

## ICH Q14: desarrollo y gestión del ciclo de vida de ensayos para el control de calidad de acuerdo a los principios Quality by Design

El 1 de abril, la Agencia Europea del Medicamento publicó para su consulta pública el borrador de la Guía ICH Q14<sup>1</sup> sobre el desarrollo y gestión de su correcto funcionamiento en su ciclo de vida de los procedimientos analíticos (PA, también conocidos como ensayos) utilizados para la evaluación de la calidad de las sustancias y los productos farmacéuticos. El alcance de esta Guía también incluye los PA nuevos o revisados utilizados en los ensayos de liberación y estabilidad de sustancias y productos farmacéuticos, de naturaleza química, biológica, o biotecnológica, y se puede aplicar a otros PAs utilizados como parte de la estrategia de control de la producción siguiendo un enfoque basado en el riesgo.

**MIGUEL ÁNGEL CAMPANERO MARTÍNEZ**  
CEO DE A3Z ADVANCED ANALYTICAL  
CONSULTING SERVICES

Esta guía es un complemento de la ICH Q2<sup>2</sup>, documento de referencia para la validación de los ensayos que se soportan la calidad de los medicamentos previamente a su comercialización y supone la aplicación del enfoque basado en:

- El conocimiento obtenido durante el desarrollo de un medicamento. Un adecuado conocimiento de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, así como de la información obtenida en los estudios de preformulación farmacéutica y en la fabricación del medicamento es esencial para seleccionar el PA óptimo para el diseño del PA.
- La aplicación de los principios de la gestión del riesgo sobre la Calidad al ciclo de vida de un PA. Estos principios, plasmados en la Guía ICH Q9 Quality Risk Management<sup>3</sup>, supone la introducción del enfoque de riesgo en el diseño, desarrollo, validación, implantación, evaluación continuada de la idoneidad y control de cambios de un PA.
- La aplicación del pensamiento crítico al diseño de un PA. Se trata de enfatizar el pensamiento crítico en el proceso de validación para aplicar el nivel correcto de pruebas a los parámetros del PA de mayor riesgo, reduciendo así el esfuerzo de validación, y focalizando los esfuerzos en la mejora de la calidad y el grado de cumplimiento por parte del PA durante su ciclo de vida.

Estos tres aspectos constituyen el núcleo del enfoque Quality by Design o Calidad bajo Dise-



Figura 1. Modelo AQbD (Analytical Quality by Design).

ño (QbD) de un medicamento, ampliamente desarrollado en las Guías ICH ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development, ICH Q9 Quality risk management, ICH Q10 Pharmaceutical quality system y ICH guideline Q13 on continuous manufacturing of drug substances and drug products, al desarrollo y ciclo de vida de un PA.

La aplicación del esquema QbD al desarrollo de PAs se viene trabajando ya hace tiempo, pero con la excepción de una propuesta de monografía para la Farmacopea de Estados Unidos (USP 1220)<sup>4</sup>, y la consulta previa lanzada por la Agencia del Medicamento del Reino Unido en 2019<sup>5</sup>, no se había plasmado en una Guía global. El

resultado que se busca con la aplicación de la “Calidad analítica bajo diseño” (AQbD) es un PA robusto, bien entendido y preciso que ofrece el rendimiento deseado y previsto de manera continuada durante todo su ciclo de vida. Para conseguir este objetivo es necesario poner el foco en el desempeño del procedimiento, en cuanto al nivel de incertidumbre de los resultados obtenidos, más que en una definición exhaustiva de parámetros del PA.

No debemos olvidar que objetivo del desarrollo de un PA es obtener un ensayo adecuado para su propósito previsto: medir un atributo o atributos del material analizado con la espe-

cificidad/selectividad, exactitud y/o precisión necesaria en el rango reportable.

Tradicionalmente, el desarrollo del PA es el resultado de los siguientes procesos:

- Identificación de los atributos del API o producto terminado a testar.
- Selección de una tecnología analítica adecuada.
- Realización de estudios de desarrollo adecuados para evaluar los parámetros de rendimiento del PA: especificidad, exactitud y precisión en el rango analítico y la robustez.
- Descripción adecuada del PA,
- Definición de una estrategia de control del PA (idoneidad del sistema).

El enfoque AQBd (figura 1) ofrece una forma sistemática de desarrollar y refinar el conocimiento de un PA, incluyendo los siguientes procesos adicionales:

- Evaluación de las propiedades de la muestra y de la variabilidad esperada de la muestra basada en la comprensión del proceso de fabricación.
- Definición del perfil analítico objetivo (ATP).
- Realización de una evaluación de riesgos de la información previa para identificar los parámetros del PA que pueden afectar al rendimiento del procedimiento.
- Realización de experimentos univariados o multivariados para explorar rangos e interacciones entre los parámetros del PA identificados.
- Definición de una estrategia de control del PA basada en una mejor comprensión del procedimiento, incluidos los rangos adecuados para los parámetros del PA que garantizan el cumplimiento de los criterios de rendimiento.
- Definición de un plan de gestión del cambio en el ciclo de vida que incluya definiciones claras y necesidad de notificación de los parámetros establecidos (CE), rangos aceptables comprobados (PAR) o regiones de diseño operativo de métodos (MODR), según proceda.

La estructura de la Guía ICH Q14 se recoge en la figura 2. El primer aspecto que resaltar es la ampliación del alcance regulatorio al ciclo de vida de un PA. Tal y como puede comprobarse en la figura 3, se regula el desarrollo de un PA que pasa a ser un elemento esencial en la cualificación de un ensayo de control de calidad. A continuación, se procede a comentar algunos aspectos relevantes.

## 1. Un nuevo concepto: Perfil Analítico Objetivo (ATP)

En segundo lugar, se introduce el concepto de ATP.

Un ATP consiste en una descripción del uso previsto del PA, junto con información apropiada sobre los atributos del medicamento que se van a medir, y las especificaciones

1. INTRODUCCIÓN
  - 1.1 Objetivo de la Guía
2. ALCANCE
  - 2.1 Consideraciones generales para el desarrollo de procedimientos analíticos y la gestión del ciclo de vida.
  - 2.2 Enfoques mínimo versus mejorado para el desarrollo de procedimientos analíticos
  - 2.3 El ciclo de vida del procedimiento analítico
3. PERFIL ANALÍTICO OBJETIVO (ATP)
4. CONOCIMIENTO Y GESTIÓN DE RIESGOS EN EL DESARROLLO Y MEJORA CONTINUA DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS
  - 4.1 Gestión del Conocimiento
  - 4.2 Gestión de riesgos
5. EVALUACIÓN DE LA ROBUSTEZ Y LOS RANGOS DE PARÁMETROS DE LOS PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS
  - 5.1 Robustez
  - 5.2 Rangos de parámetros del procedimiento analítico
6. ESTRATEGIA DE CONTROL DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS
  - 6.1 Condiciones establecidas para los procedimientos analíticos
7. GESTIÓN DEL CICLO DE VIDA Y CAMBIOS POSTERIORES A LA APROBACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS
8. DESARROLLO MULTIVARIANTE DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS
9. DESARROLLO DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS PARA ENSAYOS DE LIBERACIÓN EN TIEMPO REAL (RTRT): CONSIDERATONS ESPECIALES
10. PRESENTACIÓN DE INFORMACIÓN RELACIONADA CON EL PROCEDIMIENTO ANALÍTICO
  - 10.1 Consideraciones y documentación general sobre la reglamentación
  - 10.2 Documentación para el enfoque mejorado
  - 10.3 Documentación para procedimientos analíticos multivariantes y RTRT
11. GLOSARIO
12. REFERENCIAS
13. ANEXO
  - 13.1 Anexo A – Ciclo de vida del procedimiento analítico
    - 13.1.1 Determinación de estereoisómeros como impurezas relacionadas en un producto farmacológicamente activo de bajo peso molecular(DS)
    - 13.1.2 Determinación de la potencia de un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa
  - 13.2 Anexo B: Estrategias de validación de los MODR
  - 13.3 Anexo C: Ejemplo de componentes del ciclo de vida del modelo multivariante

Figura 2. Estructura de la propuesta de Guía ICH Q14.

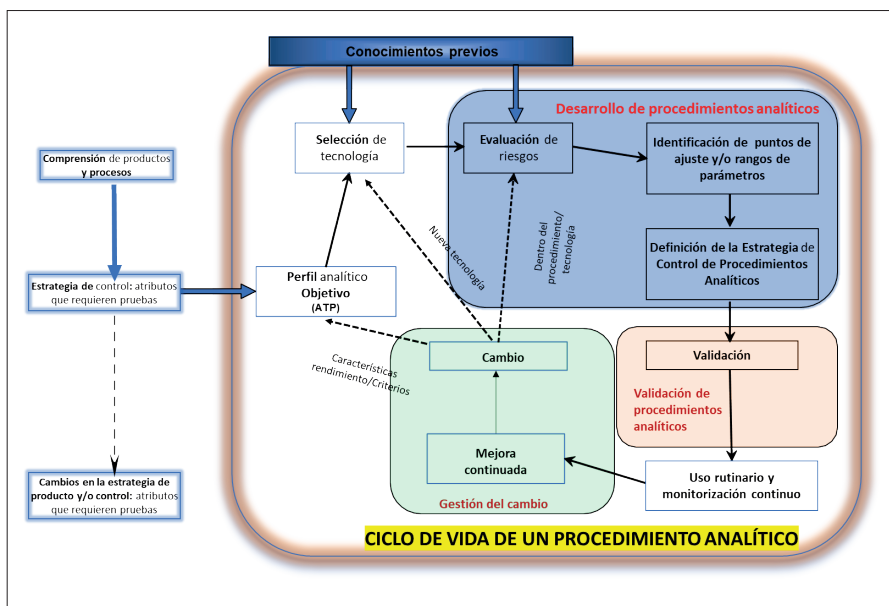


Figura 3. El ciclo de vida de un procedimiento analítico.

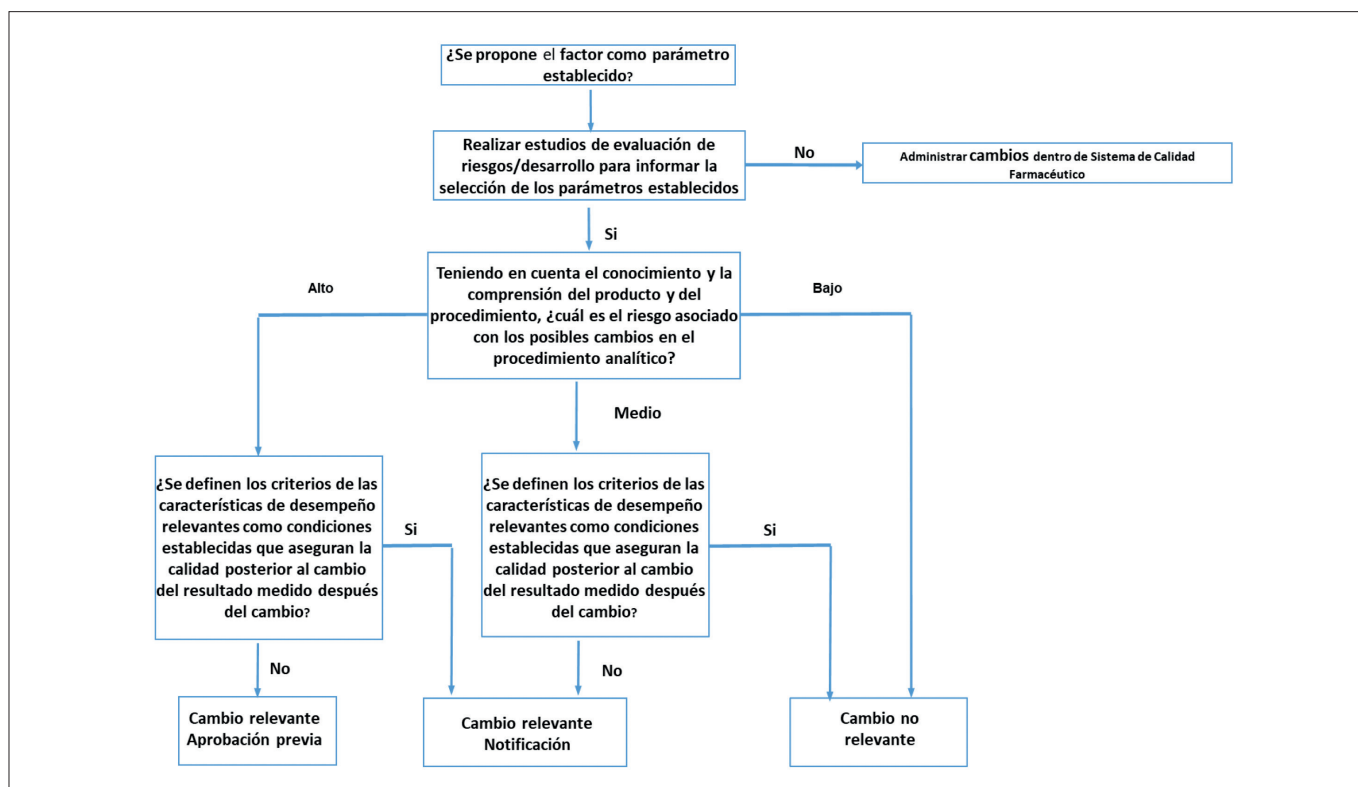


Figura 4. Enfoque basado en el riesgo para la identificación de parámetros establecidos y la necesidad de notificación de los cambios.

relevantes que a su vez incorporan criterios de rendimiento asociados. Definir el ATP de forma apropiada facilita la selección de la tecnología, el diseño y desarrollo del procedimiento, así como la posterior monitorización del rendimiento y la mejora continua del PA. Sin embargo, al contrario de lo que ocurre en la propuesta de monografía para la USP, y en el documento técnico de discusión propuesto por la MHRA, la propuesta de Guía ICH no incluye propuestas para la expresión del ATP. En la actualidad son 4 los modelos propuestos:

### ATP 1: Criterios de Exactitud y Precisión Independientes

*El método analítico debe ser capaz de cuantificar un fármaco en un medicamento a una concentración comprendida entre A% al B% del valor real con una exactitud del 98,0%-102,0% y una precisión expresada en forma de coeficiente de variación (CV) de no más del 1,5%.*

### ATP 2: Medida de la incertidumbre combinada

*El método analítico debe ser capaz de cuantificar un fármaco en un medicamento a una concentración comprendida entre A% al B% del valor real con un valor de exactitud y precisión (CV) que no supere más del 2,0% del valor real, con una probabilidad del 95%.*

### ATP 3: función de Horwitz

*El método analítico debe ser capaz de cuantificar un fármaco en un medicamento cumpliendo los siguientes requisitos:*

- Rango: A% a B% de todas las fuerzas
- Precisión Intermedia (CV): < 2%
- Precisión: 98,0%-102,0%
- Precisión de reproducibilidad prevista (CV): < 3%
- Precisión de reproducibilidad obtenida (CV): < 6%
- Relación de Horwitz < 2 (reproducibilidad obtenida/predicha).

### ATP 4: Índice de incertidumbre de la prueba (CMU)

*Rango: A% a B%.*

*Incertidumbre de Medida Combinada (CMU): 1,25%, con 95% de probabilidad.*

## 2. Conocimiento y gestión de riesgos en el desarrollo de procedimientos analíticos y la mejora continua

El conocimiento previo, y la evaluación de riesgos y deben utilizarse para identificar parámetros, atributos y rangos asociados apropiados. Ambos conceptos deben gestionarse activamente a lo largo del ciclo de vida del producto, y la información debe actualizarse cuando sea necesario.

La gestión del conocimiento desempeña un papel fundamental en el desarrollo de PAs y durante el ciclo de vida posterior del PA. La propuesta de Guía determina que pueden considerarse como fuentes de conocimiento válidas:

- El conocimiento interno del desarrollo patentado de una empresa
- El conocimiento técnico, de las mejores prácticas y las tecnologías actuales de vanguardia,
- La experiencia analítica,
- El conocimiento de las expectativas regulatorias actuales,
- El conocimiento externo, a su vez entendido como:
  - la referencia a publicaciones científicas
  - la referencia a publicaciones técnicas o
  - La referencia a los principios científicos establecidos, también conocidos como estado del arte.

La propuesta de Guía fomenta el uso de la gestión de riesgos de calidad para conseguir un desarrollo de un PA sólido que reduzca al mínimo el riesgo de un rendimiento deficiente y la notificación de resultados incorrectos. La evaluación de riesgos debe estar orientada a:

- Identificar parámetros del PA con impacto potencial sobre su rendimiento.

- Evaluar el impacto potencial de los parámetros del PA en el desempeño del procedimiento.
- Identificar y priorizar los parámetros analíticos que deben investigarse experimentalmente.

En lo que respecta a las herramientas a utilizar para realizar una evaluación de riesgos, la Guía cita los diagramas de Ishikawa. Sin embargo, existen otros procedimientos como el análisis de fallos y eventos (FMEA en inglés), que utilizado juntamente con el análisis preliminar de peligros (PHA en inglés) son una herramienta adecuada para evaluar la severidad, probabilidad y detectabilidad de un riesgo.

### 3. Evaluación de la robustez y los rangos de parámetros de los procedimientos analíticos

La robustez de un PA es una medida de su capacidad para cumplir con los requisitos de desempeño esperados durante el uso previsto del mismo. Es, por tanto, un parámetro

Factor de riesgo: Grado de modificación	Estrategia	Pruebas de la idoneidad de un nuevo procedimiento
Modificación del principio del PA (base fisicoquímica/bioquímica)	Validación completa del nuevo procedimiento  y  Análisis comparativo de muestras representativas y estándares.  y/o  Demostración de que la capacidad del PA para discriminar entre resultados aceptables y no aceptables sigue siendo comparable	Se evalúan las características de desempeño del PA y se evidencia que se cumplen los criterios después de la modificación  y  Los resultados son comparables después de que la modificación  o  las diferencias son aceptables y el impacto potencial en la especificación es evaluado
Modificación dentro del mismo principio de PA, por ejemplo:  1. Modificación de procedimientos 2. Transferencia de procedimientos a diferentes ubicaciones/entornos	Revalidación parcial o total de las características de desempeño del PA afectadas por el cambio  y/o  Análisis comparativo de muestras y normas representativas	Se evalúan los atributos del PA y se evidencia que se cumplen los criterios después de la modificación  y  Los resultados son comparables después de que la modificación  o  las diferencias son aceptables y el impacto potencial en la especificación es evaluado

Tabla 1. Ejemplos de evaluación del cambio del procedimiento analítico.

# GVS

FILTER TECHNOLOGY

## THE ONLY WAY TO SAY FILTRATION

With 40 years of experience GVS Group is one of the world's leading manufacturers of membranes and microfiltration devices, with applications in the laboratory, medical and pharmaceutical markets, food & beverage and automotive. GVS Life Sciences division offer a full line of laboratory filtration and analysis products, providing an incomparable experience for customer in the analytical, chemistry and life science laboratories. We offer a full line of research tools for filtration.



AIR MONITORING



MICROBIOLOGY



SAMPLE PREPARATION



MOLECULAR BIOLOGY

tro esencial cuya validación presenta cierta complejidad. El enfoque AQBd proporciona asistencia a este respecto. El conocimiento previo y los resultados de la evaluación de riesgos pueden ayudar a la selección de parámetros un investigar durante la validación de la robustez.

La propuesta de Guía incluye una novedad disruptiva respecto al procedimiento de cualificación de un PA establecido en la ICH Q22. La Guía establece que, si la evaluación de la robustez ya se llevó un cabo durante el desarrollo, no es necesario repetirla durante la validación siempre y cuando los parámetros a evaluar en el estudio de robustez no presenten una alta variabilidad inherente. En este último caso, la validación de la robustez puede emplearse para investigar rangos más amplios.

#### 4. Estrategia de control del PA

La estrategia de control del PA incluye la definición de los parámetros del PA que necesitan control, y la prueba de idoneidad del sistema (SST). Esto puede incluir (pero no se limita a):

- La muestra,
- Los materiales de referencia
- Los reactivos,
- Las preparaciones de muestra y control,
- La programación del equipo,
- La generación de la curva de calibración,
- El uso de las fórmulas para el cálculo de los resultados notificarles
- Otros pasos necesarios.

La propuesta de Guía establece que el nivel de detalle debe permitir a un analista cualificado realizar el análisis e interpretar los resultados (como el nivel de detalle en una farmacopea regional para una sustancia similar).

Como novedad la Guía establece que además de la SST, puede ser necesaria una evaluación de la idoneidad de la muestra para asegurar la validez de un resultado.

Respecto a las especificaciones de los parámetros analíticos, la propuesta de Guía recuerda que de acuerdo con ICH Q12<sup>6</sup>, estas serán definidas, propuestas y justificadas por el solicitante y aprobadas por las autoridades reguladoras. Se establece que las especificaciones pueden consistir en criterios de rendimiento (por ejemplo, en el ATP o como parte de la SST), el principio del PA (es decir, la base fisicoquímica o la tecnología específica) y los puntos de ajuste y/o rangos para uno o más parámetros.

#### 5. Gestión del ciclo de vida y cambios posteriores a la aprobación de los procedimientos analíticos

A lo largo del ciclo de vida del PA puede ser necesario realizar una modificación del mismo, que pueden implicar la modificación de los procedimientos existentes o un reemplazo completo, incluida la introducción de una nueva tecnología. La Guía propone una serie de herramientas basadas en los postulados establecidos en la ICH Q126:

- Categorización de los cambios propuestos basada en el riesgo
- Protocolos de gestión de cambios posteriores a la aprobación del PA (PACMP) que proporcionen una explicación detallada de cómo se gestionarán los cambios futuros y su adecuado registro.
- Documento de gestión de cambios del ciclo de vida (PLCM), una herramienta facilitadora de la comunicación reglamentaria sobre los posibles cambios posteriores a la aprobación.
- El propio Sistema de Calidad, en el que se documentan todos los cambios, incluidos aquellos que no requieren presentación reglamentaria

Hasta la fecha, cualquier cambio en un PA vinculado a la liberación de lotes de un medicamento o a la evaluación de la estabilidad debe informarse a las autoridades regulatorias competentes. La Guía propuesta habilita a gestionar internamente el cambio en las especificaciones del PA siempre y cuando este cubierto, bien por el espacio de diseño, o por el rango de un parámetro analítico, en el que el PA es operativo, es decir en el que se ha validado que se cumplen las especificaciones y se ha justificado que se garantiza la calidad del resultado analítico. En los casos en que se proponga un nuevo parámetro, el riesgo asociado a los posibles cambios debe evaluarse por adelantado para definir la categoría de notificación adecuada. Los factores que considerar son:

- la importancia del atributo de calidad que se está midiendo,
- la complejidad de la tecnología
- el alcance del cambio.

Las medidas de reducción de riesgos pertinentes deben identificarse sobre la base de los conocimientos sobre productos y procesos, así como de la comprensión del PA y la estrategia de control del PA propuesta. La figura 4 muestra un esquema del proceso de evaluación.

El resultado de la evaluación de riesgos influye el diseño y el alcance de los estudios nece-

sarios para respaldar el cambio, incluida una estrategia de transición adecuada para demostrar que el procedimiento revisado o nuevo es adecuado para su propósito.

La Guía proporciona ejemplos de evaluación del cambio del PA en función de la magnitud del cambio y de la categoría de riesgo identificada. La tabla 1 recoge los ejemplos planteados.

#### 6. Miscelanea

La propuesta de Guía incluye apartados específicos en los que se define la estrategia para el desarrollo de PAs que incorporan modelos de calibración multivariante, los criterios para el desarrollo de PAs para la liberación de producto a tiempo real con capacidad de evaluar y garantizar la calidad del producto en proceso y/o final en función de información obtenida en el proceso del proceso, que generalmente incluyen una combinación válida de los atributos de los material y controles de proceso, indicaciones precisas para el registro, y 3 anexos con ejemplos interesantes para ayudar a definir las estrategias de validación del MODR, los componentes del ciclo de vida del modelo multivariante, y los parámetros de ciclo de vida de un PA.

#### Conclusión

La propuesta de Guía supone una revolución para los laboratorios de control de calidad de la industria farmacéutica. Afecta al modo de desarrollar un PA, repercute en la validación de un ensayo, y afecta al desempeño del mismo, todo ello de manera positiva, ya que se van a tener en cuenta desde el diseño las problemáticas relacionadas con los riesgos inherentes al desempeño de un ensayo en su ciclo de vida

#### Referencias

1. ICH guideline Q14 on analytical procedure development (Step 2b). EMA/CHMP/ICH/195040/2022 (<https://www.ema.europa.eu/en/ich-q14-analytical-procedure-development>).
2. ICH Q2(R2). Validation of analytical procedures. CPMP/ICH/381/95 y EMA/CHMP/ICH/82072/2006 (<https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-procedures>).
3. ICH Q9 Quality Risk Management. EMA/CHMP/ICH/24235/2006 (<https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management>).
4. General Chapter <1220> Analytical Procedure Life Cycle. USP-NF 2022, Issue 1
5. Technical Review of MHRA Analytical Quality by Design Project. MHRA 2019 ([https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/807416/AQB\\_D\\_Technical\\_Document\\_-\\_Final\\_L04\\_June\\_2019.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/807416/AQB_D_Technical_Document_-_Final_L04_June_2019.pdf)).
6. ICH Q12 Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. EMA/CHMP/ICH/804273/2017. (<https://www.ema.europa.eu/en/ich-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management>).



## Desde 1992, cuidando del aire que respiras.

Casi 30 años fabricando soluciones de filtración, poniendo nuestra experiencia al servicio de la protección de las personas, los procesos y el medio ambiente.



Sabemos que la calidad es fundamental. Por eso, hemos trabajado para tener las certificaciones que lo ratifican y nuestros filtros tengan la calidad que mereces.

