



**Alicia Tébar**

Directora QbD Pharmaceutical Services S.L.  
[www.qualitybydesign.es](http://www.qualitybydesign.es)

## ÚLTIMAS TENDENCIAS EN LA APLICACIÓN DE QUALITY BY DESIGN: SMART QBD

*Quality by Design*, además de ser la metodología de referencia para el desarrollo farmacéutico, es un concepto que está cambiando la orientación de los sistemas de calidad farmacéutica. La calidad empieza por el diseño, pero se extiende a lo largo de toda la vida comercial del producto. Por tanto, un sistema QbD debe ser sostenible y en este sentido se está imponiendo la implantación de sistemas QbD "modulares". A continuación se describe la metodología modular que hemos desarrollado, en base a las lecciones aprendidas en proyectos reales de implantación QbD, y que hemos denominado SMART QbD TM. Se trata de aplicar las herramientas de manera eficiente, adaptarse a los recursos disponibles y tener en cuenta las restricciones impuestas por los objetivos de negocio y "time to market" durante el desarrollo y el mantenimiento del sistema de gestión de riesgos durante la vida comercial del producto.

La aplicación ya generalizada de las Guías ICH Q8 <sup>[1]</sup> y Q11 <sup>[2]</sup>, para el desarrollo de APIs y medicamentos, ha consolidado la metodología *Quality by Design* y la utilización de sus herramientas básicas: análisis de riesgos y diseño de experimentos.

El desarrollo QbD sistemático permite obtener los espacios de diseño, que a su

vez permiten "visualizar", como si de un mapa se tratara, cuáles son las condiciones óptimas de fabricación. Esto facilita enormemente las tareas de transferencia tecnológica, la fabricación comercial robusta y consistente, y minimizar los riesgos de calidad y por tanto los costes asociados.

A pesar de estas ventajas ampliamente conocidas, todavía existe la percepción,

en parte cierta, de que un desarrollo QbD exige mucho más tiempo y recursos que su equivalente "tradicional". Y no solamente durante el desarrollo, puesto que el esquema se debe mantener durante todo el ciclo de vida e incluso, debido a recientes requerimientos normativos, ser aplicado parcialmente a productos que no fueron desarrollados con QbD en su día.

TABLA 1. APROXIMACIONES AL DESARROLLO FARMACÉUTICO. ICH Q8 (R2)

Aspecto	Minimal Approach	Enhanced/ QbD Approach
<b>General</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empírico, basado en conocimiento previo: (experiencia, bibliografía) para definir las condiciones de prueba iniciales.</li> <li>• Cambia solo una variable cada vez (en cada prueba). Con esta metodología de trial/ error es muy difícil encontrar condiciones óptimas y/o robustas ante la ausencia de un mapa que contenga la dirección de optimización.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistemático: Establece relaciones causa-efecto entre los inputs al proceso y la calidad final del producto.</li> <li>• Multivariable: Cambia todas las variables en una secuencia de pruebas pre-diseñadas: DoE</li> <li>• Se obtienen Espacios de Diseño: conocimiento de la combinación de condiciones en donde se cumplen los requisitos de calidad del producto.</li> <li>• Se puede utilizar PAT (opcional)</li> </ul>
<b>Proceso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fijo</li> <li>• Validación basada en los tres lotes consecutivos a escala industrial.</li> <li>• Foco en reproducibilidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flexibilidad: Variable dentro del espacio de diseño.</li> <li>• Validación continuada en el ciclo de vida.</li> <li>• Foco en robustez y estrategia de control.</li> <li>• Uso de control estadístico de procesos.</li> </ul>
<b>Control de proceso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPCs decisiones "go-no go"</li> <li>• Análisis off-line</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorización (on going verification) de variables críticas para la mejora continua.</li> <li>• Posibilidad de utilizar PAT.</li> </ul>
<b>Especificaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definidas en base a datos disponibles previa presentación de registro.</li> <li>• Método de control principal: "quality by testing"</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definidas en base al QTPP (performance deseada del producto).</li> <li>• Son solo una parte de la estrategia de control.</li> </ul>
<b>Estrategia de Control</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quality by Testing": la calidad del producto se asegura mediante controles durante el proceso, muestreo y control final para liberación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quality by Design: el conocimiento del proceso posibilita una estrategia basada en gestión de riesgos. Los controles tienden a desplazarse del final (producto terminado) a fases más tempranas.</li> <li>• Posibilidad de liberación en tiempo real o disminución de controles finales.</li> </ul>
<b>Gestión de calidad y ciclo de vida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reactiva: solución de problemas y acciones correctivas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Foco en acciones preventivas y mejora continua.</li> </ul>

Tabla 1. Aproximaciones al desarrollo farmacéutico. ICH Q8 (R2).

También existen razones competitivas y de negocio en la aplicación de QbD, debido a las recomendaciones en este sentido de las agencias reguladoras y muy especialmente en el caso de la FDA americana, que ha impulsado esta iniciativa desde su origen.

Por estos motivos, existe una tendencia generalizada a una racionalización en la aplicación de QbD, que podemos denominar QbD Modular, y que no es otra cosa que adaptar la aplicación de la metodología QbD de manera eficiente a los diferentes productos en función del riesgo.

#### ¿Es necesario aplicar QbD?

La Guía ICH Q8 <sup>[1]</sup> en su Apéndice 1 incluye una Tabla para distinguir las dos aproximaciones al desarrollo farmacéutico: el tradicional o "minimal approach" y el QbD o "enhanced approach".

En la Tabla 1 se presenta una traducción "libre" que pone de manifiesto las diferencias significativas entre ambas, ventajas e inconvenientes.

El "minimal" se corresponde con lo que entendemos por un desarrollo empírico basado en la experiencia y en una serie de pruebas de ajuste de condiciones "trial error". El "enhanced" es un desarrollo QbD sistemático, que aplica todas las etapas de análisis de riesgos y diseño de experimentos (DoE) necesarios para definir una formulación y un proceso "robustos", es decir

**EL DESARROLLO QBD SISTEMÁTICO PERMITE OBTENER LOS ESPACIOS DE DISEÑO, QUE A SU VEZ PERMITEN "VISUALIZAR", COMO SI DE UN MAPA SE TRATARA, CUÁLES SON LAS CONDICIONES ÓPTIMAS DE FABRICACIÓN. ESTO FACILITA ENORMEMENTE LAS TAREAS DE TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA, LA FABRICACIÓN COMERCIAL ROBUSTA Y CONSISTENTE, Y MINIMIZAR LOS RIESGOS DE CALIDAD Y POR TANTO LOS COSTES ASOCIADOS**

que funcionen a escala industrial de manera consistente durante toda su vida comercial. En función del nivel de conocimiento adquirido, se pueden proponer estrategias de control avanzadas con PAT (tecnologías analíticas de proceso) y RTRT (liberación en tiempo real).

Además de este escenario general definido por las Guías ICH, la FDA dio un paso más en enero de 2013 al definir los contenidos "mínimos" QbD que exige para el registro de medicamentos genéricos en US que básicamente son:

- ♦ QTPP: Perfil de calidad del producto.
- ♦ CQAs: Atributos críticos de calidad identificados.
- ♦ Definición detallada del proceso y CPPs: parámetros críticos de proceso identificados.
- ♦ Estrategia de control, concepto amplio que no se limita solamente al control final y a la verificación del cumplimiento de las especificaciones.

También hay que destacar que la oficina de genéricos US FDA dispone de un sistema llamado "Question Based Review", que consiste en una batería de preguntas que deben poder ser contestadas con la información del "Quality Overall Summary". Este sistema facilita al evaluador encontrar la información que soporta el grado de conocimiento adquirido por el fabricante sobre su producto y el proceso de fabricación que propone.

Si no se ha realizado un desarrollo sistemático QbD hay preguntas que son difíciles de contestar.

Sin embargo, esto no quiere decir que haya obligación de presentar en el ANDA de manera formal los espacios de diseño, PAT etc., pero sí los estudios que justifican



Figura 1. Herramientas de SMART QbD.



Figura 2. Características de SMART QbD.

la elección de la formulación y del proceso, y el racional asociado.

Por otro lado hay otro motivo más normativo que regulatorio que está impulsando la aplicación generalizada de QbD y es la nueva estrategia de ciclo de vida en la validación de procesos. La Guía *Process Validation* de la FDA del 2011 [3] establece las tres fases del ciclo de vida en el que la Fase 1 de Diseño se corresponde con QbD. Este simple hecho hace que acceder al mercado americano implique una necesidad de aplicar QbD en el desarrollo y el modelo de ciclo de vida en la validación del proceso.

En Europa, la EMA publicó en 2014 la Guía *Process Validation* [4] en línea con la americana, pero aceptando todavía la aproximación tradicional. En Octubre de 2015 ha entrado en vigor el nuevo Anexo 15 de las EU GMP [5], en línea con la Guía EMA y con una novedad relevante que es el requerimiento de aplicar "on-going process verification" a todos los productos. Esto supone la implantación de un plan de monitorización de variables críticas basado en el control estadístico de procesos, para demostrar la capacidad y la estabilidad de los mismos en el tiempo. Todo un reto para los fabricantes.

## ¿Qué es SMART QbD?

SMART QbD surge de la experiencia acumulada a lo largo de más de 10 años en proyectos de implantación QbD que permiten identificar las estrategias que funcionan en la práctica:

- ♦ **Aplicación eficiente de las herramientas QbD:** En la Figura 1 se presentan las recomendadas de manera general por

## HAY OTRO MOTIVO MÁS NORMATIVO QUE REGULATORIO QUE ESTÁ IMPULSANDO LA APLICACIÓN GENERALIZADA DE QbD Y ES LA NUEVA ESTRATEGIA DE CICLO DE VIDA EN LA VALIDACIÓN DE PROCESOS

la ICH: análisis de riesgos (RA) y diseño de experimentos (DoE). El adjetivo "eficiente" indica que la aplicación se realiza con mecanismos que re- aprovechan el conocimiento generado para no tener que "inventar la rueda" cada vez. Se ha incorporado una tercera herramienta que es la gestión del proyecto, que proviene de Six Sigma para no perder la orientación a resultados.

- ♦ **Aplicación modular de la sistemática QbD:** Por todos los motivos citados en el apartado 2, cada vez es más frecuente tener productos desarrollados con

## EN EUROPA, LA EMA PUBLICÓ EN 2014 LA GUÍA PROCESS VALIDATION EN LÍNEA CON LA AMERICANA, PERO ACEPTANDO TODAVÍA LA APROXIMACIÓN TRADICIONAL

QbD y otros que no lo fueron, pero que al ser actualizados a los requerimientos actuales se les aplica una gestión de riesgos y una monitorización de calidad de proceso, por ejemplo. Mantener estos sistemas en un n° elevado de productos y con una previsión de que cada vez sean más, obliga a establecer sistemas modulares adaptados a las diferentes situaciones: menor exigencia en productos maduros y procesos capaces y estables y mayor exigencia para productos con menor experiencia y/o mayor n° de incidencias relacionadas con la calidad.

## ¿Cómo se aplica SMART QbD?

En la Figura 2 se muestra el significado de un popular acrónimo utilizado en *project management* para describir como han de ser los objetivos de un proyecto. Esas mismas características definen la metodología que se explica a continuación.

### La gestión del proyecto: SPECIFIC & ATTAINABLE

SMART QbD se puede aplicar a proyectos con requerimientos y "tempos" muy diferentes como por ejemplo:

- ♦ Desarrollo de un producto innovador.
- ♦ Desarrollo de un genérico.
- ♦ Rediseño, mejora o resolución de un problema de calidad de un producto comercial.

Los objetivos del proyecto deben quedar claramente definidos así como las restricciones en tiempo, recursos etc.

Para una buena gestión de proyecto se utiliza el *Project Charter*, que procede de la

caja de herramientas de Six Sigma, y que establece de manera clara los objetivos, la dotación (y restricciones) de tiempo y recursos y las responsabilidades. En algunos casos, y para completar el *Bussines Case*, se puede hacer una estimación del retorno de la inversión ROI confrontando los costes asociados al proyecto con los beneficios esperados. De este modo se mantiene el alineamiento del proyecto en todas sus fases con respecto a los resultados esperados.

#### La importancia de los datos: MEASURABLE

*SMART QbD* aplica la estadística para convertir los datos en información y de este modo poder tomar las decisiones adecuadas.

No es necesario empezar de cero con el desarrollo y/o mejora de un producto ya que es muy probable que se disponga de pruebas previas o con productos similares, o con todo un histórico de datos en el caso de productos comerciales. Los datos representan un "tesoro" de información una vez explotados con las herramientas estadísticas adecuadas (*Data Mining*).

Con estos tratamientos previos se puede, en muchos casos, reducir el nº de experimentos necesarios para identificar las variables críticas (CPPs) y su relación con los atributos de calidad del producto (CQAs).

#### El risk based approach: RELEVANT

Una de las actividades que consume más tiempo y recursos en un proyecto QbD es el análisis de riesgos. Ésta es una herramienta que se va a aplicar no solo durante el desarrollo sino de manera iterativa a lo largo del ciclo de vida del producto y es clave, ya que permite focalizarse en lo más crítico. Por otro lado, se utiliza en muchas empresas como repositorio de conocimiento sobre el producto y el proceso, se alimenta con el *feedback* del sistema de calidad y a su vez se utiliza para la resolución de incidencias, desviaciones, gestión de cambios etc.

En *risk analysis* no hay una solución "one-fits-all" y por ello *SMART QbD* utiliza la más adecuada en cada situación. Por ejemplo, el popular análisis de modos de fallo y efectos FMEA es una de las más completas y por tanto si se aplica requiere de mayor nº de recursos y tiempo, pero no es precisamente la más recomendable en fases de desarrollo, donde el único objetivo es hacer un cribado previo de variables para proseguir con el DoE.

Otra recomendación en el sentido de ahorro de tiempo es la utilización de

## OTRA RECOMENDACIÓN EN EL SENTIDO DE AHORRO DE TIEMPO ES LA UTILIZACIÓN DE "PLANTILLAS" DE ANÁLISIS DE RIESGOS PARA LAS OPERACIONES UNITARIAS MÁS COMUNES: GRANULADO, MEZCLA, COMPRESIÓN

"plantillas" de análisis de riesgos para las operaciones unitarias más comunes: granulado, mezcla, compresión. Las variables de proceso poco van a cambiar de un producto a otro y se pueden preparar plantillas de *risk analysis* genéricas adaptables para su uso en productos concretos.

En este sentido hay soluciones de software en el mercado que soportan una librería de plantillas y que a su vez permiten el trabajo colaborativo de varios usuarios en el mismo proyecto para evitar al máximo las reuniones presenciales con el consiguiente ahorro de tiempo.

#### El ajuste al tiempo disponible: Time Based

Uno de los comentarios habituales ante los primeros proyectos de desarrollo QbD es que la aplicación del DoE genera un nº muy elevado de pruebas y por tanto de tiempo y recursos.

Sin embargo, es muy común que si se compara de manera objetiva el nº de pruebas *trial-error* que se ejecutaron para obtener un candidato satisfactorio de formulación-proceso durante un desarrollo "tradicional", éste fuera muy superior al que hubiera sido necesario aplicando un DoE desde el principio.

## HAY UNA TENDENCIA GENERALIZADA Y LIDERADA POR LAS EMPRESAS BIOTECNOLÓGICAS A REALIZAR UNA APLICACIÓN "MODULAR" DE QBD. SE TRATA DE GESTIONAR LA COMPLEJIDAD Y SIMPLIFICAR CUANDO ES POSIBLE

Otra ventaja del DoE es que como las pruebas se planifican y se puede conocer "a priori" cuantas serán necesarias para un determinado objetivo, ello permite obtener estimaciones del tiempo de finalización de etapas, previsión de materiales y lotes de productos, etc. mucho más concretos.

La mayor ventaja de la aplicación del DoE no es la mejora en la planificación del proyecto ni el ahorro de tiempo, sino que la calidad de la información que se obtiene sobre el producto-proceso es indudablemente mejor. La definición de espacios de diseño no solo permite visualizar las condiciones óptimas y/o robustas de trabajo sino también las que conviene evitar por uno u otro motivo.

El espacio de diseño permite definir las condiciones normales operativas (NOR) y se convierte en la herramienta clave para una buena transferencia tecnológica.

*SMART QbD* utiliza funcionalidades avanzadas de software DoE para adaptar los diseños a las condiciones reales de proceso en cuanto a definición de variables, rangos a ensayar y respuestas a medir. La base de una estrategia DoE eficiente es mantener un buen equilibrio entre la información que se desea obtener y el nº de experimentos que es factible realizar. Esto en resumen es maximizar la información "de calidad" obtenida con el mínimo nº de recursos.

#### Conclusiones

Hay una tendencia generalizada y liderada por las empresas biotecnológicas a realizar una aplicación "modular" de QbD. Se trata de gestionar la complejidad y simplificar cuando es posible, en especial con aquellos productos maduros y con procesos capaces y estables que no requieren una frecuencia muy elevada de supervisión.

*SMART QbD* es un ejemplo de esta tendencia a crear un procedimiento QbD sostenible basado en re-aprovechar el conocimiento adquirido en diferentes proyectos, crear espacios de trabajo colaborativo para el análisis de riesgos y el diseño de experimentos y establecer una base sólida de gestión de proyecto en términos de tiempo y recursos disponibles para conducir a la consecución de los objetivos ◀◀

#### Referencias

1. ICH Q8 (R2) "Pharmaceutical Development".
2. ICH Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities).
3. Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices. U.S. Food and Drug Administration, January 2011.
4. Guideline on Process Validation, EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, 14 February 2014.
5. EU GMPs Annex 15. Qualification and Validation.