

# Calidad por diseño

## Introducción

El desarrollo y producción de medicamentos, asistido por la gestión de riesgos, puede contribuir a mejorar la seguridad, calidad y eficacia de los tratamientos farmacoterapéuticos administrados a los pacientes. A diferencia del enfoque tradicional de mejora de la calidad, centrado en resolver problemas recurrentes durante la fabricación de los productos farmacéuticos, la estrategia de **Calidad por Diseño** (del inglés, *Quality by Design*, QbD) se rige por el principio de que la calidad se integra desde la etapa de desarrollo del producto. De este modo, se reduce la variabilidad o defectos del producto final, con la ventaja adicional de que se mejora, tanto la eficiencia del desarrollo y fabricación del producto, como el manejo de los cambios posteriores a la aprobación del mismo.

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

## 1. Identificar los objetivos

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

El primer paso en la implementación del QbD es identificar los objetivos del desarrollo, que surgen de las necesidades explícitas del paciente. Para ello, se establece el Perfil del Producto Objetivo (del inglés *Target Product Profile*), en donde, además de las necesidades del paciente, se contemplan los requerimientos regulatorios que debe cumplir el producto y las consideraciones operativas de diseño. A partir de la identificación de los objetivos específicos, todas las etapas subsecuentes deben tener un sentido congruente y así se logra obtener un concepto de calidad que va más allá de la «aptitud para el uso».

Los objetivos de QbD farmacéutico pueden incluir los siguientes aspectos:

- Lograr especificaciones significativas de calidad del producto que se basan en el desempeño clínico;
- Aumentar la capacidad del proceso y reducir la variabilidad y los defectos del producto al mejorar el diseño, la comprensión y el control del producto y el proceso;
- Incrementar el desarrollo de productos y la eficiencia de fabricación;

- Mejorar el análisis de la causa raíz y la gestión del cambio posterior a la aprobación.

Bajo QbD, estos objetivos a menudo se pueden lograr vinculando la calidad del producto con el desempeño clínico deseado y luego diseñando una formulación consistente y un proceso de fabricación para que asegure la calidad deseada del producto.

## 2. Definir el perfil de calidad del producto

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

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

- Propósito terapéutico, vía de administración, forma farmacéutica, sistema de liberación;
- Dosis;
- Tipo y sistema de cierre del envase;
- El desempeño farmacocinético y biodisponibilidad apropiados para la forma farmacéutica que se está desarrollando (por ejemplo, disolución, desempeño aerodinámico);
- Criterios de calidad del principio activo apropiados para la comercialización del producto (por ejemplo, esterilidad, pureza, estabilidad y liberación);
- Estabilidad del medicamento.

## 3. Identificar los atributos críticos de calidad

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

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

#### 4. Identificar los aspectos críticos de los materiales y los procesos

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

Los CMA son las propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que se deben encontrar dentro de un límite, rango o distribución que garantice la calidad deseada del material. Esto aplica a un principio activo, un excipiente o un material utilizado en el procesamiento.

Del universo de propiedades de los materiales, se seleccionan los aspectos críticos mediante un análisis de riesgo que se sustenta en el conocimiento científico y la experiencia previa de su uso. Se los considera críticos, cuando un cambio en ese atributo de material puede tener un impacto significativo en la calidad del material de salida o producto.

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

- Identificar todos los posibles atributos conocidos del material de entrada que podrían afectar el desempeño del producto;
- Utilizar la evaluación de riesgos y el conocimiento científico para identificar atributos de alto riesgo potencial;
- Establecer niveles o rangos de los atributos de alto riesgo potencial;
- Diseñar, realizar y analizar experimentos utilizando un diseño estadístico de experimentos, cuando sea apropiado;
- Desarrollar una estrategia de control. Para los CMA se deben definir los rangos aceptables y para los atributos de material no críticos, el rango aceptable es el rango investigado. Cabe destacar que cuando hay más de un excipiente involucrado, estos rangos aceptables definidos pueden conformar el espacio de diseño de la formulación.

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

Los efectos de las variaciones en los parámetros del proceso y los atributos del material se investigan en estudios de robustez del proceso. El análisis de estos experimentos identifica CPP que podrían afectar la calidad del producto farmacéutico y se establecen sus límites. Para identificar los CPP, se realiza una evaluación de riesgos y experimentación para establecer: a) las relaciones entre los CPP potenciales y los CQA; y b) la interdependencia entre los diferentes CPP. Se debería documentar las bases sobre las cuales se han identificado los CPP (conocimiento previo, conocimiento científico, diseño de experimento), la estrategia de control y el riesgo residual.

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

- Identificar todos los posibles parámetros conocidos del proceso que podrían afectar el desempeño del proceso;

- Utilizar la evaluación de riesgos y el conocimiento científico para identificar parámetros de alto riesgo potencial;
- Establecer niveles o rangos de estos parámetros de alto riesgo potencial;
- Diseñar, realizar y analizar experimentos, utilizando el diseño estadístico de experimentos cuando sea apropiado y cuando sea posible, relacionar los CMA y los CPP a los CQA;
- Desarrollar una estrategia de control. Para parámetros críticos, se definirán rangos aceptables y para los parámetros no críticos, el rango aceptable será el rango investigado. Cuando más de un parámetro de proceso o atributo de material está involucrado, estos rangos aceptables definidos pueden denominarse espacio de diseño de proceso.

Se pueden diseñar metodologías que simultáneamente estudien los materiales y los procesos, ya que presentan la ventaja de que permiten detectar interacciones.

Los mencionados conceptos de evaluación de riesgos, espacio de diseño y estrategia de control se ampliarán en secciones subsiguientes del presente documento.

## **5. Realizar la evaluación de riesgo**

Comúnmente se entiende por riesgo a la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. La gestión de riesgos de calidad es integral a todo sistema de calidad farmacéutico efectivo. Provee un enfoque proactivo bajo una racional científica con el fin de identificar, evaluar y controlar los riesgos que puedan afectar potencialmente la calidad del medicamento.

Esta gestión de diseño, organización y documentación se implementa de modo acorde a los objetivos de la etapa del ciclo de vida en particular.

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

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

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

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

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

- Métodos para la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de control);
- Análisis modal de fallos y efectos;
- Análisis modal de fallos, efectos y su criticidad;
- Análisis por árbol de fallos;
- Análisis de peligros y puntos críticos de control;
- Análisis de peligros de operatividad;
- Análisis preliminar de peligros;
- Clasificación y filtración de los riesgos;
- Herramientas estadísticas de apoyo.

La lista inicial de parámetros potenciales puede ser bastante extensa, pero se puede modificar y priorizar mediante distintos estudios (por ejemplo, mediante una combinación de diseño de experimentos o modelos mecanicistas). Esta lista se puede refinar aún más a través del diseño de experimentos para determinar la importancia de las variables y las potenciales interacciones entre ellas. Una vez que se identifican los parámetros significativos, se pueden enfocar los recursos para estudiarlos en profundidad (por ejemplo, mediante una combinación de diseño de experimentos, modelos matemáticos o estudios que conducen a una comprensión mecanicista) y lograr un mayor nivel de comprensión del proceso.

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

- Profundizar en el conocimiento de la influencia de los atributos del material (por ejemplo, tamaño de partículas, distribución de tamaños, contenido de humedad, propiedades de flujo), las opciones de procesamiento y los parámetros de proceso en los CQA del producto y en su desempeño;
- Evaluar los atributos críticos de los materiales de partida y los materiales de acondicionamiento;
- Establecer especificaciones apropiadas, identificar CPP y establecer controles de fabricación (por ejemplo, utilizando información de estudios de desarrollo farmacéutico con respecto a la importancia de los atributos de calidad y la capacidad de controlarlos durante el procesamiento);
- Disminuir la variabilidad de los atributos de calidad;
- Reducir defectos de producto y de materiales;
- Reducir defectos de fabricación;
- Evaluar la necesidad de estudios adicionales (por ejemplo, bioequivalencia, estabilidad) relacionados con la ampliación y transferencia tecnológica;
- Usar el concepto de espacio de diseño, término que se definirá en la próxima sección;
- Gestionar y evaluar el impacto de los cambios, inherente al proceso de desarrollo, de acuerdo a políticas de control de cambio establecidas.

## 6. Definir un espacio de diseño

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

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

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

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

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

Una forma de evaluar la relevancia de los parámetros de proceso y establecer correlaciones entre las variables para generar el espacio de diseño consiste en la aplicación de una estrategia basada en el diseño estadístico de experimentos (del inglés, *Design of Experiments*, DoE). Esta permite evaluar los efectos de diferentes parámetros del proceso y de los atributos del material sobre los CQA del producto. Existen diferentes modelos de DoE, tales como Plackett-Burman, Taguchi y Box-Behnken (de superficie), cuya correcta selección es importante para el éxito del experimento y requiere considerar el número de variables e interacciones a estudiar, la complejidad del diseño experimental, la validez estadística y la efectividad del modelo, la facilidad de interpretación e implementación de la información generada dada su complejidad, la naturaleza del problema y las restricciones de recursos. No obstante, independientemente del modelo empleado, es fundamental que el DoE se base en una revisión sistemática de literatura técnica especializada y en el conocimiento previamente generado. El DoE da como resultado un modelo matemático que mejor explica la correlación variable-respuesta. Este puede representarse mediante gráficos de superficie o de contorno, o ecuaciones matemáticas.

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

## **7. Diseñar e implementar estrategia de control**

El conocimiento del proceso y del producto generados durante el desarrollo y después, mediante el monitoreo es la base para establecer la estrategia de control.

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

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

- Controles sobre los atributos de los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento, productos intermedios, a granel y terminados;
- Controles implícitos del diseño del proceso de fabricación (por ejemplo, secuencia de pasos del proceso u orden de adición de componentes);
- Controles en proceso (incluyendo los ensayos de control de proceso y los parámetros de proceso);
- Controles del producto (por ejemplo, ensayo de disolución, uniformidad de contenido, valoración, etc.).

### **7.1 Enfoques para desarrollar una estrategia de control**

El enfoque “tradicional” corresponde a la estrategia de establecer puntos y rangos de operación basados en los datos observados y se orienta a asegurar una consistencia en la producción. El énfasis está en evaluar los atributos de calidad del producto (por ejemplo, el análisis del producto terminado). El enfoque “tradicional” tiene una flexibilidad más limitada en su capacidad de análisis. La profundidad de la evaluación está limitada a lo especificado en los rangos de operación y en los atributos de calidad, y por tanto, en la capacidad de discernimiento de dichas especificaciones en cuanto a la variabilidad de los factores que puedan potencialmente impactar en la calidad, como por ejemplo, los asociados a la variabilidad de los materiales de partida.

El enfoque “mejorado” genera una mejor comprensión del producto que el tradicional, dado que las fuentes de variabilidad pueden ser identificadas de una manera más sistemática. Esto permite el desarrollo de especificaciones de parámetros y atributos, así como de procedimientos de control más significativos y eficientes. La estrategia de control puede evolucionar a través de varias iteraciones, a lo largo del ciclo de vida del producto, a medida que se incrementa el nivel de comprensión del proceso. Una estrategia de control basada en el enfoque mejorado puede proporcionar más flexibilidad en los rangos operativos del proceso.

### **7.2 Consideraciones al desarrollar una estrategia de control**

Una estrategia de control debe garantizar que cada uno de los CQA esté dentro del rango, límite o distribución apropiados para asegurar la calidad del medicamento.

Las especificaciones del producto son una parte de una estrategia de control total y no todos los CQA deben ser incluidos necesariamente en la especificación del producto terminado. Algunos pueden ser confirmados en el testeo del producto terminado o pueden ser confirmados a través de controles previos a la finalización de la fabricación, por ejemplo,

mediante controles de proceso o la aplicación de Tecnología Analítica de Procesos (del inglés, *Process Analytical Technology*, PAT).

La aplicación de PAT es una estrategia de enfoque mejorado, que puede ser predictiva en cuanto a la calidad del producto y se basa en la medición de parámetros de proceso o de atributos del material en tiempo real.

Independientemente de si se adopta un enfoque tradicional o mejorado, el uso de controles de proceso debe basarse en una evaluación y comprensión de las fuentes de variabilidad de cada CQA. Además, se deben tener en cuenta otros factores aparte de los inherentes al producto y al proceso que podrían afectar la calidad como, por ejemplo, las condiciones ambientales.

Al desarrollar una estrategia de control, se puede considerar implementar controles para un CQA específico en puntos únicos o múltiples en el proceso, dependiendo del riesgo asociado con el atributo y la capacidad de los controles individuales para detectar un potencial problema. Es necesario conocer las limitaciones inherentes de la especificación del rango o atributo, así como del método de testeo en su capacidad de detectar niveles bajos, niveles altos o variabilidad.

La calidad de cada material de partida utilizado en el proceso de fabricación debe ser apropiada para su uso previsto. Se debe tener en cuenta que, según el proceso, aquellos materiales que se incorporan cerca del final de la operación, tienen mayor potencial de introducir contaminación en el medicamento u otro tipo de deficiencia de calidad. Esto último, es determinante para establecer los requisitos a cumplir por el material, dependiendo de la etapa en la que se incorpora, por ejemplo, antes o después de la filtración esterilizante de una solución.

La estrategia de control debe estar descrita de modo claro, algunas alternativas serían mediante un resumen en forma de tabla o de diagrama, de modo tal que permitan visualizar cómo los elementos de la estrategia trabajan juntos para asegurar la calidad. La definición de los elementos individuales de la estrategia de control debería incluir la descripción del proceso de fabricación y los controles del proceso; el control de materiales (materiales de partida y de acondicionamiento); los controles de pasos críticos e intermedios; el sistema de cierre de envases, entre otros. También se debería incluir una breve descripción de los cambios relevantes en la estrategia de control durante la evolución del proceso a lo largo de su ciclo de vida.

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

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

El mantenimiento del modelo es un ejemplo de actividad que se gestiona a través del propio sistema de calidad de la empresa en el marco que dicho espacio no se modifique. Por ejemplo, se podría desear la expansión, reducción o redefinición del espacio de diseño a fin de ganar conocimiento adicional del proceso.

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



## 8. Gestión del ciclo de vida del producto y la mejora continua

Un Sistema de Calidad Farmacéutica efectivo (del inglés, *Pharmaceutical Quality System*) brinda lineamientos para la selección de los requisitos necesarios en toda la cadena de suministro y el ciclo de vida del producto. En esta sección, se pretende respaldar el uso de las herramientas descritas y orientarlas para la adecuada gestión del cambio, habilitada y facilitada por la gestión del conocimiento y por una periódica revisión del sistema de gestión. Además, esta sección tiene el objeto de proporcionar un marco para facilitar la gestión de los cambios de una manera predecible y eficiente durante todo el ciclo de vida de un producto. La innovación y la mejora continua fortalece la garantía de calidad y el suministro confiable de productos, incluida la planificación proactiva de ajustes en su cadena de suministro, para mejorar, entender y tener más confianza en el Sistema de Calidad Farmacéutica para la gestión de cambios de fórmula, manufactura o controles (del inglés *Chemistry, Manufacturing and Controls*, CMC) posteriores a la aprobación de un producto. Se recomienda adoptar enfoques prospectivos para la mejora continua e innovación, así como el aprovechamiento de oportunidades para mejorar la estrategia de control de los productos y procedimientos analíticos, la aplicación de la gestión de cambio y los protocolos de comparabilidad. También se apoya la implementación de tecnologías innovadoras, como la PAT y la fabricación continua.

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

### 8.1. Condiciones establecidas para la fabricación y el control

Las actividades de desarrollo farmacéutico generan como resultado la estrategia de control considerada apropiada, cuyos elementos luego se definen como las Condiciones establecidas (del inglés, *Established Conditions*). El concepto de Condiciones establecidas proporciona una comprensión clara entre el titular del certificado y las autoridades regulatorias respecto de los elementos necesarios para asegurar la calidad del producto y que involucren una comunicación regulatoria cuando exista un cambio en esas condiciones. Se establece un enfoque armonizado para definir qué elementos de un registro se consideran necesarios para garantizar la calidad del producto y, por lo tanto, requeriría una presentación reglamentaria si se modifica después de la aprobación o no, según su riesgo. Se deben identificar claramente los elementos de los controles de proceso que se consideran como Condiciones establecidas y aquellos que se consideran sólo información de apoyo.

#### 8.1.1. Identificación de las Condiciones establecidas para los procesos de fabricación

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

Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con el medicamento: materiales y componentes de sustancias y medicamentos, instalaciones y equipos en

funcionamiento, condiciones, controles en proceso, especificaciones del producto terminado y los asociados, métodos y frecuencia de monitoreo y control.

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

## Glosario

- **Atributos críticos de calidad** (del inglés, *Critical Quality Attribute*, CQA): son propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que se deben encontrar dentro especificaciones (límite, rango o distribución) para garantizar la calidad del producto farmacéutico.
- **Aspectos críticos de los materiales** (del inglés, *Critical Material Attribute*, CMA): son las propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que se deben encontrar dentro de un límite, rango o distribución para garantizar la calidad de un dado material de la formulación o requerido para el procesamiento.
- **Diseño Estadístico de Experimentos** (del inglés, *Design of Experiments*, DoE): es un método estadístico aplicado que se ocupa de la planificación, realización, análisis e interpretación de pruebas controladas para evaluar la significancia de los factores de estudio en un parámetro o grupo de parámetros. Es una poderosa herramienta de recopilación y análisis de datos que se puede utilizar en una variedad de situaciones experimentales.
- **Espacio de diseño** (del inglés, *Design Space*): es una combinación multidimensional e interactiva de las variables de entrada y los parámetros de proceso que demuestran proveer un adecuado nivel de calidad, es decir, la variación que se permite para las variables de entrada garantizando el cumplimiento de las especificaciones establecidas para las variables de salida.
- **Parámetros críticos del proceso de producción** (del inglés, *Critical Process Parameter*, CPP): son parámetros del proceso cuya variabilidad debe ser monitoreada o controlada para garantizar que el proceso conduzca a un producto con la calidad deseada.
- **Tecnología analítica de procesos** (del inglés, *Process Analytical Technology*, PAT): un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación a través de mediciones durante el procesamiento, es decir a tiempo real, de atributos críticos de calidad de los materiales (materias primas y productos intermedios) y de los procesos, con el objetivo de garantizar la calidad del producto final.
- **Perfil de calidad del producto objetivo** (del inglés, *Quality Target Product Profile*): es un resumen prospectivo de los atributos cuantitativos que se deben alcanzar para garantizar la calidad, teniendo en cuenta la seguridad y eficacia del medicamento.