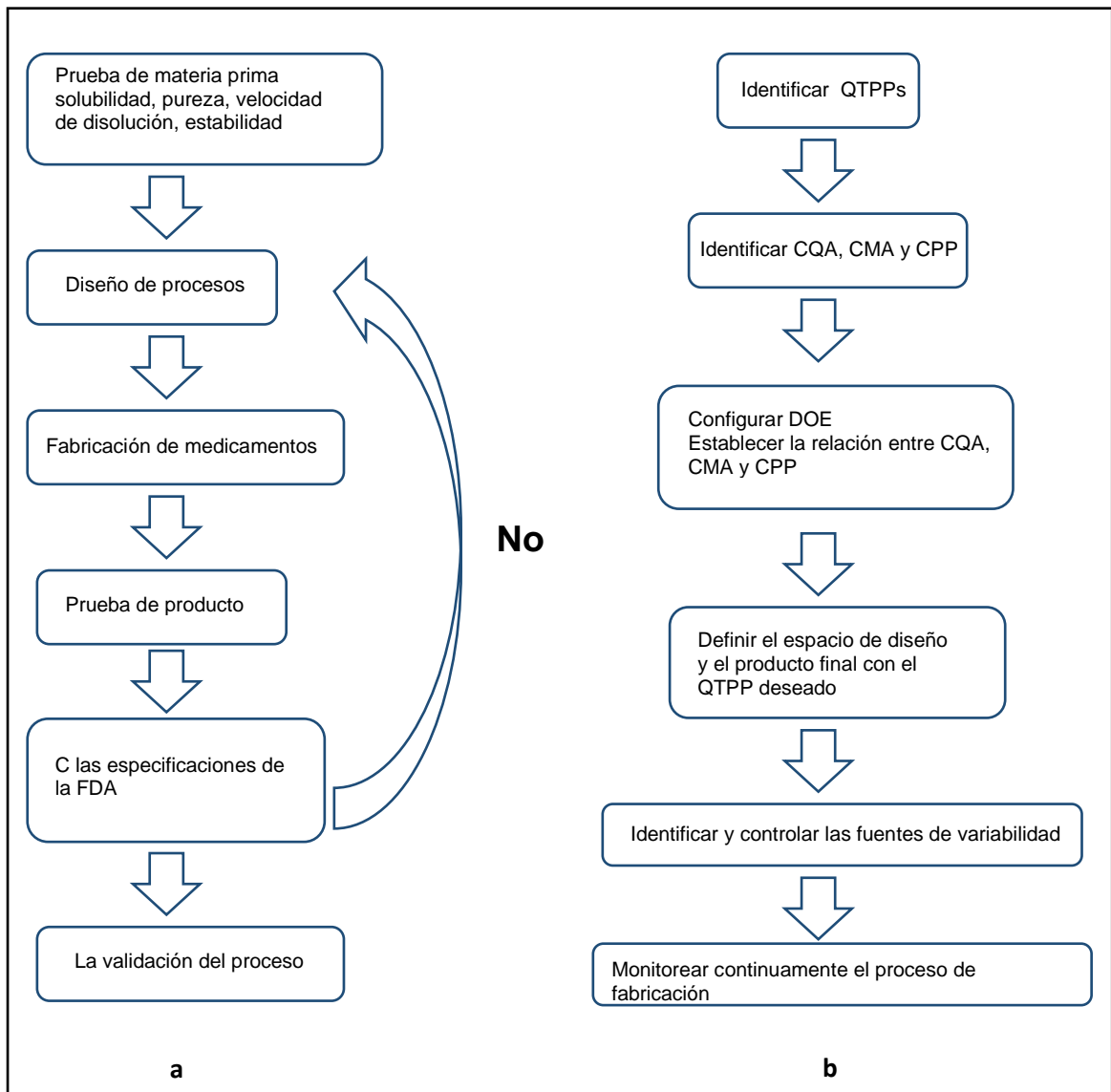
A continuación, en la tabla 1 y la figura 2, se observa una comparación gráfica entre ambas metodologías:

**Tabla 1.** Comparación de métodos

Elementos	Método QbT	Método QbD
El desarrollo del proceso del producto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una especificación basada en la historia de lote.</li> <li>• Proceso congelado – desinterés al cambio.</li> <li>• Centrarse en la reproducibilidad a menudo evitando o ignorando la variación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presentación rica en conocimiento - mostrando el conocimiento y proceso y del producto. Una especificación basada en la comprensión del producto y el requerimiento de su desempeño.</li> <li>• Proceso flexible dentro del espacio de diseño que permite la mejora continua.</li> <li>• Centrarse en la robustez-comprensión y variaciones que controlan.</li> </ul>

Gestión de riesgos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio de enfoque de cumplimiento requieren aprobación previa.</li> <li>• Estrategia de control manejada principalmente por pruebas de productos intermedios y finales.</li> <li>• Decisión de calidad divorciada de la ciencia y de la evaluación de riesgo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El control reglamentario para ajustado al nivel de comprensión del proceso.</li> <li>• Mejora continua permitida en el espacio de diseño.</li> <li>• Una decisión basada en la comprensión del proceso y en la gestión de riesgos.</li> </ul>
Validación	Fijo: validación en 3 lotes a escala real iniciales, se centran en la reproducibilidad.	Ajustable dentro de la verificación continua del espacio de diseño dentro de un espacio de diseño; centrarse en la estrategia de control y robustez.
Control de procesos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos durante el proceso de ir / no ir los análisis fuera de línea; respuesta lenta.</li> <li>• Calidad asegurada por medio de pruebas e inspección.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestión del control del proceso se centra en la variabilidad de los atributos críticos, la verificación continua de la calidad.</li> <li>• Calidad incorporada en el producto y proceso por su diseño, basado en la comprensión científica.</li> </ul>
Gestión del ciclo de vida	Como reacción a los problemas y OOS; cambios posteriores a la aprobación necesarios	La mejora continua dentro del espacio de diseño.

*Fuente: Quality by Design (QbD) Approach used in Development of Pharmaceuticals. Maharashtra, India, 2014<sup>10</sup>.*



**Figura 2.** Comparación entre QbT y QbD.

*Fuente: Application of quality by design in the current drug development. Revista Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. China 2016;7<sup>11</sup>.*

### III. METODOLOGÍA

Los laboratorios peruanos que tienen procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas deben implementar el sistema de calidad por diseño en su sistema de gestión considerando lo siguiente:

#### 3.1. Establecer el perfil de calidad del producto objetivo

Constituye un resumen que incluye características del producto como dosis, vía de administración, forma farmacéutica, sistema de liberación, sistema envase cierre, atributos de liberación apropiados para la forma farmacéutica, así como criterios de calidad del producto como estabilidad, calidad microbiológica; estas características son establecidas y contrastadas con el impacto que puede producir al el paciente por lo cual se establecen los atributos cuantitativos para lograr la seguridad y eficacia deseadas.

En la tabla 2 se muestra ejemplos de la asociación de los atributos de calidad con el perfil del producto objetivo.

**Tabla 2.** Asociación de atributos de calidad con el perfil producto objetivo

Atributos de calidad	Objetivos de calidad		Criticidad
	Perfil del producto objetivo	Objetivo de calidad cuantitativo	
Ejem.: Potencia	Ejem.: Activo	Ejem.: Identificación (positiva) Valoración ( $\pm 10\%$ ) Uniformidad de contenido (cumple)	Ejem.: Eficacia en la actividad farmacológica de los principios activos
Ejem.: Requerimientos técnicos según el tipo de forma farmacéutica	Ejem.: Dureza Friabilidad Desintegración	Ejem.: 10 – 14 kp < 1 % < 30 minutos	Ejem.: Permite el cumplimiento de especificaciones técnicas asociadas al tipo de forma farmacéutica

Leyenda: kp: Kilopondio

*Fuente: Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables. Cali, Colombia, 2013<sup>1</sup>.*

### 3.2. Determinación de los atributos críticos de calidad

Determinar los atributos críticos de calidad (CQA) a través de un análisis de riesgo para identificar las características que necesariamente deben ser controladas para la satisfacción de los requerimientos de los pacientes y de la empresa. Además, se identificará mediante una evaluación de riesgo los atributos críticos del material (CMA) que permite ver si el impacto de las propiedades de los componentes de la formulación en el cumplimiento de los CQA, a continuación, en la Tabla 3 y Tabla 4, se muestra un ejemplo de cómo elaborar una matriz para determinar el nivel de criticidad.<sup>1,2</sup>

**Tabla 3.** Matriz de criticidad

Atributos de calidad	Peso	Altura	Potencia	Uniformidad de contenido	Secuencia lógica de operaciones
Criticidad	3	3	9	9	3

*Fuente: Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables. Cali, Colombia, 2013<sup>1</sup>.*

**Tabla 4.** Matriz para determinar la criticidad del impacto sobre los atributos de calidad, los componentes de la formulación y las etapas requeridas en la fabricación

Impacto de los componentes de la formulación					
Atributos de calidad	Peso	Altura	Potencia	Uniformidad de contenido	Secuencia lógica de operaciones
Activo	1	1	9	9	3
Aglutinantes	1	1	1	1	NA

Impacto de los componentes de la formulación					
Atributos de calidad	Peso	Altura	Potencia	Uniformidad de contenido	Secuencia lógica de operaciones
Aglutinante /Incorpor. Activo	1	1	9	9	3
Granulación	3	3	9	9	1

*Fuente: Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables. Cali, Colombia, 2013<sup>1</sup>.*

### **3.3. Identificación de los parámetros de proceso**

Verificar y establecer el funcionamiento y operatividad durante el proceso, de los equipos como, velocidad, tiempo de mezcla, tiempo de amasado, entre otros y materiales operativos que se encuentran establecidos en las guías de manufactura o que todavía faltan establecer en el caso del desarrollo de un producto nuevo para controlar su variabilidad y no se vean afectados los atributos de calidad.

Cabe señalar que, no se debe confundir los parámetros de proceso con los atributos de calidad, ya que los parámetros de proceso están directamente relacionados con las operaciones de fabricación y los atributos de calidad corresponden a las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que deben estar dentro de un límite, rango o distribución apropiada para garantizar la calidad del producto.

### **3.4. Selección de parámetros críticos de proceso (CPP)**

La selección de los parámetros críticos de proceso se puede realizar a partir de un análisis de riesgo, el cuál ayudará a priorizar a los parámetros de proceso para luego proceder a la verificación experimental.

Un método práctico para seleccionar a los parámetros críticos de proceso es el que plantean Hardik P, Shraddha P, Bhavna P. en el que se propone una clasificación de estos, ya que no se pueden definir a todos como críticos<sup>9</sup>:

Categorías de parámetros:

1. No clasificado
2. Crítico
3. No crítico<sup>9</sup>

Por ejemplo, en el proceso de granulación, la velocidad del impulsor debe ser claramente identificada como parámetro de proceso no clasificado, debido a que, si la velocidad del impulsor fuera cero, la etapa del proceso no tendría éxito. Sin embargo, esto no significa que la velocidad del impulsor sea siempre un parámetro crítico. Si los estudios de desarrollo demostraron que la



granulación no se vio afectada por los cambios realistas en la velocidad del motor, el mismo no sería identificado como crítico<sup>9</sup>.

En la tabla 5 se muestra que los mismos autores, consideran que para clasificar los parámetros de proceso se debe considerar, primero definir el rango de interés, que sería llamado, el espacio potencial operacional (con sus siglas en ingles POS), el cual corresponde al valor de interés máximo y mínimo que el patrocinador (persona encargada del proyecto) le da a cada parámetro de proceso. El POS define el alcance de la aplicación del producto y el sistema de calidad del patrocinador, de modo que salir del POS debe necesitar una enmienda o un suplemento a la aplicación<sup>9</sup>.

Segundo definir los criterios de un parámetro crítico y no crítico; el parámetro no crítico que es cuando no existe una tendencia al fracaso y no hay evidencia de interacciones dentro del rango aceptable demostrado (PAR, por sus siglas en inglés), quiere decir que el rango de observaciones experimentales que conducen una calidad aceptable<sup>9</sup>. Un parámetro es crítico cuando hay una observación de falla o tendencia a la falla que se puede predecir dentro del POS. Si la interacción entre dos parámetros es significativamente suficiente para predecir una potencial falla en el POS, debe considerarse ambos parámetros como críticos. La mejor forma de identificar los parámetros críticos y no críticos es por investigaciones científicas que implica variaciones controladas de los parámetros<sup>9</sup>.

Tercero identificar los parámetros de proceso no clasificado (con sus siglas en ingles UPP) que es aquel que no está determinado o es desconocido, los cuales serán identificados al comienzo de un proceso en desarrollo, estos pueden clasificarse posteriormente como crítico o no críticos donde se tienen que incluir los resultados de los estudios en el desarrollo farmacéutico para investigar la criticidad cada UPP<sup>9</sup>.

**Tabla 5.** Clasificación de parámetros de proceso

Tipo de parámetro	Definición	Sensibilidad
No crítico de parámetros de proceso (No CPP)	No es crítica	Ninguna falla en destino de perfil del producto objetivo (QTTP) observado o previsto en el (no CPP) el espacio potencial operacional (POS)

		No hay interacciones con otros parámetros en el rango aceptable demostrado (PAR).
Parámetro de proceso no clasificado (UPP)	Criticidad desconocida	No establecido. El valor por defecto en ausencia de desarrollo farmacéutico.
Proceso de parámetros críticos (CPP)	Crítico (Control necesario para asegurar la calidad)	El fracaso en el perfil de la calidad del producto objetivo (QTTP) observado o previsto en el espacio potencial operacional o interacciones con otros parámetros en rango aceptable demostrado.

*Fuente: A Comprehensive Review on Quality by Design (QbD) in Pharmaceuticals. Gujarat, India, 2013<sup>9</sup>.*

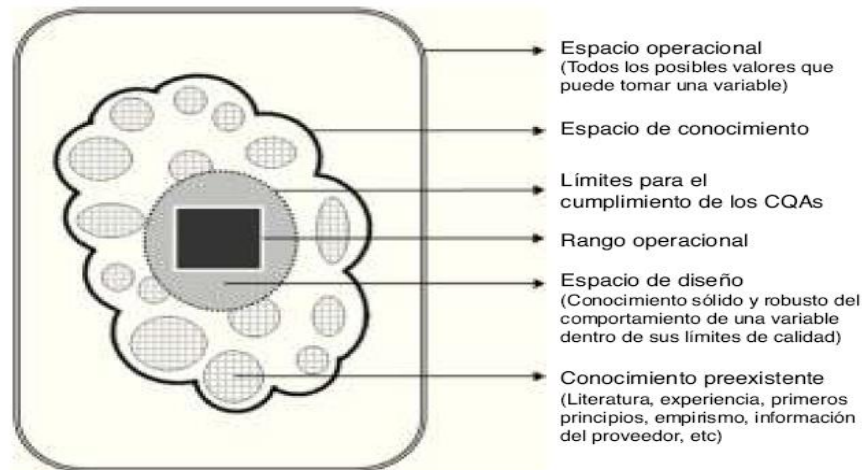
### **3.5. Establecimiento del espacio de diseño**

Para establecer el espacio de diseño, los laboratorios nacionales que cuentan con productos que vienen fabricando de forma rutinaria deben realizar el seguimiento de los tres lotes de validación de la forma tradicional con la finalidad de conocer los procesos de fabricación; seguidamente, verificar el registro de manufactura en lotes anteriores a la validación del producto y recopilar los datos de los atributos de calidad y parámetros de proceso que se establecieron de acuerdo a lo señalado en los numerales anteriores, esta evaluación también contempla la revisión de cambios y desviaciones para verificar si hubo algún inconveniente en los procesos; luego de ello, de acuerdo a un análisis de intervalo de tolerancia y del conocimiento del producto, se puede establecer un rango más estrecho para los atributos de calidad y parámetros de proceso y así optimizar la producción.

El intervalo de tolerancia se puede realizar de acuerdo a los criterios de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) Capítulo <1010> Datos Analíticos – Interpretación y Tratamiento, sección Intervalo de tolerancia.

Cabe señalar que, el conocimiento del producto implica principalmente a la información obtenida de los procesos y de la experiencia en la fabricación rutinaria.

La Figura 3, explica que el espacio de conocimiento es el que se obtiene durante la revisión de los lotes; los límites de CQA ya establecidos, se encuentran sobre el rango operacional, el cual, es el rango óptimo de trabajo y el espacio de diseño es el obtenido de la revisión y conocimiento preexistente del producto y de las posibles variables del proceso (cambios o desviaciones del proceso).



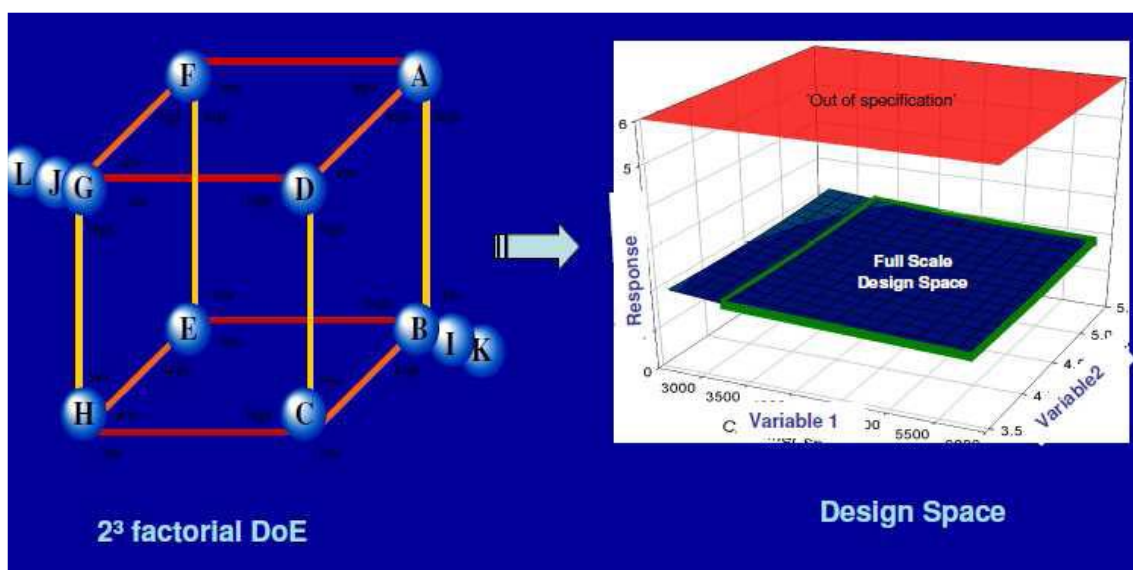
**Figura 3.** Del espacio operacional al rango operacional siguiendo QbD.

*Fuente: La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Bogotá D.C., Colombia, 2014<sup>2</sup>.*

En el caso de desarrollo de productos nuevos, el laboratorio debe evaluar la interacción entre las variables de entrada (atributos de material) y parámetros del proceso que proveen el aseguramiento de calidad<sup>5</sup>, esto se puede realizar mediante la aplicación del diseño estadístico de experimentos (DoE).

El diseño estadístico de experimentos (DoE) es la metodología que relaciona los factores que influyen en los resultados de un proceso, como los diferentes parámetros de procesos y de los atributos de material sobre los CQA del producto<sup>2</sup>. Esto nos permite a obtener la máxima información a partir de un mínimo de experimentos<sup>10</sup>.

Al aplicar DoE a un proceso farmacéutico se tiene que identificar las variables de entrada como atributos de las materias primas (Ejem: tamaño de partícula) y los parámetros de proceso (Ejem: Velocidad y Tiempo), mientras las variables de salida que son los atributos críticos de calidad como uniformidad de mezcla, dureza del comprimido, espesor y friabilidad<sup>10</sup>. Para identificar estas variables e interacciones previamente tiene que hacerse una revisión literaria técnica especializada y tener el conocimiento generado por el proceso<sup>2</sup>.



**Figura 4.** Diseño de experimentos (DoE).

*Fuente: Quality by Design (QBD) Approach used in Development of Pharmaceuticals. Maharashtra, India, 2014<sup>10</sup>.*

En la figura 4, se observa la aplicación del DoE con el uso de un diagrama de superficie, los cuales grafican la respuesta de un atributo de calidad en función a dos parámetros de proceso (variables).

De acuerdo con lo señalado por Hardik Patel<sup>9</sup>, la variabilidad en el proceso de manufactura puede ser causado por la variabilidad en ingrediente farmacéutico activo, materias primas y sus atributos, cuando se vinculan con un CQA. Es

necesario comprender que el impacto no es solo en los atributos químicos de material sino también en los físicos y su variabilidad. Por ejemplo, para una forma farmacéutica sólida oral, los factores de impacto, tales como, distribución de tamaño de partícula, densidad, fluidez, higroscopicidad, solubilidad, entre otros, deben ser evaluados. Basado, en lo indicado por el autor, el control de los materiales de entrada, el laboratorio puede manejarlos por especificaciones funcionales (no necesariamente en conjunción con las especificaciones compendiales)<sup>9</sup>

En general, la variabilidad que pueden generar las sustancias activas como las materias primas y sus atributos, también deben ser controladas, estos factores pueden ser, para el caso de las formas farmacéuticas sólidas, la distribución de tamaño de partículas, densidad, el flujo, la cohesión, higroscopicidad, entre otros. Establecer una relación de entre los atributos de los materiales de entrada y sus CQAs permite establecer el impacto que tienen los atributos de materiales más críticos en las CQAs de los productos<sup>9</sup>.

Una vez establecido el o los espacios de diseño, se deben establecer controles en proceso en tiempo real de acuerdo a lo mencionado por Hardik Patel, se genera la necesidad de realizar pruebas en tiempo real los cuales son inherentes al proceso porque permiten mantener un control de los parámetros críticos de proceso, atributos de materiales y componentes durante el proceso, así como los equipos y las instalaciones para lograr CQAs de los productos<sup>9</sup>. Estos controles incluyen un muestreo convencional que puede ser manual o automatizado, el cual debe contemplar la necesidad de medir y controlar el proceso en esa etapa, con la frecuencia, el tiempo del proceso y la naturaleza de los equipos de fabricación<sup>9</sup>.

Asimismo, para establecer una estrategia de control se requiere de un proceso estructurado, con la participación de un equipo multidisciplinario de expertos que debe estar constituido por personal de desarrollo farmacéutico, personal de producción, personal de control de calidad y personal de ingeniería que aseguran los controles de ingeniería de equipos de laboratorio y de procesos<sup>9</sup>.

Debe considerarse que, el planteamiento de la estrategia debe estar comprendido por el personal que lo va llevar a cabo. Este personal debe ser

capaz de entender los vínculos de la estrategia de control para garantizar los CQAs a los aspectos operativos<sup>9</sup>. A continuación mencionamos características del personal que pondrán en marcha la estrategia de control:

- I. Los químicos farmacéuticos que tienen entendimiento del proceso y que establecen controles para mantener el proceso dentro del espacio de diseño y buscar oportunidades para la simplificación de los controles.
- II. Los ingenieros saben cómo la calidad del equipo impactó en las condiciones de funcionamiento del producto.
- III. Profesionales de aseguramiento de la calidad que saben dónde están los riesgos más altos en el proceso<sup>9</sup>.

### **3.6. Implementación de la Verificación Continua de Proceso**

En esta etapa se debe verificar, que en el tiempo, los procesos se mantengan capaces y bajo control (estado validado), para lo cual, se debe realizar la recopilación de datos de los parámetros de proceso y de los atributos de calidad del producto, para el caso de los laboratorios nacionales que cuentan con productos que vienen fabricando de forma rutinaria, se debe tomar los datos después de los lotes de la validación tradicional y, para el caso de productos nuevos, después de los lotes de escalonamiento. Los datos son procesados y evaluados a través de gráficas de control y un análisis estadístico de capacidad de procesos con la cantidad necesaria de lotes que se requieran para realizar un estudio estadístico.

Una referencia para la aplicación del método de gráficas de control es el Manual sobre presentación de datos y análisis de gráficos de control de la Sociedad Americana para Pruebas y Materiales (ASTM por sus siglas en inglés). Asimismo, en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) Capítulo <1010> Datos Analíticos – Interpretación y Tratamiento, Apéndice 1: Gráficas de control, también se puede encontrar información de la materia.

Con referencia a la capacidad de procesos, la Norma práctica para los índices de capacidad de proceso y medición, ASTM E 2281-03, brinda la información necesaria para la evaluación respectiva.

### **3.7. Aplicación de la Gestión de Riesgos de Calidad**

La gestión del riesgo es una herramienta usada para identificar posibles fallas y controlar riesgos asociados a la calidad del producto que puedan afectar al paciente; es aplicable en todos los procesos del ciclo de vida de producto como el desarrollo, manufactura, liberación del producto, etc. Usualmente, la gestión de riesgo de calidad utiliza como herramienta el análisis de modo falla efectos (FMEA, por sus siglas en inglés) la cual, está contemplada en la guía de la ICH Q9, Gestión del Riesgo de Calidad.

Para productos nuevos se inicia utilizando la herramienta FMEA para la valoración del riesgo hallando el índice de criticidad: Severidad + Ocurrencia (S+O), a partir del desarrollo del producto, teniendo en cuenta los parámetros de procesos que se deben controlar y los atributos de material y de calidad que se deben cumplir. Finalizada la fabricación de cada uno de los pilotos (experimentales), se haya el índice residual del riesgo (RPN): Severidad + Ocurrencia + Detección (S+O+D), el cual, ayuda a seleccionar el piloto que será sometido al proceso de escalonamiento; posterior a dicho proceso, se realiza una evaluación concurrente hasta determinar el nuevo riesgo residual (RPN), el cual permitirá realizar el control del riesgo durante todo el ciclo de vida del producto.

Para productos de fabricación rutinaria se utiliza FMEA para la valoración del riesgo, hallando de forma teórica, el índice de criticidad (S+O) de los atributos de los materiales, atributos de calidad y parámetros de proceso en el protocolo antes de iniciar la validación de procesos de la forma tradicional, los cuales, serán evaluados durante el conocimiento del proceso de los lotes de validación; terminado el proceso de validación, se realizará la evaluación determinando el índice residual (RPN), el cual permitirá realizar el control del riesgo durante todo el ciclo de vida del producto.

Tanto para productos en desarrollo o productos de fabricación rutinaria se aplica la siguiente secuencia de aplicación de Gestión del Riesgo:

## Secuencia de aplicación de Gestión del Riesgo de Calidad

### A) Valoración del riesgo

#### 1. Identificación del riesgo:

- Para cada atributo de material.
- Para cada atributo de calidad.
- Para cada parámetro de procesos.

#### 2. Análisis del riesgo:

Evaluación para cada atributo y para cada parámetro se realiza el análisis del índice de criticidad que es la relación entre la severidad y probabilidad de ocurrencia (Criticidad de impacto).

#### 3. Evaluación del riesgo:

De acuerdo a un ponderado de criticidad se elige el ponderado que tenga mayor valor y se clasifica los posibles riesgos que tengan mayor impacto, que puede ser desde una criticidad media hasta una criticidad alta.

### B) Control del riesgo

#### 1. Reducción de riesgo

- Después de los 3 lotes o más en el caso se tenga una validación tradicional se evalúa este, incluyendo la detección aplicando FMEA.
- Para productos nuevos la evaluación es completa con FMEA debido a que se está conociendo los procesos desde el inicio del desarrollo del producto.
- 

#### 2. Aceptación del riesgo

Al igual el índice de criticidad se tiene el riesgo residual (RPN) de la evaluación S+O+D y se elige el riesgo con mayor puntaje después de realizar la evaluación con el equipo multidisciplinario o de forma individual



### C) Resultado del riesgo

Evaluación continua de eventos de acuerdo a la revisión anual del producto y la Verificación continua de los procesos.

En la tabla 6, se presenta un ejemplo de la aplicación de FMEA para la fabricación de una forma farmacéutica sólida.

**Tabla 6.** Análisis de riesgo para el proceso de diseño de la fabricación de una forma farmacéutica sólida

¿Qué puede salir mal?	Causas		Estrategias de control actuales		NPR (O'S'D)	¿Es aceptable el riesgo?	Acciones de mitigación	
	S	O		D				
Adicionar las materias primas sin tamización	9	Descuido del operario	1	Seguir los pasos establecidos en el instructivo	3	27	Sí	Refuerzos en la capacitación del operario
		Tamiz no disponible al momento requerido	1	Alistamiento previo de los utensilios requeridos para el proceso	1		9	Sí
Velocidad de mezclado superior o inferior	9	Descuido del operario	1	Seguir los pasos establecidos en el instructivo	3	27	No	Concientizar al operario sobre la importancia del cumplimiento de tiempo de mezclado
		Mal funcionamiento del equipo	1	Visual o por inspección al momento de ponerlo en funcionamiento	1		9	Sí

Fuente: *Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables. Cali, Colombia, 2013*<sup>1</sup>.

En el Anexo 1, se observa un diagrama presentando los pasos principales para llevar a cabo la implementación del sistema de calidad por diseño y en el Anexo 2, se presenta un Gantt para la implementación de QbD para una forma farmacéutica sólida, los cuales son aplicables a laboratorios peruanos que tienen procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas tanto en el desarrollo de productos nuevos como en la fabricación en forma rutinaria.

## IV. RESULTADOS

El proceso de implementación de calidad por diseño abarca la aplicación de la metodología explicada anteriormente, teniendo los siguientes resultados comparativos con la metodología actual (QbT), la que, hasta el momento, es aplicada por los laboratorios nacionales.

**Tabla 7.** Resultados del establecimiento perfil de calidad del producto objetivo

<b>Establecimiento perfil de calidad del producto objetivo</b>		
<b>Etapas</b>	<b>Metodología actual</b>	<b>Metodología de implementación de calidad por diseño</b>
Producto nuevo:	No se contempla en el protocolo de validación, la información está disponible solo para la inscripción del producto como ficha técnica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La información de las características y criterios de calidad del producto se contempla en el protocolo de validación.</li> <li>• Se considera esta información para definir la aceptación de la formulación adecuada.</li> <li>• Se relaciona con los atributos de calidad para el cumplimiento de los criterios de aceptación y definición de puntos críticos.</li> </ul>
Producto que se fabrica de forma rutinaria:		<ul style="list-style-type: none"> <li>• La información de las características y criterios de calidad del producto se contempla en el protocolo de validación.</li> <li>• Se relaciona con los atributos de calidad para el</li> </ul>

		cumplimiento de los criterios de aceptación y definición de puntos críticos.
--	--	--

**Tabla 8.** Resultados de la determinación de los atributos críticos de calidad

<b>Determinación de los atributos críticos de calidad</b>		
<b>Etapa</b>	<b>Metodología actual</b>	<b>Metodología de implementación de calidad por diseño</b>
Producto nuevo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se cuenta con información de la criticidad de los atributos de los materiales, la información solo demuestra la composición de los materiales utilizados en la formulación incluyendo los materiales de empaque.</li> <li>• No existe referencia de la investigación para determinar los atributos de calidad, solo contemplan información ya establecida sin registro de la evaluación de los ensayos experimentales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se identifica la criticidad del impacto de los materiales en relación al atributo de calidad.</li> <li>• Se determina los atributos calidad a través de ensayos experimentales identificando su criticidad de acuerdo a una evaluación de riesgo.</li> </ul>
Producto que se fabrica de forma rutinaria:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se define como atributo de calidad a las especificaciones de los procesos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se define como atributo de calidad a las pruebas que determinan las características físicas adecuadas de los procesos que impactan en el cumplimiento de los criterios</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se considera todos los atributos de calidad como de impacto crítico, sin realizar la evaluación de riesgo correspondiente</li> </ul>	<p>de aceptación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se identifica la criticidad de los atributos de calidad de acuerdo a una evaluación de riesgo.</li> </ul>
--	---	--

**Tabla 9.** Resultados de Identificación de los parámetros de proceso

<b>Identificación de los parámetros de proceso</b>		
<b>Etapa</b>	<b>Metodología actual</b>	<b>Metodología de implementación de calidad por diseño</b>
Producto nuevo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existe confusión entre los términos atributos de calidad y parámetros de proceso. Ejemplo, un atributo de calidad como la humedad de mezcla es denominado como un parámetro de proceso.</li> <li>• No están detalladas las operaciones para identificar correctamente los parámetros de proceso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se identifica y se detalla adecuadamente los parámetros y operaciones que se encuentran en las guías de fabricación y acondicionado, lo cual es beneficioso para verificar el estricto cumplimiento de las operaciones que se están realizando y optimizar los tiempos de producción.</li> </ul>
Producto que se fabrica de forma rutinaria:		

**Tabla 10.** Resultados de la selección de los parámetros críticos de procesos

<b>Selección de los parámetros críticos de proceso</b>		
<b>Etapa</b>	<b>Metodología actual</b>	<b>Metodología de implementación de calidad por diseño</b>
Producto nuevo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se cuenta con información de la criticidad (análisis de riesgo) de los parámetros de procesos, dado que, las operaciones descritas en las guías de fabricación y acondicionado, solo demuestran los pasos a seguir sin categorizar su impacto en el proceso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se identifica la criticidad de los parámetros de proceso de acuerdo a una evaluación de riesgo.</li> </ul>
Producto que se fabrica de forma rutinaria:		

**Tabla 11.** Resultados del establecimiento del espacio de diseño

<b>Establecimiento del espacio de diseño</b>		
<b>Etapa</b>	<b>Metodología actual</b>	<b>Metodología de implementación de calidad por diseño</b>
Producto nuevo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>No existe evaluación de variables de entrada y parámetros de procesos para aplicar herramientas estadísticas y así identificar el espacio de diseño.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se realiza diseño estadístico de experimentos (DoE) para la interacción de variables de entrada y parámetros de procesos para identificar el espacio de diseño.</li> </ul>
Producto que se fabrica de forma rutinaria:	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se cuenta con información recopilada y evaluada de datos de lotes anteriores a la</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se realiza el seguimiento a tres lotes de validación para conocimiento del producto.</li> <li>Se verifica y evalúa datos</li> </ul>

	<p>validación de proceso.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se aplica herramientas estadísticas para establecer un espacio de diseño.</li> </ul>	<p>de lotes anteriores a la validación de proceso.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se considera revisar cambios y desviaciones para verificar inconvenientes en proceso.</li> <li>• Se establece como herramienta estadística el análisis de intervalo de tolerancia.</li> </ul>
--	--	---

**Tabla 12.** Resultados en implementación de la verificación continua de proceso

<b>Implementación de la verificación continua de proceso</b>		
<b>Etapas</b>	<b>Metodología actual</b>	<b>Metodología de implementación de calidad por diseño</b>
Producto nuevo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se realiza una evaluación de datos de los parámetros de procesos y atributos de calidad después del escalonamiento. Solo se realiza la revisión anual del producto el cual está enfocado en la revisión del cumplimiento de los criterios de aceptación (especificaciones de proceso y de producto terminado) y sus tendencias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los datos de los parámetros de procesos y atributos de calidad se procesan y se evalúan a través de gráficas de control y un análisis estadístico de capacidad de procesos con la cantidad necesaria de lotes que se requieran para realizar un estudio estadístico y mantener el proceso bajo control.</li> </ul>



Producto que se fabrica de forma rutinaria:	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se realiza una evaluación de datos de los parámetros de procesos y atributos de calidad después de la validación tradicional. Solo se realiza la revisión anual del producto descrito para producto nuevo.</li> </ul>	
---	---	--

**Tabla 13.** Resultados en la aplicación de la gestión de riesgos de calidad

<b>Aplicación de la gestión de riesgos de calidad</b>		
<b>Etapas</b>	<b>Metodología actual</b>	<b>Metodología de implementación de calidad por diseño</b>
Producto nuevo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se utiliza la gestión de riesgo como una herramienta de calidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se aplica a todos los procesos del ciclo de vida de producto como el desarrollo, manufactura, liberación del producto, para poder controlar los riesgos que podría tener el paciente en relación con el producto, utilizando como herramienta principal, el análisis de modo falla efectos (FMEA, por sus siglas en inglés) el cual, está contemplado en la guía de la ICH Q9, Gestión del Riesgo de Calidad.</li> </ul>
Producto que se fabrica de forma rutinaria:		

## V. DISCUSIÓN

Los laboratorios farmacéuticos peruanos, fabricantes de formas farmacéuticas sólidas, requieren de herramientas que aseguren la calidad del producto a través de todo su ciclo de vida; por ello, la implementación de un sistema de calidad por diseño para procesos de manufactura, permite establecer metodologías que ayudan al desarrollo de productos nuevos y complementar las validaciones de procesos que se vienen realizando de forma tradicional.

En la actualidad, la calidad por diseño se está siendo aplicada en muchos países del mundo y es contemplada en guías como *Process Validation: General principles and practices* de los Estados Unidos de América, *Guidance for Industry European medicines agency* de la Unión Europea y *Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions*, y la *Q8(R2) Pharmaceutical Development*, *Q9 Quality Risk Management* y *ICH Q10 Pharmaceutical Quality System* del Consejo Internacional de Armonización.

En el presente estudio, se han desarrollado tablas comparativas entre la metodología actual y la metodología de implementación de calidad por diseño planteada para los laboratorios farmacéuticos peruanos que desarrollan productos y los que fabrican de forma rutinaria.

El perfil de producto objetivo, como se señaló anteriormente, es un resumen que incluye características del producto como dosis, vía de administración, forma farmacéutica, sistema de liberación, sistema envase cierre, atributos de liberación apropiados para la forma farmacéutica, así como criterios de calidad del producto como estabilidad, calidad microbiológica; estas características son establecidas y contrastadas con el impacto que puede producir al el paciente por lo cual se establecen los atributos cuantitativos para lograr la seguridad y eficacia deseadas. En la tabla 7 se observa que, con la aplicación de la metodología planteada, se obtiene información de las características y criterios de calidad del producto, los cuales pueden ser relacionados con los atributos de calidad para el cumplimiento de los criterios de aceptación y definir puntos críticos. Criterios similares se encuentran en el artículo de García O, *La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica*<sup>2</sup>,

quien considera que la definición del perfil de calidad del producto objetivo (Target Product Quality Profile), se refiere a los atributos cuantitativos para lograr la eficacia y seguridad deseadas para el medicamento: contenido de impurezas, ensayo de disolución, valoración, etc.

En la tabla 8 se advierte que los atributos críticos de calidad se determinan a partir de la evaluación de la criticidad del impacto de los materiales sobre los atributos de calidad y los ensayos experimentales que están relacionados con establecimiento del espacio de diseño, donde la criticidad es identificada a través de la evaluación de riesgo. Los atributos críticos de calidad determinan más que otros los requerimientos de los pacientes y de la empresa<sup>1</sup>.

En lo relacionado a la identificación de los parámetros de procesos se menciona en la tabla 9, que se debe que detallar de forma adecuada los parámetros y operaciones en las guías de fabricación y acondicionado, lo cual beneficiaría para verificar el estricto cumplimiento de los mismos, lo señalado es explicado por Hardik P<sup>9</sup>, que menciona que los parámetros de proceso se refiere a los parámetros operativos de entrada (velocidad de mezcla, caudal) y las variables de estado del proceso (temperatura, presión) u operación unitaria.

En la tabla 10 se advierte que, los parámetros críticos de calidad se identifican a partir de la criticidad, la cual se determina de acuerdo a una evaluación de riesgo, lo cual es similar a lo expuesto por Hardik P<sup>9</sup> que menciona que el Espacio de Diseño está vinculado a la criticidad a través de los resultados de la evaluación de riesgos, que determina los atributos críticos de calidad y parámetros críticos de proceso asociados.

En el caso concreto del establecimiento del espacio de diseño, en la tabla 11, se menciona que el diseño estadístico de experimentos es una herramienta para evaluar la interacción de las variables de entrada y los parámetros de procesos, lo señalado se encuentra contemplado en la guía ICH Q8 (R2)<sup>5</sup>, el cual, indica en el numeral 2.4, que para establecer el espacio de diseño en el desarrollo de productos farmacéuticos, la evaluación de riesgos y los experimentos de desarrollo de procesos pueden conducir a la comprensión del vínculo y efecto de los parámetros del proceso y los atributos del material en los CQA del producto, para lo cual cita ejemplos en su Apéndice 2, en el que se

gráfica de forma estadística, la interacción entre los parámetros de proceso con las variables de entrada y su efecto en los atributos críticos de calidad.

Con respecto a la implementación de la verificación continua de procesos, la guía de validación de proceso de la FDA<sup>4</sup> indica que el proceso debe permanecer en estado de control durante toda la fabricación comercial durante todo el ciclo de vida del producto, dicha información es concordante con lo señalado en la tabla 12, que menciona que los datos de los parámetros de procesos y atributos de calidad son evaluados a través de gráficas de control y análisis estadísticos de capacidad para mantener el proceso bajo control.

Finalmente, la tabla 13 gestión de riesgo de calidad señala que esta herramienta debe ser aplicada en todos los procesos del ciclo de vida del producto (desarrollo, manufactura y liberación del producto) para controlar los riesgos que puede tener el paciente en relación al producto, asimismo, menciona que de la administración de riesgo se realiza utilizando como principal herramienta el análisis de modo, falla y efecto (FMEA), lo señalado se encuentra de acuerdo a lo establecido en la guía de la ICH Q9<sup>6</sup> la cual menciona la aplicación de gestión de riesgos en todo el ciclo de vida del producto aplicando herramientas para establecer riesgos relacionados por el paciente, entre ellos, la herramienta de análisis, FMEA.

## VI. CONCLUSIONES

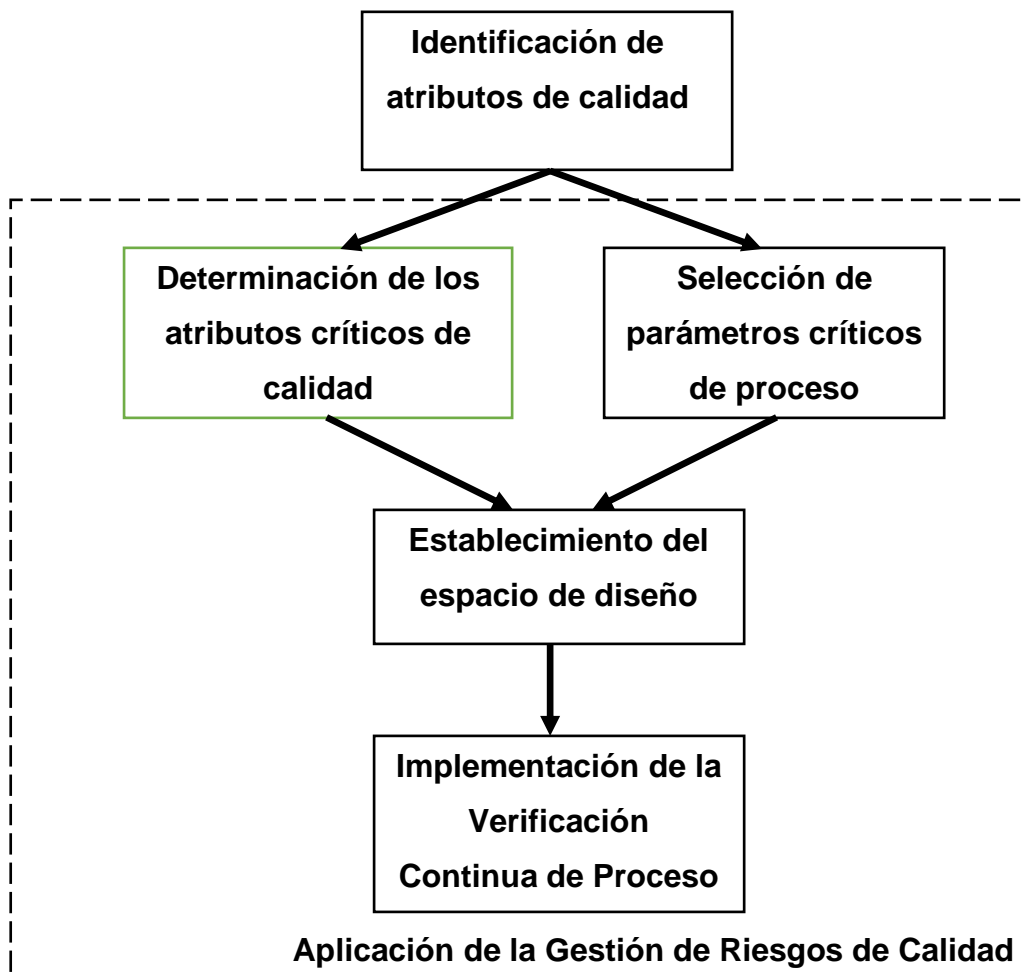
- El implementar el sistema de calidad por diseño para procesos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas que permite asegurar aún más los procesos de manufactura dejando el enfoque tradicional de control (validación tradicional).
- La identificación de los objetivos de calidad del perfil del producto direccionó el enfoque principal de la validación de procesos para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de las formas farmacéuticas sólidas.
- El identificar los atributos críticos de calidad del proceso permitió relacionar el objetivo del producto con el perfil del producto objetivo en proceso.
- El identificar los atributos críticos de materiales permitió controlar los insumos y materiales de empaque que puedan impactar con la calidad durante el ciclo de vida del producto.
- El identificar los parámetros críticos de proceso ayudó a mantener controlado los riesgos de manufactura que podrían impactar con los atributos de calidad.
- La ejecución del diseño experimental en el desarrollo del proceso permitió identificar rangos de trabajo que permitan asegurar el cumplimiento de los atributos de calidad.
- La identificación de espacios de diseño en el proceso originó un mayor control de los rangos de trabajo que aseguren la calidad del producto.
- El establecer criterios de aceptación adecuados permitió determinar que el proceso se realiza cumpliendo de atributos y parámetros de proceso.
- La implementación de la gestión de riesgos de calidad aseguró el control de las ocurrencias que podrían afectar la calidad y el fortalecimiento de la calidad desde el diseño y mejora continua del proceso conforman etapas que permitieron asegurar la calidad durante el ciclo de vida del producto.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rocha H., Cuadro J., Mora C. Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables. Revista Colombiana Científica Química farmacéutica. Oct 2013;3(42):190-214.
2. García O, Vallejo B, Mora C. La calidad desde el diseño: principios básicos y oportunidades para la industria farmacéutica. Artículo Elsevier estudios gerenciales. Dic 2014;9:68-78.
3. Jó E. La calidad por diseño en desarrollo y producción farmacéutica. Barcelona; 2016.
4. Food Drug Administration, Process Validation: General principles and practices. Guidance for Industry; 2011.
5. International conference on harmonization of technical requirement for registration of pharmaceutical for human use. ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development; 2009.
6. International conference on harmonization of technical requirement for registration of pharmaceutical for human use. ICH Q9 Quality Risk Management; 2005.
7. European medicines agency, Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions. 2016.
8. Shirui L. Application of Quality by design in the concurrent Drug development. Artículo Science Direct. 2016;5
9. Hardik P, Shraddha P, Bhavna P. A Comprehensive Review on Quality by Design (QbD) in Pharmaceuticals. Artículo International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. India 2013; 6:223-236.
10. Jyotsna J, Nitin G, Rakesh C, Quality by Design (QBD) Approach used in Development of Pharmaceuticals. Artículo International Journal of Pure & Applied Bioscience. India 2014;10:214-223.
11. Lan Z, Shiriu M. Application of quality by design in the current drug development. Revista Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. China 2016;7.

12. Soto E . Aplicación de la guía del PMBOK® en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos en un área de investigación y desarrollo. [Tesis de licenciatura]. Lima: Título Profesional de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015.
  
13. International conference on harmonization of technical requirement for registration of pharmaceutical for human use. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System; 2009.

**Anexo 1.** Diagrama de pasos principales para llevar a cabo la implementación del sistema de calidad por diseño





**Anexo 2.** Gantt para la implementación de QbD para una forma farmacéutica sólida

Mc de tar	EDT	Nombre de tarea	Duración	Comienzo	Fin	Responsable	1er trimestre			3er trimestre			1er tr
							ene	mar	may	jul	sep	nov	ene
★	1	<b>Establecer el perfil de calidad del producto objetivo.</b>	14 días	lun 13/01/20	jue 30/01/20	Investigación y Desarrollo, Control de Calidad, Aseguramiento de la Calidad (Validaciones)	■						
★	2	<b>Determinación de los Atributos Críticos de Calidad</b>	14 días	vie 31/01/20	mié 19/02/20	Investigación y Desarrollo, Control de Calidad, Aseguramiento de la Calidad (Validaciones)	■						
★	3	<b>Identificación de los parámetros de proceso.</b>	14 días	jue 20/02/20	mar 10/03/20	Investigación y Desarrollo, Control de Calidad, Aseguramiento de la Calidad (Validaciones) y Producción		■					
★	4	<b>Selección de parámetros críticos de proceso.</b>	60 días	mié 11/03/20	mar 2/06/20	Investigación y Desarrollo, Aseguramiento de la Calidad (Validaciones) y Producción			■				
★	5	<b>Establecimiento del espacio de diseño.</b>	90 días	mié 3/06/20	mar 6/10/20	Dirección Técnica, Control de Calidad, Aseguramiento de la Calidad, Producción				■			
★	6	<b>Implementación de la verificación continua del proceso.</b>	90 días	mié 7/10/20	mar 9/02/21	Dirección Técnica, Investigación y Desarrollo, Control de Calidad, Aseguramiento de la Calidad, Producción						■	
★	7	<b>Aplicación de la gestión de riesgos de calidad.</b>	277 días	lun 20/01/20	mar 9/02/21	Dirección Técnica, Investigación y Desarrollo, Control de Calidad, Aseguramiento de la Calidad (Validaciones), Producción y Mantenimiento	■						