

AQbD, Nuevo paradigma para el control de calidad en la industria farmacéutica

Los conceptos descritos en ICH Q8-Q11, comúnmente denominados Quality by Design (QbD), ya se aplican al desarrollo de métodos analíticos. Se proporciona una descripción general metodológica de estos conceptos para su aplicación en el desarrollo de un método analítico para un producto farmacéutico acabado o sustancia relacionada.



JUAN ANTONIO MESA DÍAZ
CONSULTOR EN GRUPO
QbD

Los beneficios de aplicar los principios de QbD a los métodos analíticos incluyen identificar y minimizar las fuentes de variabilidad que pueden conducir a una pobre solidez del método, garantizar que el método sea robusto, fiable y reproducible cumpliendo así los requisitos de rendimiento previstos a lo largo del ciclo de vida del método y del producto.

Introducción

La calidad de un producto terminado se mide por el cumplimiento de ciertas especificaciones predeterminadas. Esto se determina mediante procedimientos analíticos validados llevados a cabo por personal de control de calidad y establecidos por el departamento de Garantía de calidad (QA) de una empresa farmacéutica. En el escenario actual, la prueba del producto terminado por sí sola ya no es suficiente. Ha habido un cambio de paradigma, pero el kit de la cuestión está en hacer énfasis en la "Gestión de calidad total" mediante una visión holística de la calidad haciendo uso de pruebas y análisis en proceso. Las mismas están orientadas y/o basadas en el conocimiento científico estando encaminadas a satisfacer una hipótesis u objetivo. Estas pruebas pretenden conocer en profundidad el proceso analítico, sus parámetros críticos, sus fuentes de variabilidad que se van controlando en función del tiempo a través de una estrategia sistemática sustentada en el análisis de riesgo. Así, de esta manera se tiene bajo control el proceso analítico en todo momento, lo cual logra que el mismo sea robusto. Mantener este enfoque metodológico mientras el método analítico está "vivo" aplicando además conceptos de mejora continua, podemos decir que se va diseñando la



Figura 1: Subdivisión metodológica del AQbD.

calidad de dicho método durante todo el ciclo de vida, es decir estamos aplicando AQbD (Analytical Quality by Design).

El concepto *Quality by Design* (QbD) ya ha sido introducido para los métodos analíticos en el ICH Q14. Por tanto, ha dejado de ser un concepto o enfoque para convertirse en una metodología que se irá imponiendo con avance el tiempo. Este trabajo proporciona una descripción general metodológica de aplicación del AQbD atraído de un caso práctico de desarrollo de un método analítico para el control de calidad microbiológico de agua purificada, resultados que serán publicado posteriormente a este trabajo.

AQbD paso a paso

La aplicación del AQbD desde el punto de vista metodológico se subdivide según se muestra en la Figura 1.

ATP (Analytical Target Profile)

En los métodos analíticos hablaremos de perfil diana analítico o ATP (Analytical Target Profile), que se utiliza para describir qué requisitos debe satisfacer el método para medir adecuadamente los CQAs del analito.

En la identificación del ATP se incluye la selección del método, requisitos tales como analitos objetivo (producto e impurezas), tipo de técnica analítica y especificaciones para el o los analitos. Un ejemplo del tipo de técnica e identificación del ATP son los siguientes:

- Establecimientos de umbrales de contaminación ufc/ml (detectar y cuantificar la presencia de microorganismos): Técnica de Quimioluminiscencia a través de la detección del Adenosín trifosfato (ATP) como químiomarcador de vida.
- El uso del FT-IR en la identificación de un

Item	Matriz CNX		Comentarios
	Causas potenciales de fallas	C,N,X	
Materiales	Estabilidad del Enzima	X	El proveedor da como valido 7 días después de abrir el frasco. Existen indicios de que la actividad enzimática del enzima se afecte en función del tiempo de uso del reactivo
	Estabilidad del extractante y patrón de ATP	C	Extractante conserva su estabilidad por más de 7 días. La solución de ATP se prepara siempre fresca. Datos del proveedor.
	Estabilidad de la muestra	C	La muestra se analiza al momento. Existe conocimiento previo y validado para la conservación
	Tipo de inóculo y estabilidad	C	Se trabaja con el inóculo fresco. Existe conocimiento previo y validado para la conservación.
	Esterilidad de los materiales	C	Los materiales usados son esterilizados en autoclave y estufa esterilizadora en estado validado
	Viales	C	El propio proveedor del luminómetro suministra los viales que son libre de ATP.
	Lotes de reactivos	N	La variabilidad en los lotes del enzima puede afectar el valor de la señal analítica.

Tabla 1: Fragmento de la matriz CNX. aplicado al desarrollo y validación de un método analítico para detectar y cuantificar la carga microbiana basada en el principio de quimioluminiscencia.

principio activo a través de la señal de un grupo funcional característico.

- Perfil de impurezas (cromóforo) en HPLC con UV detector.
- Perfil GC-FID de los ésteres metílicos de los ácidos grasos de membranas celulares de bacterias contaminantes para su identificación.
- Detección de la presencia del VIH al detectar anticuerpos contra la P24 (proteína del core) a través de un ensayo de tipo UMELISA.
- La detección de la presencia de un ión molecular correspondiente a un péptido sintético de la P24, por MALDI-TOF.
- Control de calidad de un antígeno sintético (tetrasacárido correspondiente a la unidad repetitiva del *Streptococcus pneumoniae* **type 14**). Los 4 dobletes (RMN-H¹) con sus correspondientes constates de acoplamientos que resuenan en la zona de protones anoméricos.

CQA (atributos críticos de calidad) y evaluación inicial de riesgos

Atributos críticos de calidad

Una vez definido el ATP es necesario identificar los atributos críticos de calidad, CQAs (Critical Quality Attributes) definidos como propiedades o características físicas, químicas o microbiológicas de un método, que deben encontrarse dentro de un límite determinado, intervalo o distribución, que asegure la calidad deseada para el método. Son atributos y parámetros de métodos.

Como, por ejemplo, en HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución), algunos de los CQAs típicos son: el pH, solvente, poder eluotrópico de la fase móvil, tipo de columna, modificador orgánico y modo de elución, entre otros. Los métodos de GC (cromatografía de gases) puede ser el flujo de gas, la temperatura y el programa del horno, la temperatura de inyección, velocidad del flujo, el diluyente de la muestra, concentración y modo de inyección. En métodos espectroscópicos, método de quimioluminiscencia para detección de carga microbiana, el tipo de enzima, temperatura de incubación, tiempo de reacción el reactivo extractante con las células etc.

La evaluación de riesgos

La evaluación de riesgos es un proceso basado en la ciencia este puede identificar

los atributos del material y los parámetros que afectan el método (ATP). La evaluación de riesgos se puede realizar desde la etapa inicial de desarrollo del método hasta el monitoreo continuo del método. El enfoque AQBd implica la identificación de riesgos en las primeras etapas de desarrollo seguido de planes de mitigación apropiados con estrategias de control. Estos también se pueden llevar a cabo en las etapas de validación por ejemplo en IQ, OQ o PQ. El diagrama de Ishikawa se utiliza como una de las herramientas para la identificación de parámetros que influyen en el desarrollo de la señal analítica (Figura 2). Estos son clasificados y evaluados a través de un modelo CNX (Tabla 1) para identificar aquellos riesgos que pudieran ser controladas (C), los considerados ruidos (N) y aquellos que requieren experimentación (X).

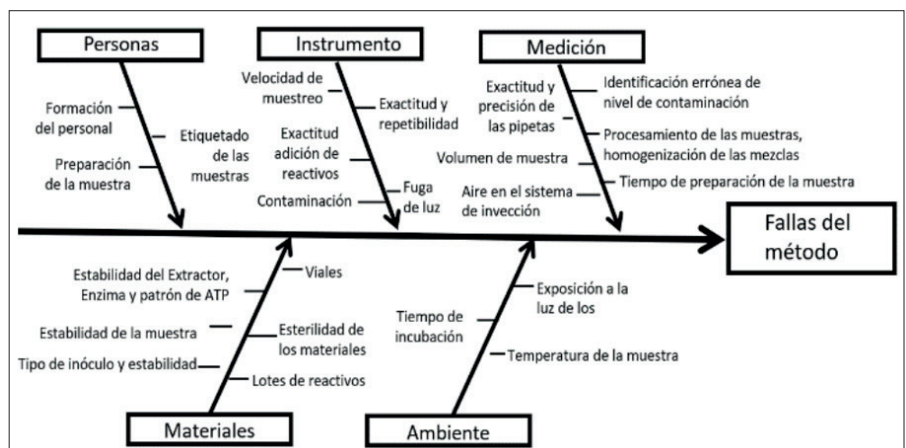


Figura 2: Diagrama de Ishikawa aplicado al desarrollo y validación de un método para detectar y cuantificar la carga microbiana basada en el principio de quimioluminiscencia.

Evaluación de riesgo y control (Fragmento de tabla original)			Valoración del riesgo				Acciones de Mitigación de riesgos	Matriz de trazabilidad	Valoración del riesgo considerando medidas definidas				Estatus de implementación Si / No
Causa potencial de la falla	C,N,X	Efecto de falla	P	S	D	Total			P	S	D	Total	
Estabilidad del enzima	X	Perdida o desaparición de la señal analítica debido a falta de actividad enzimática. Falsos negativos.	5	5	4	100	Establecer tiempo de estabilidad de la actividad enzimática durante la validación y el uso de control positivo	PQ	2	5	2	20	Si / No
Estabilidad del extractante y patrón de ATP	C	Falta de sensibilidad del método y falsos negativos.	3	3	4	36	Establecer tiempo de estabilidad según recomendaciones del proveedor.	PQ	2	5	2	20	Si / No
Estabilidad de la muestra	C	Resultados erróneos. Perdida de sensibilidad del método.	4	5	2	40	La estabilidad de las muestras está controlada por PNTs, procedimientos internos de tratamiento de muestras.	PQ	1	5	2	10	Si / No
Tipo de inóculo y estabilidad	C	Variaciones en la sensibilidad.	4	5	2	40	La estabilidad de los inóculos está controlada por PNTs, procedimientos internos para el tratamiento de las muestras.	PQ	1	5	3	15	Si / No
Lotes	N	Variabilidad en los lotes pueden traer variabilidad de los resultados de los RLU.	3	4	5	60	Evaluar durante el estudio. Verificar los datos y reportar datos históricos de muestras conocidas y contrastadas	PQ	2	4	1	8	Si / No

Tabla 2: Evaluación de riesgo y control. Desarrollo y validación de un método para detectar y cuantificar la carga microbiana basada en el principio de quimioluminiscencia.

El concepto *Quality by Design* (QbD) ya ha sido introducido para los métodos analíticos en el ICH Q14. Por tanto, ha dejado de ser un concepto o enfoque para convertirse en una metodología que se irá imponiendo

A continuación, se puede realizar un análisis de efectos y modos de falla (FMEA) sobre las causas identificadas anteriormente como potenciales fallas del método. Se clasifica la

gravedad (S) de la falla, la probabilidad (P) de la falla y la probabilidad de que la misma se detecte (D).

El riesgo asignado a cada posible modo de falla se calcula como: **Riesgo = Severidad X Probabilidad X Detectabilidad**. Y se categoriza el riesgo en Bajo, medio y alto.

Las fallas potenciales deben ser mitigadas por la capacitación, verificación, práctica de GMP y otros aspectos de un sistema de calidad.

Se analiza el riesgo final teniendo en cuenta las acciones de mitigación y se reevalúa el riesgo tras las acciones de mitigación. El resultado del riesgo tras las acciones de mitigación deberá ser de tipología medio o baja.

DoE: Diseño de Experimentos (Desarrollo y Optimización del método)

El diseño de experimento requiere tiempo y dinero por lo que hacer el mínimo necesario para cumplir con los objetivos preestablecidos.

Filosofía de Taguchi aplicada al desarrollo del método analítico robusto.

Defiende que: *“siempre es mejor producir con la mínima variabilidad, con independencia de donde estén situadas las tolerancias”*.

Su aplicación tiene como objetivo obtener una combinación de factores tales que se obtenga una señal analítica robusta y se mantenga a un nivel satisfactorio (aunque no óptimo), con independencia del valor que tomen los factores de ruido (dentro de un margen razonable). Encontrar la mínima variabilidad dentro de los resultados de la respuesta y neutralice la influencia de los factores de ruido.

Diseños Factoriales usados en los métodos analíticos AQbD.

Los estudios de diseño de experimentos (DoE, por sus siglas en inglés) pueden utilizarse para evaluar las variables identificadas como experimentales (X) y de ruido (N) y en-

Metodología tradicional	Metodología AQbD
Investigación del conocimiento de partida. Literatura en función de las necesidades	Investigación del conocimiento de partida. Literatura en función de las necesidades
Implementar o importar el método y las condiciones analíticas reproduciéndolo lo más exacto que se pueda.	Plantera el problema, establecer hipótesis de trabajo y definir el ATP.
Probar el potencial éxito. Ajuste de condiciones u "optimización" y desarrollo.	Identificación de los CQA (atributos críticos de calidad) y la valoración o análisis inicial del riesgo asociado.
Ajuste de las condiciones de preparación de las muestras y de algún parámetro del método. Comprensión limitada de las variables analíticas	DoE. Conocimiento de la influencia de las CQA. Optimización real de las condiciones analíticas y hacer robusto el método usando diseños de DoE robusto.
Finalización del desarrollo del método	Región de diseño operable del método (MODR), establece un espacio multidimensional basado en factores y configuraciones del método.
Pre-validación, proceso de detección de problemas metodológicos para su corrección	Estrategia de control de variables críticas basado en análisis de los riesgos
Validación GMP. Calidad del método basada en la validación del método. Se comprueba la calidad.	Validación GMP/ AQbD. El PQ es la garantía de la calidad del método. Se diseña la calidad
Verificación del método y transferencia, se hacen por separado	El PQ y la verificación son ejercicios continuos a lo largo del ciclo de vida
Uso del método en rutina	MCM, Monitoreo continuo del método en rutina
No hay flexibilidad regulatoria con respecto a los cambios	Trabajar dentro de MODR no se consideraría un cambio, reduce cambios posteriores a la aprobación
No hay espacio para más mejoras	Flexibilidad o posibilidad de implementar la mejora continua

Tabla 3: Vista panorámica de la comparación entre análisis métodos desarrollados a través del enfoque tradicional frente al QbD.

como método alternativo para el control de calidad microbiológico basado en la quimioluminiscencia, la farmacopea europea, capítulo 5.1.6 (Alternative methods for control of microbiological quality), establece:

- Exactitud y precisión
- Especificidad
- Límite de detección
- Robustez
- Test de Equivalencia
- Interferencia de la matriz

Monitoreo continuo de métodos (CMM) y Mejora continua

Una vez que se completa la validación de un método, el método se puede usar para fines de rutina. En este caso se puede mo-

nitorear el desempeño continuo del mismo. Esto se realiza utilizando gráficos de control o datos de idoneidad del sistema de seguimiento, investigaciones relacionadas con el método, etc. CMM permite al analista identificar y abordar de manera proactiva cualquier rendimiento fuera de tendencia.

Metodología tradicional vs. AQbD

La tabla 3 proporciona un resumen comparativo del enfoque tradicional con el AQbD. Se puede apreciar cómo se diseña la calidad desde el inicio del desarrollo del proceso analítico y su conjunción con la metodología científica creando así un proceso robusto fiable durante todo el tiempo de vida.

Conclusiones

Analytical Quality by Design (AQbD) juega un papel clave en la industria farmacéutica para garantizar la calidad del producto. El resultado de AQbD es la comprensión desde el desarrollo del producto hasta la producción comercial. El científico puede identificar fácilmente el riesgo inicialmente para que se pueda mitigar y mejorar la calidad. Las herramientas AQbD son ATP, CQA, optimización y desarrollo de métodos con DoE, MODR y estrategia de control con Evaluación de Riesgos, Validación de Métodos, Monitoreo Continuo de Métodos (CMM) y la mejora continua. AQbD requiere el ATP y la evaluación de riesgos correctos y el uso de las herramientas adecuadas y por otra parte la realización de la cantidad adecuada de trabajo dentro de los plazos adecuados.

Desde las perspectivas regulatorias una gran ventaja es trabajar dentro de MODR, lo cual no debe considerarse un cambio ya que un método puede considerarse lo suficientemente robusto como para funcionar dentro de este rango. Por lo general, el MODR es propuesto por el solicitante y está sujeto a evaluación y aprobación regulatoria. Los límites de MODR deben incluir todo el espacio de combinaciones multivariadas de variables de entrada, y cualquier cambio no debe afectar significativamente los resultados.

Su implementación, *a priori* puede verse compleja debido a que conceptualmente

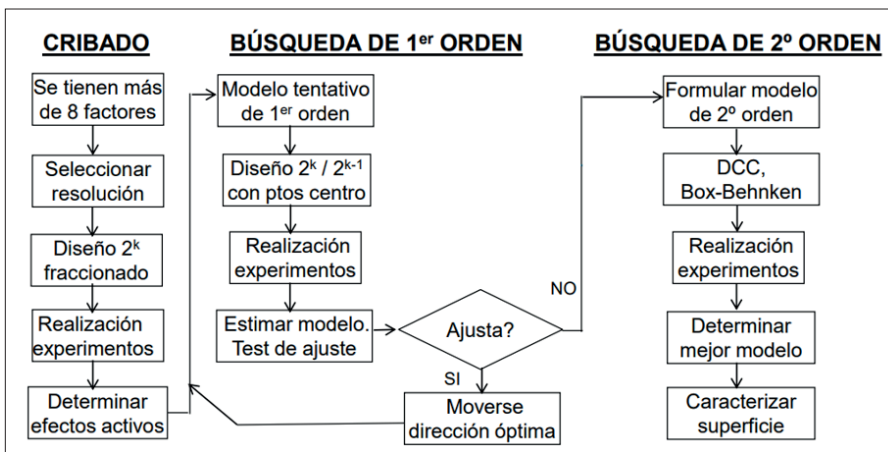


Figura 3: Método de superficie respuesta para optimizar el método analítico MSR

el AQBd y su aplicación está basada fundamentalmente en el enfoque científico y no el seguimiento de una receta establecida, cada implementación es un caso independiente. En ocasiones no se dispone de personal debidamente formado científicamente por lo que se pone patente la necesidad de subcontratar consultores externos. Algunas empresas son renuentes a la adopción de AQBd, debido principalmente, al desconocimiento de los conceptos y de los aspectos metodológicos requeridos. También a la percepción de que su puesta en práctica requiere un elevado costo en términos de capital y de tiempo. En la práctica inicialmente pudiera parecer costoso, pero aun así finalmente se vuelve rentable desde el punto de vista de errores y riesgos. No obstante, a lo largo de todo tiempo de vida se verán los beneficios de la aplicación de una metodología proactiva y no reactiva.

El AQBd conlleva además a un cambio de mentalidad en el personal de laboratorio orientado hacia la mejora continua, el trabajo colaborativo y de equipo ●

Bibliografía Consultada

- ICH guideline Q14 on analytical procedure development Step 2b. Draft version. 24 Marzo 2022.
- Brian Glass, Pharmatech Associates. ICH & USP: Implementing A QbD Analytical Framework. Bioprocess online. Guest Column, February 9, 2022.
- Dilipkumar Suryawanshi*, Durgesh Kumar Jha, Umesh Shinde, Purnima D. Amin. Development and validation of a stability-indicating RP-HPLC method of cholecalciferol in bulk and pharmaceutical formulations: Analytical quality by design approach. Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. 9(06), 021-032, June, 2019.
- Adrian Florin Spac et al. Quality by Design (QbD) Approach to Develop and Validate a HPLC Method for Piroxicam from Serum. REV.CHIM. (Bucharest).69. No. 8. 2018.
- Aboli Edlabadkar & Amarsing Rajput. AQBd Approach- RP-HPLC Method for Optimization, Development and Validation of Garenoxacin Mesylate in Bulk and in Tablets. Eurasian Journal of Analytical Chemistry, 13(4), 2018.
- Vedantika Das, Bhushan Bhairav, R. B. Saudagar. Review Article: Quality by Design approaches to Analytical-I Method Development. Research J. Pharm. and Tech. 10(9): September 2017.
- Rajneet Kaur Khurana et al. Systematic Development and Validation of a Thin-Layer Densitometric Bioanalytical Method for Estimation of Mangiferin Employing Analytical Quality by Design (AQBd) Approach. Journal of Chromatographic Science, 2016, Vol. 54, No. 5, 829-841.
- N. V. V. S. S. Raman, Useni Reddy Mallu, and Hanimi Reddy Bapatu. Analytical Quality by Design Approach to Test Method Development and Validation in Drug Substance Manufacturing. Review. Journal of Chemistry Vol 2015.
- Mohini Bajaj and Sanju Nanda. Analytical quality by design (AQbD): new paradigm for analytical method development. International Journal of Development Research Vol. 5, Issue, 02, pp. 3589-3599, February, 2015.
- Panda et al. Analytical Quality-By-Design Compliant Ultrafast Liquid Chromatographic Method for Determination of Paliperidone in Extended-Release Tablet Dosage Form. J Bioanal Biomed 2015.
- O.F. García Aponte et al. La calidad desde el diseño: Principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Estudios Gerenciales (Elsevier.es) 31 (2015) 68-78.
- George L. Reid (PhD Pfizer). Analytical Quality by Design (AQbD) in Pharmaceutical Development. August 27, 2013.
- George L. Reid (PhD Pfizer). Process Analytical Technology (PAT) in Pharmaceutical Development. June 20, 2012
- Matthias Pohl et al. Implications and opportunities of applying QbD principles to analytical measurements. Pharmaceutical Technology 34(2):52-59, 2010.
- EG Fernández et al. Diseños experimentales en tecnología farmacéutica y control de medicamentos. REVISTA LATINOAMERICANA DE FARMACIA 27(2):286-296, 2008.
- Juan A. Mesa. Desarrollo de un método analítico rápido para el control de Bioburden en agua purificada y su validación a través de un enfoque AQBd. Resultados para publicar.

Servicio Webinar Online



ORGANIZAMOS EL SEMINARIO QUE NECESITE PARA LLEGAR A LOS PROFESIONALES DE SU SECTOR

+34 672 050 625
marcos@farmaindustrial.com
farmaindustrial.com

WEBINAR ESPECIALIZADO PARA PROFESIONALES DEL SECTOR

Temática definida por la empresa contratante.

Temas de actualidad abordados por expertos.

Disponibilidad de los contenidos y las ponencias en nuestras redes sociales.

Participación de los asistentes con preguntas en directo a los ponentes.