

ARTICULO DE INVESTIGACION

DISEÑO DE PROCESOS DE PRODUCCIÓN DE TABLETAS CON INGREDIENTES ACTIVOS BIOLÓGICOS

MANUFACTURE PROCESSES DESIGN FOR TABLETS WITH BIOLOGICAL ACTIVE INGREDIENTS

José García Suárez^a (0000-0003-2242-8318)
Aurora Margarita Gutiérrez García^a (0009-0001-8489-2995)
Alidagmi Míguez Suárez^a (0000-0001-6459-2162)
Isabel Jiménez Gómez^a (0009-0004-6683-7759)
Olga Lidia Rodríguez Piñero^a (0009-0005-2182-6156)
Lourdes Zumalacárregui de Cárdenas^b (0000-0001-6921-737X)

^a Empresa Laboratorios Medsol, BioCubaFarma, La Habana, Cuba.

^b Universidad Tecnológica de La Habana, La Habana, Cuba.

a* jgarcia@oc.medsol.cu

Recibido: 04 de marzo de 2025;

Aceptado: 03 de abril de 2025;

RESUMEN

Los ingredientes activos biológicos se han convertido gradualmente en las moléculas terapéuticas más atractivas que los fármacos de pequeña masa molar a causa de su alta selectividad, eficacia y menos efectos secundarios. Debido a la escasa estabilidad y la permeabilidad limitada a través del tracto gastrointestinal (TGI) y los epitelios, las moléculas biológicas terapéuticas suelen administrarse por vía parenteral. Dada la gran demanda de administración oral en uso clínico, unas variedades de investigaciones se centraron en el desarrollo de nuevas tecnologías con el fin de superar las barreras gastrointestinales para estas macromoléculas, entre otras, el recubrimiento entérico, inhibidores de enzimas, potenciadores de la permeación, nanopartículas y microdispositivos intestinales. Una de las tendencias actuales en la industria farmacéutica es la fabricación de medicamentos más amigables para el paciente. Las tabletas son formulaciones no invasivas y de fácil manejo en el consumo. Sin embargo, las biomoléculas tienen características específicas que las diferencian de los ingredientes químicos. El objetivo de este trabajo es resaltar los aspectos que se deben tener en cuenta para desarrollar este tipo de producción desde el laboratorio hasta su comercialización. El proceso de fabricación industrial de medicamentos está sufriendo una importante transformación, los sistemas de calidad utilizados tradicionalmente en el desarrollo y fabricación de fármacos han evolucionado rápidamente hacia procesos de desarrollo y fabricación que utilizan los principios de la calidad por diseño (QbD), cuya filosofía es la planificación de la calidad, unido a una adecuada gestión de riesgos para alcanzar el perfil de calidad deseado y que el medicamento garantice su eficacia terapéutica.

Palabras clave: ingredientes activos biológicos, calidad, diseño, tabletas.

ABSTRACT

The biological active ingredients have gradually become more attractive therapeutic molecules than small molecular drugs due to their high selectivity and efficacy, but fewer side effects. Owing to the poor stability and limited permeability through gastrointestinal (GI) tract and epithelia, the therapeutic biologicals are usually administered by parenteral route. Given the big demand for oral administration in clinical use, a variety of researches focused on developing new technologies to overcome GI barriers of biologicals, such as enteric coating, enzyme inhibitors, permeation enhancers, nanoparticles, as well as intestinal microdevices. One of the current trends in the pharmaceutical industry is the manufacture of more patient-friendly medications. The tablets are non-invasive formulations that are easy to handle in consumption since they can be supplied at home. However, biomolecules have specific characteristics that make them different from chemical ingredients. The objective of this work is to highlight the aspects that must be taken into account to develop this type of production from the laboratory to its commercialization. The industrial drug manufacturing process is undergoing a significant transformation; the quality systems traditionally used in the development and manufacturing of drugs have rapidly evolved towards development and manufacturing processes that use the principles of quality by design (QbD), whose philosophy is quality planning, together with adequate risk management to achieve the desired quality profile and for the medicine to guarantee its therapeutic efficacy.

Keywords: biological active ingredients, quality, design, tablets.

INTRODUCCIÓN

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezcla de polvos, de dosis unitaria en la cual están contenidos principio (s) activos (s) y excipientes; es una de las formas farmacéuticas más populares administradas por vía oral, son de tamaño variable que puede oscilar entre 5 y 17 mm, la forma puede ser redonda, oblonga, biconvexa, plana en la superficie, entre otras. Los excipientes pueden actuar como diluentes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes y aglutinantes; destacando que algunos de ellos poseen una o más de las características mencionadas.

El empleo de biomoléculas como agentes terapéuticos se prefiere cada vez más que las moléculas pequeñas debido a su alta especificidad para el sitio de acción y la reducción de los efectos adversos. Los medicamentos biológicos orales pueden garantizar una medicación fácil de administrar a un mayor número de pacientes, incluidos pediátricos y geriátricos, teniendo en cuenta las ventajas de ser una vía de administración indolora y no invasiva que garantiza el cumplimiento y aceptabilidad del paciente, lo que conduce a mayores beneficios terapéuticos, y posibilidades de autoadministración sin necesidad de intervención de profesionales sanitarios. Sin embargo, la administración oral de biofármacos no está exenta de problemas y desafíos. La naturaleza ingredientes activos biológicos, su mecanismo de absorción y susceptibilidad y tolerancia al duro entorno del tracto gastrointestinal (TGI), son factores fundamentales que determinan la eficacia y los beneficios terapéuticos, sin que los pacientes experimenten efectos secundarios no deseados. En tiempos recientes, la investigación sobre la evaluación de las vías orales para su administración ha logrado avances significativos para abordar y superar estos inconvenientes. (Bashir et al., 2023) Reviste particular interés por parte de los organismos reguladores y las industrias farmacéuticas la mejora en la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos relacionados con la salud de los pacientes desde las etapas iniciales de desarrollo que comprende los principios activos, excipientes, formulaciones y procesos entre otros parámetros. Estas entidades reguladoras han comenzado a centrarse y exigir el desarrollo de productos farmacéuticos teniendo en cuenta la calidad por diseño (QbD) desde su desarrollo. (Khan et al., 2024)

En el marco de la 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.

Atendiendo al conjunto de regulaciones vigentes, el objetivo de este trabajo es resaltar los aspectos que se deben tener en cuenta para desarrollar la producción de tabletas con ingredientes activos biológicos desde el laboratorio hasta su comercialización.

Desarrollo del tema

Aunque la presentación oral de los biofármacos ha atraído un enorme interés de las compañías farmacéuticas, hay muchos factores que impiden el desarrollo de medicamentos biológicos orales, como inestabilidad en el tracto gastrointestinal, la mala permeabilidad a través del epitelio intestinal y la dificultad en el desarrollo de la formulación. (Bashir et al., 2023)

Los esfuerzos académicos se centran en desarrollar algunas tecnologías novedosas para mejorar la absorción oral. Dentro de las estrategias de diseño existen enfoques diferentes para mejorar la biodisponibilidad en la administración oral a través de los siguientes mecanismos: potenciadores de la permeación, inhibidores de enzimas y moduladores del pH, sistemas poliméricos mucoadhesivos, modificación estructural, pegilación, recubrimientos entéricos, microesferas, liposomas, micropartículas/nanopartículas. También se plantea la combinación de los mecanismos anteriormente enunciados. Sin embargo, este campo aún es inmaduro y factores que influyen en la permeabilidad, el metabolismo, la farmacocinética y la farmacodinámica de las macromoléculas aún deben revelarse y abordarse por completo experimentalmente. (Bashir et al., 2023) (Khan et al., 2024) (Simões et al., 2024) (Nunavath et al., 2024) (Dan et al., 2020) (Dan, 2019) (Karsdal et al., 2015) (Bækdal et al., 2021) (Brayden et al., 2020) (Stern et al., 2013) (Yin et al., 2014) (Zhu et al., 2021). En la Tabla 1 se presentan algunos resultados obtenidos al aplicar las estrategias enunciadas.

Tabla 1. Estrategias para mejorar la biodisponibilidad oral de los medicamentos biológicos.

Estrategias	Resultados
Potenciadores de la permeación /absorción	Incremento de la permeabilidad a través del epitelio intestinal
Inhibidores enzimáticos	Protección del medio ácido y enzimas proteolíticas del tracto gastrointestinal
Modificaciones estructurales	Incremento de la permeabilidad, solubilidad y resistencia a la degradación proteolítica
PEGilacion	Protección de las enzimas proteolíticas, baja inmunogenicidad, mejoramiento de la biodisponibilidad y perfil farmacocinético
Péptidos penetrantes de células	Incremento de la permeación y liberación al sitio específico
Sistemas de polímeros mucoadhesivos	Penetración a través de la capa de moco altamente viscosa, protección enzimática, liberación a sitio específico
Microesferas, nanopartículas y liposomas	Mejoramiento de la biodisponibilidad, farmacocinética, estabilidad física, permeación epitelial y protección enzimática

Actualmente, los enfoques basados en las nanotecnologías han demostrado potencial para desarrollar formulaciones orales de los biofármacos. (Brayden et al., 2020) (Zizzari et al., 2021)

La acción combinada de estas tecnologías innovadoras, pudiera mejorar la absorción, penetración y difusión de las macromoléculas para lograr un efecto farmacológicamente significativo de biodisponibilidad.

Los potenciadores de la permeación/absorción son sustancias que facilitan la permeación a través de las mucosas y se puede coadministrar con el biofármaco para aumentar su capacidad de cruzar el moco o capas de células epiteliales. Un criterio adecuado para estos agentes es una buena seguridad, perfil no tóxico, farmacológica y químicamente inerte, no irritante y no alérgico. Estos potenciadores de la permeación son agentes tensioactivos, sales biliares, ácidos grasos y agentes quelantes. Los potenciadores de la permeación son específicos de los sitios de absorción. (Brayden et al., 2020) (Shu et al., 2021)

En la Tabla 2 se resumen algunos resultados acerca del mecanismo de acción de los productos potenciadores de la permeación utilizados en formulaciones orales de biológicos.

Tabla 2. Potenciadores de la permeación en formulaciones orales de biológicos (Brayden et al., 2020)

Clase	Ejemplos	Mecanismo de acción
Agentes quemantes	Ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), ácido etilenglicol tetraacético (EGTA)	Modula la integridad estructural de uniones estrechas.
Surfactantes	Lauril sulfato de sodio, éteres de polioxietileno, <i>tween</i>	Desestabiliza tanto las proteínas como los lípidos de la membrana e incrementa el espacio intracelular para la transportación de las moléculas
Sales biliares	Salicilatos, glicocolato de sodio	Surfactante endógeno, actúa sobre la concentración miscelar crítica para eliminar componentes de la membrana lipídica
Ácidos grasos y sus sales	Ácido oleico, ácido linoleico y ácido caprílico	Desintegrante de uniones estrechas y solubilizadores de la bicapa lipídica

La modificación química de los biológicos terapéuticos puede mejorar la estabilidad y la penetración a la membrana, disminuir inmunogenicidad y mejorar la resistencia a la degradación proteolítica. Posibles formas de cambiar la estructura del principio activo son: la modificación de las cadenas laterales de aminoácidos, el cambio de la concentración de carbohidratos, o mediante la conjugación con moléculas lipófilas como los ácidos grasos para aumentar la hidrofobicidad, ya que es la forma preferida de una molécula para la absorción por difusión pasiva a través de barreras biológicas

Los inhibidores enzimáticos y la modulación del pH son una alternativa a la alteración estructural. Estos agentes pueden ser coadministrados con los biológicos para reducir la actividad enzimática o alterar el pH del microambiente. La modulación del pH puede afectar la entrega del fármaco en las superficies de las mucosas. Los polímeros que se adhieren a las superficies mucosas son hidrófilos en naturaleza con propiedades viscoelásticas. Están constituidos por numerosos grupos formadores de enlaces de hidrógeno, mostrando la capacidad de las largas cadenas poliméricas de interpenetrar en el moco y el tejido epitelial. La hidrofiliidad y la alta masa molar de los polímeros mucoadhesivos aumentan la solubilidad de los biológicos mal absorbidos al mismo tiempo que los protege de la degradación enzimática. Los polímeros mucoadhesivos comúnmente utilizados son polímeros aniónicos como la carboximetilcelulosa (CMC) y el alginato de sodio.

Métodos de fabricación

En la literatura consultada no se precisa cuál de los métodos tradicionales de fabricación de tabletas se emplea para el caso de los biofármacos. Dichos métodos incluyen la granulación por vía húmeda, la granulación por vía seca o doble compresión y la compresión directa. Sin embargo, teniendo en cuenta las etapas de cada uno de estos procesos de manufactura y las ventajas de la compresión directa por su simplicidad y bajo costo, pudiera ser esta la vía de elección. Muchos de los comprimidos que se fabrican en el mundo se hacen por esta técnica. En general es un proceso de pocos pasos que involucra la mezcla de principios activos y excipientes sin un tratamiento previo. Se debe considerar que el componente mayoritario en una formulación debe poseer el grado necesario de fluidez y compactabilidad. Una buena propiedad de compactación en la forma seca está determinada por la unión de superficies ásperas y porosas aunadas a mecanismos de enlaces por fuerzas de Van der Waals y/o enlaces hidrofílicos que agrupan al principio activo con los excipientes.

Las ventajas del proceso de compresión se pueden resumir en: un gran ahorro de energía, áreas, equipos y materiales y la simplicidad del proceso, lo que hace que las validaciones de los procesos que involucran esta técnica sean más sencillas. Como quiera que este proceso no utiliza pasos de secado a temperaturas elevadas, es ideal para principios activos sensibles a la humedad y al calor. Por otra parte, los comprimidos obtenidos tienen mayor estabilidad física, con menor variación en la dureza y la porosidad. Con este proceso, la extracción del principio activo es más sencilla al no estar ligado a otro compuesto y con ello, la desintegración de las tabletas es mejor.

Recubrimiento entérico para administración oral de biofármacos

Los medicamentos de origen biológico se absorben en el intestino delgado, donde el pH es más alto que el del estómago y el páncreas. Son muy sensibles a la degradación enzimática, lo que requiere una protección especial frente a las enzimas gástricas y pancreáticas. Para protegerlos de la degradación, se utilizan polímeros sensibles al pH como el recubrimiento entérico. (Stern et al., 2013) (Tyagi et al., 2023) Estos polímeros protegen las proteínas del pH estomacal bajo y aceleran su liberación en el sitio de absorción del intestino delgado. Por ejemplo, la administración oral de insulina requiere que dicho polímero permita la liberación en un sitio específico mientras se transmite por el tracto gastro intestinal (TGI). Actualmente, la forma preferida de administrar insulina es la vía parenteral, pero, al ser una proteína producida naturalmente por el páncreas, es susceptible a la degradación por las enzimas proteolíticas cuando pasa por el TGI. Para mejorar y controlar la administración oral de insulina específica del pH dentro del TGI, algunos investigadores emplearon cápsulas de gelatina recubiertas entéricamente con diferentes proporciones de un polímero poliacrílico (Eudragit RS, L y S) para facilitar la liberación de insulina dependiente del pH. Los estudios in vivo en ratas mostraron una liberación máxima de insulina a pH 7,5 y 8,0 a partir de las formulaciones que contenían Eudragit RS. Los estudios realizados midiendo la concentración de glucosa en sangre de las ratas, mostraron un nivel significativo de hipoglucemia obtenido para estas formulaciones en comparación con el grupo de control. (Bashir et al., 2023) (Simões et al., 2024) (Karsdal et al., 2015)

Otro polímero sensible al pH que se ha utilizado para la administración oral exitosa de insulina es el copolímero de ácido metacrílico. Este polímero puede servir como protección para la insulina frente a peptidasas entéricas y pancreáticas y también permitir su síntesis a escala comercial. También se ha utilizado una formulación de ácido 5-amino-salicílico encapsulada con copolímero de ácido metacrílico para tratar la colitis ulcerosa. Los copolímeros de ácido metacrílico son solubles a un pH superior a 7 y en sí mismos no son tóxicos por naturaleza. La sensibilidad al pH de la insulina encapsulada en ácido metacrílico mostró su liberación parcial en el colon y la disolución completa del polímero en el duodeno. Los estudios de rayos X de la formulación mostraron un perfil de fármaco intacto dentro de la cápsula hasta que llega a la región del ciego. Se observó la ventaja de la administración oral de insulina sobre su administración parenteral al notar que el nivel de glucosa en sangre no disminuyó inmediatamente después de la administración oral, evitando así la aparición de hipoglucemia dramática inmediata que se observa después de la inyección de insulina (Bashir et al., 2023) (Simões et al., 2024) (Karsdal et al., 2015)

Existen pocas desventajas asociadas con el recubrimiento entérico de los biológicos terapéuticos. A pesar de que este tipo de recubrimiento mejora la bioactividad de los biofármacos encapsulados, no desempeña ningún papel en la mejora del proceso de absorción. Para minimizar estos inconvenientes, además del componente proteico, se pueden agregar inhibidores de proteasa y potenciadores de la permeabilidad de la membrana que pueden mejorar la eficacia general de las formulaciones de biofármacos con recubrimiento entérico. (Karsdal et al., 2015)

En resumen, es necesario considerar determinados elementos en cada etapa de desarrollo de un medicamento. Durante la preformulación es necesario realizar la caracterización físico química, biológica y microbiológica de los principios y los excipientes, así como contar con el perfil biofarmacéutico requerido. Se debe evaluar la compatibilidad excipiente-principio activo y excipiente-excipiente y realizarse estudios de estabilidad. En el paso de formulación es importante obtener una fórmula maestra balanceada, el cumplimiento de las especificaciones de calidad y demostrar la viabilidad a nivel productivo. El producto resultante debe ser estable, biodisponible y económicamente factible.

La industria farmacéutica es reconocida como una de las más exigentes en cuanto al cumplimiento de estándares de calidad, considerando la criticidad de los procesos y productos que elabora. Sin embargo, a pesar de ello, frecuentemente se reportan eventos que comprometen la calidad de los medicamentos, los que principalmente se encuentran asociados al diseño, tanto del producto como de su proceso de fabricación. Igualmente, la inadecuada estandarización de los procesos obliga a la permanente actualización de la información reportada ante los organismos reguladores para lograr la autorización de comercialización del producto, lo que se traduce en costosas inversiones de recursos, tiempo y esfuerzo tanto para las empresas como para los organismos de control. Por tal razón, durante los últimos años se han enfocado los esfuerzos hacia la búsqueda e implementación de estrategias basadas en la gestión del conocimiento y en la gestión del riesgo en calidad, las que en conjunto se han consolidado en el concepto de calidad basada en el diseño. (Aru et al., 2024) (García et al., 2015)

La calidad en el diseño ha permeado transversalmente todas las áreas del desempeño farmacéutico, encontrándose estudios que incluyen, por ejemplo, el diseño de principios activos, el desarrollo de formas farmacéuticas, su escalado y manufactura y, la formulación de metodologías para análisis, limpieza y control en proceso.

La calidad se garantiza mediante un adecuado diseño del producto y del proceso y se aplica desde las primeras etapas del desarrollo hasta la escala industrial de producción.

El espacio de diseño es la combinación multidimensional de parámetros tales como: conocimiento de los materiales de partida, del proceso de fabricación, de las instalaciones y equipos, de los atributos de calidad y la variabilidad entre ellos, con el fin de ver que el impacto que ello suponga no afecta negativamente a la calidad. (Navarro, 2015)

El concepto de espacio de diseño proporciona desde el punto de vista regulatorio importantes ventajas ya que facilita que no haya que solicitar de las autoridades la aprobación a variaciones de atributos que están dentro del espacio de diseño. Asimismo, flexibiliza el proceso de fabricación siempre que se trabaje dentro del espacio, y si esto sucede, se puede llegar a alcanzar un control de calidad y una liberación a tiempo real con la consiguiente reducción de costos y agilidad de puesta en el mercado (European Medicines Agency, 2017) (Navarro, 2015) (Nava, 2020) (Mesut et al, 2015)

Para establecer el espacio de diseño, los laboratorios deben realizar el seguimiento de los tres lotes de validación de la forma tradicional con la finalidad de conocer los procesos de fabricación; seguidamente, verificar el registro de manufactura en lotes anteriores a la validación del producto y recopilar los datos de los atributos de calidad y parámetros de proceso establecidos previamente, esta evaluación también contempla la revisión de cambios y desviaciones para verificar si hubo algún inconveniente en los procesos; luego de ello, de acuerdo a un análisis de intervalo de tolerancia y del conocimiento del producto, se puede establecer un intervalo más estrecho para los atributos de calidad y parámetros de proceso y así optimizar la producción. (European Medicines Agency, 2017) (Navarro, 2015) (Nava, 2020)

La calidad por diseño (QbD) consiste en establecer los objetivos predefinidos en cuanto al perfil de calidad deseado para el medicamento, para el proceso y para los controles en proceso, basados en los conocimientos científicos actuales y en la gestión de riesgos.

Desarrollar productos farmacéuticos de alta calidad en el momento oportuno sigue siendo un desafío para la industria farmacéutica, que exige la aplicación de enfoques más innovadores y sistemáticos. En este contexto, la calidad por diseño QbD surgió como el nuevo paradigma subyacente a la modernidad del desarrollo farmacéutico. (Powar y Shirode, 2020)

Para el desarrollo o mejora de un producto farmacéutico, es imperativo su adecuado conocimiento y de su proceso de fabricación. Entre otros aspectos, es necesario disponer de información acerca de la variabilidad en la calidad de las materias primas, de los problemas más recurrentes que conducen a reprocesos, del historial de quejas y reclamaciones y del comportamiento de los estudios de estabilidad. (Khan et al., 2024) (Simões et al., 2024)

Todos los planteamientos de calidad basada en el diseño buscan obtener productos y procesos robustos, es decir insensibles tanto a factores externos difíciles de controlar como a la variación asociada a la formulación o a las condiciones de procesamiento. Disponer de un conocimiento de los conceptos teóricos y de los aspectos prácticos asociados al tipo de medicamento sirve de base para identificar los atributos críticos de calidad del producto, de los materiales de partida y de los parámetros críticos de control de proceso, para efectuar los análisis de riesgo y planear el conjunto de actividades de desarrollo que se consideren pertinentes. (García et al.,2015)

Dentro de los pasos involucrados en el desarrollo de productos basados en Calidad por diseño, se encuentra la definición de las dianas o el objetivo del medicamento en desarrollo; estas metas deben ser logradas para asegurar la calidad deseada del producto farmacéutico, necesario para su seguridad y eficacia. (Mesut et al, 2015)

Es importante conocer aspectos del desarrollo de un medicamento sólido en forma de tabletas. En primer lugar, la naturaleza del componente farmacéutico activo determina la complejidad del proceso productivo, los métodos de fabricación, los excipientes y las técnicas de análisis a emplear. Es importante identificar las propiedades fisicoquímicas y biológicas del fármaco que pueden influir en el rendimiento del producto farmacéutico y su capacidad de fabricación. El análisis de la solubilidad, el contenido de agua, el tamaño de las partículas, las propiedades de los cristales, las propiedades de flujo, la actividad biológica y la permeabilidad constituyen elementos esenciales durante la producción de comprimidos. (García et al.,2015) (Mesut et al, 2015)

Los excipientes elegidos, su concentración y las características pueden influir en el desempeño del producto farmacéutico (p. ej., estabilidad, biodisponibilidad). Esto debe incluir todas las sustancias utilizadas en la fabricación del medicamento, ya sea que aparezcan o no en el producto terminado (por ejemplo, coadyuvantes de procesamiento). Se debe establecer la compatibilidad de los excipientes con otros excipientes, cuando sea relevante. También se debe demostrar la capacidad de los excipientes (p. ej., antioxidantes, potenciadores de la penetración, desintegrantes, agentes de control de la liberación) para proporcionar la funcionalidad prevista y actuar durante toda la vida útil prevista del producto farmacéutico. La información sobre el desempeño del excipiente se puede utilizar, según corresponda, para justificar la elección y los atributos de calidad del excipiente, y para respaldar la justificación de la especificación del medicamento. (European Medicines Agency, 2017) (Navarro, 2015)

Es necesario proporcionar un resumen que describa el desarrollo de la formulación, incluida la identificación de aquellos atributos que son críticos para la calidad del medicamento, teniendo en cuenta el uso previsto y la vía de administración, en el caso que ocupa, la vía oral. La información procedente de diseños experimentales formales puede ser útil para identificar variables críticas o interactuantes que podrían ser importantes para garantizar la calidad del medicamento.

Dentro del diseño se deben identificar y discutir las propiedades fisicoquímicas y biológicas relevantes para la seguridad, el rendimiento o la capacidad de fabricación del medicamento. Esto incluye las implicaciones fisiológicas de la sustancia del fármaco y los atributos de la formulación. Se podría proporcionar información que respalde la selección de las pruebas de disolución versus desintegración, u otros medios para asegurar la liberación del fármaco, y el desarrollo y la idoneidad de la prueba elegida. (European Medicines Agency, 2017) (Navarro, 2015) (Nava, 2020)

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

La planificación del desarrollo, se convierte en el sostén del producto, ya que la revisión bibliográfica, la recopilación de información de excipientes, principios activos, procesos de manufactura, el diseño de experimentos y experiencias previas, deben tener la robustez suficiente, para minimizar el proceso experimental y el número de ensayos en laboratorio.

Recopilar información sobre el principio activo, los excipientes y el proceso, generando un espacio de conocimiento, es decir, el estado del arte que relaciona la mayor cantidad de datos preexistentes, estableciendo un punto de partida que oriente la planeación del desarrollo.

La implementación de la calidad en el diseño se basa en cuatro etapas: la definición de objetivos, el diseño del producto y del proceso, la consolidación de QbD, el control del riesgo y el mejoramiento continuo. La evidencia disponible a partir de las experiencias reportadas en la literatura acerca de la implementación de QbD, sugiere que además de asegurar la capacidad de una empresa para proveer medicamentos cada vez con mejor calidad y seguridad para el paciente, se logran beneficios tales como la maximización de la eficiencia, mayor agilidad de los procesos y flexibilidad del sector de manufactura farmacéutica.

En la mayoría de los estudios de desarrollo de formulaciones, debido al fracaso en lograr la vida estante deseada, la necesidad de hacer cambios para el propósito de la modificación del proceso aumenta proporcionalmente. Además, la calidad del producto es determinada por el análisis del producto final.

De alguna manera, la calidad del producto no puede ser establecida y se garantiza el control de calidad sólo por las pruebas realizadas en el acabado producto. Como resultado de estas mejoras, se han desarrollado nuevas tecnologías para obtener soluciones más innovadoras, seguras y eficaces

Bajo esta perspectiva se hace necesario una planificación y planteamiento secuencial del desarrollo de producto, que permita, ejecutar procesos lógicos, que arrojen resultados de valor científico. Se recomienda, que se documente lo siguiente:

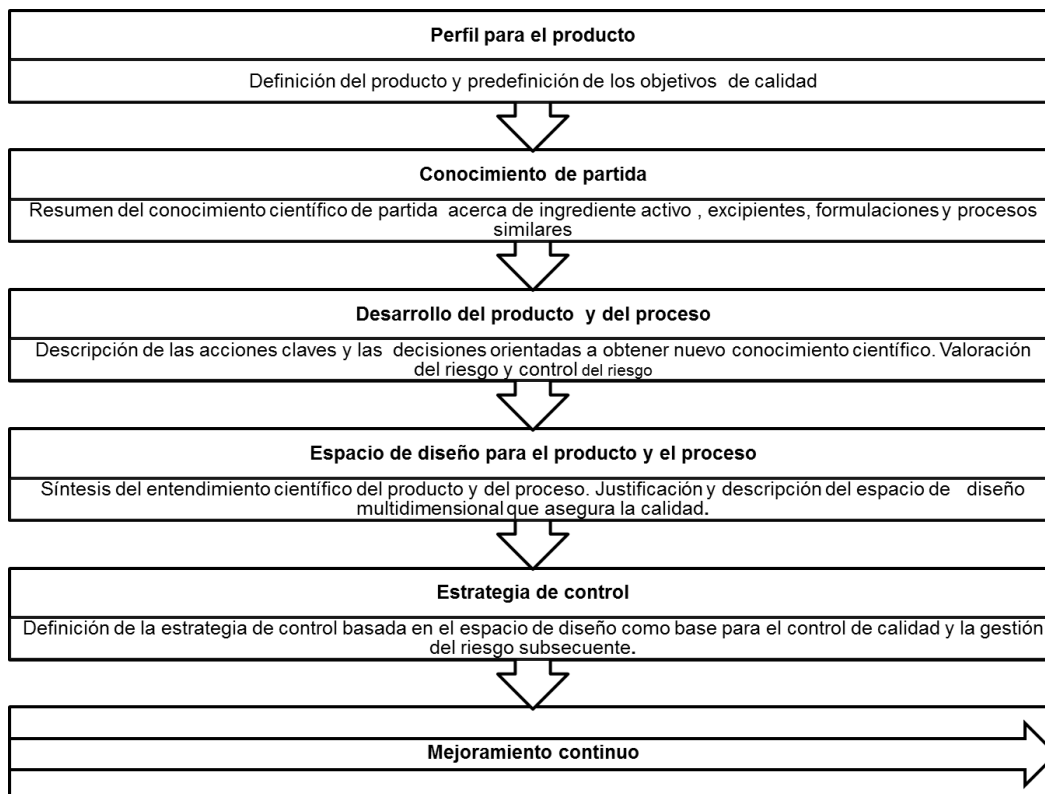


Fig. 1. Metodología de calidad basada en el diseño para el desarrollo de productos.

De acuerdo con lo anterior y a manera de síntesis, el enfoque de calidad por diseño (QbD), se define como un enfoque sistemático del desarrollo que empieza con objetivos predefinidos y hace especial hincapié en la comprensión del producto y del proceso, así como en el control del proceso, basado en criterios científicos y en la gestión de los riesgos para la calidad (ICHQ8).

Para obtener los beneficios deseables en el enfoque QbD, las herramientas clave son la incorporación de conocimiento previo, el uso de diseño estadístico de experimentos, el análisis de riesgos y la gestión del conocimiento.

Durante el desarrollo del medicamento, se debe tener un flujo que contenga el desglose de actividades previamente estructuradas, que permitan la fácil trazabilidad del proceso.

La gestión de riesgos

Incluye los procesos para llevar a cabo la planificación de la gestión de riesgos, así como la identificación, análisis, planificación de respuesta y control de los riesgos de un proyecto. Los objetivos de la gestión de los riesgos del proyecto consisten en aumentar la probabilidad y el impacto de los eventos positivos, y disminuir la probabilidad y el impacto de los eventos negativos en el proyecto.

El resultado de una evaluación de riesgos es una estimación cuantitativa o una descripción cualitativa del riesgo.

El ICH Q9 (R1) describe las principales herramientas que se pueden utilizar en calidad gestión de riesgos tanto por parte de la industria como de los reguladores. A pesar de las diferentes sugerencias, es importante seleccionar la herramienta más adecuada: Diagrama de Ishikawa, Matriz de estimación de riesgos (REM), Análisis modal de fallas y efectos (FMEA por sus siglas en inglés) y Análisis modal de fallas, efectos y criticidad (FMECA por sus siglas en inglés) son las herramientas más reportadas, ya sea por separado o en combinación.

En este contexto, un diagrama de Ishikawa se puede construir como una correlación causa-efecto entre todos los factores que constituyen un riesgo potencial para los atributos críticos de calidad (CQA) del producto. En este diagrama, los factores de riesgo se clasifican según diferentes categorías: materiales, fabricación, equipos, medio ambiente, métodos, entre otros. Cada variable mencionada en el diagrama de Ishikawa se puede clasificar aún más, utilizando herramientas adicionales. (Mesut et al, 2015)

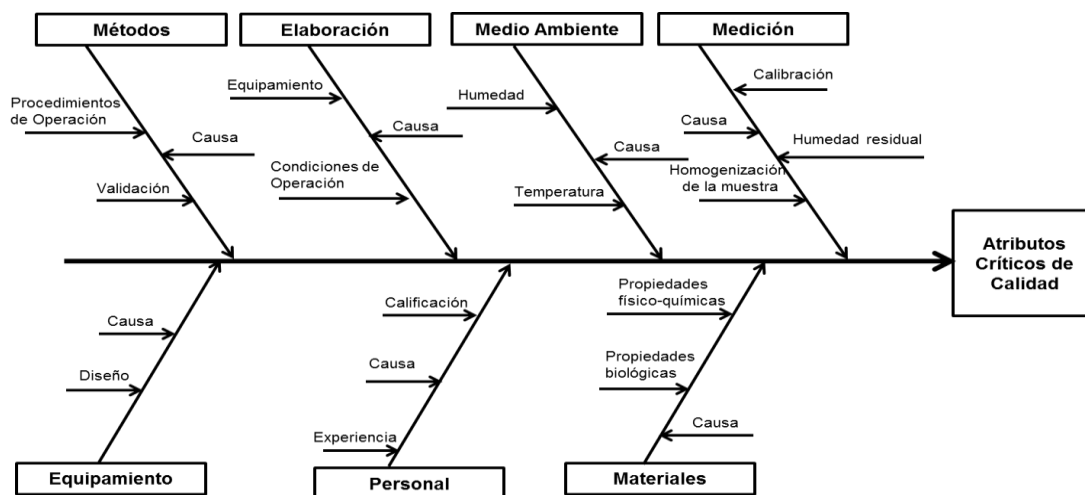


Fig. 2. Diagrama de Ishikawa para los atributos críticos de calidad.

En las siguientes tablas se muestran la relación de las guías Q8, Q9 y Q10 en las actividades de desarrollo del producto y desarrollo del proceso, dado que son las etapas relevantes para obtener un medicamento (Jiménez, 2016).

Tabla 3. Relación de las guías Q8, Q9 y Q10 en las actividades de desarrollo del producto (Jiménez, 2016)

	ICH Q8(R2) Actividades relacionadas	ICH Q9 Actividades relacionadas	ICH Q10 Actividades relacionadas
Definir el Perfil de calidad del producto (QTPP)	Estudios clínicos y no clínicos del ingrediente activo biodisponibilidad farmacocinética seguridad	Evaluación de riesgo formal y/o informal para valorar las necesidades del paciente y los riesgos potenciales del medicamento	Administración del conocimiento (información relevante para fundamentar el entendimiento análisis de riesgo y alcance de diseño de experimentos).
Estudios de preformulación	Caracterización del ingrediente activo: propiedades físicas, estabilidad química, degradación e interacciones potenciales de la formulación, desarrollo de pruebas analíticas	Determinar modos de falla y factores de riesgo para la estabilidad física y química del ingrediente activo.	Documentación del laboratorio. Informe del desarrollo, entre otros.

Estudios de factibilidad de la formulación	Compatibilidad de excipientes, desarrollo del método de disolución, diseño de experimentos iniciales	Determinar modos de fallas y factores de riesgo para las interacciones de excipientes
Formulación, optimización y selección	Caracterización de ingrediente activo excipientes y materiales. Diseño de experimentos, estabilidad del producto y condiciones de almacenaje desarrollo de relaciones in vivo-in vitro	Análisis de riesgo formal

Tabla 4. Relación de las guías Q8, Q9 y Q10 en el desarrollo de procesos (Jiménez, 2016).

	ICH Q8(R2) Actividades relacionadas	ICH Q9 Actividades relacionadas	ICH Q10 Actividades relacionadas
Factibilidad del proceso	Exploración de las operaciones unitarias, caracterización de intermediarios del proceso	Determinar modo de falla y factores de riesgo para las operaciones unitarias, clasificación de riesgos	
Desarrollo del proceso y optimización (escala laboratorio)	Diseño de experimentos para parámetros del proceso e interacciones con los materiales desarrollo del Espacio de diseño rangos operacionales de parámetros independientes conocimiento de las operaciones críticas del proceso	Evaluación de los riesgos para determinar parámetros que potencialmente impacten en la calidad (por ejemplo diagrama de Ishikawa), determinar pasos del proceso crítico y atributos de los materiales problemas potenciales de escalado	Registro de lotes y procedimientos de operación para la manufactura reporte de transferencia de tecnología, identificación y selección de proveedores que cumplan con las especificaciones de las materias primas
Desarrollo del proceso y optimización (escala piloto)	Piloto para verificar conocimiento del escalado, DOE y modelaje del efecto del escalado, desarrollo del espacio de diseño, desarrollo de tecnologías de medición en línea	Desarrollo de la estrategia de control de riesgos incluidos en el escalado	

Diseño y desarrollo de procesos

El diseño y el desarrollo de procesos tienen como objetivo diseñar un sistema robusto del proceso de fabricación, cuyo impacto de los parámetros de proceso (PP) en la calidad del producto final también debe entenderse profundamente. Para lograr un adecuado proceso de fabricación, se deben considerar para cada alternativa posible, los materiales requeridos y el equipamiento disponible. La escala de fabricación prevista también debe identificarse. Se debe lograr una completa comprensión tanto de los MA como de los PP.

El proceso de fabricación farmacéutica suele consistir en una combinación de una serie de operaciones unitarias realizadas, cuyos parámetros críticos de proceso (CPP) que amenazan la calidad del producto final e impactan sobre los atributos críticos de calidad, deben ser identificados, monitoreados y controlados para asegurar que el proceso produce un producto de la calidad deseada. (Powar y Shirode, 2020) (Mesut et al., 2015)

CONCLUSIONES

El diseño de procesos de producción de tabletas con ingredientes biológicos constituye un desafío para la industria farmacéutica debido no solamente a las barreras fisiológicas del organismo, sino también a la complejidad de esta forma farmacéutica sólida. En este contexto, se ha fomentado el establecimiento de enfoques más holísticos para el desarrollo farmacéutico con el empleo de la metodología Calidad por diseño, que implica un conocimiento profundo del proceso de formulación y fabricación exigido para optimizar la seguridad, eficacia y calidad de un producto farmacéutico en todas las etapas de desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aru, P.B., Gulhane, M.S., Katekar, V.A., Deshmukh, S. P. (2024). *Quality by Design (QbD) in pharmaceutical development: A comprehensive review* . *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 26(01), 328–340 <https://doi.org/10.30574/gscbps.2024.26.1.0019>
- Bækdal, T.A., Breitschaft, A., Donsmark, M., Maarbjerg, S.J., Søndergaard, F.L., Borregaard, J. (2021). *Effect of Various Dosing Conditions on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analogue in a Tablet Formulation* .*Diabetes Ther*, 12, , 1915–1927. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-021-01078-y>
- Bashir, S., Fitaihi, R., Abdelhakim, H.E. (2023). Advances in Formulation and Manufacturing Strategies for the Delivery of Therapeutic Proteins and Peptides in Orally Disintegrating Dosage Forms. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 182(1) <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106374>
- Brayden, D.J., Hill, T.A., Fairlie, D.P., Maher, S., Mrsnyd, R.J. (2020). *Systemic delivery of peptides by the oral route: Formulation and medicinal chemistry approaches*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 157, 2–36. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.05.007>
- Dan, N. (2019). *An Update on Pharmaceutical Strategies for Oral Delivery of Therapeutic Peptides and Proteins*Therapeutic Peptides and Proteins. Theses and Dissertations (ETD). Paper 506. <http://dx.doi.org/10.21007/etd.cghs.2019.0582>.
- Dan, N., Samanta, K., Almoazen, H. (2020). *An Update on Pharmaceutical Strategies for Oral Delivery of Therapeutic Peptides and Proteins in Adults and Pediatrics* . *Children*, 7, 307. doi:10.3390/children7120307
- European Medicines Agency (2017). *ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development*. EMA/CHMP/ICH/167068/2004 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-considerations-ich-guideline-q8-r2-pharmaceutical-development-step-5_en.pdf
- García, O.F., Vallejo, B.M., Mora, C.E. (2015). *La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica*. *Estudios Gerenciales*, 31, 68–78 <http://dx.doi.org/10.1016/j.estger.2014.09.005>
- Jiménez, J.E. (2016). Reformulación de una forma sólida basada en elementos de Calidad por Diseño (Quality by Design). Tesis que para obtener el título de químico farmacéutico biólogo. Universidad Nacional Autónoma de México . Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán <http://132.248.9.195/ptd2016/septiembre/0750986/0750986.pdf>
- Karsdal, M.A., Riis B.J., Mehta, N., Stern, W., Arbit, E., Christiansen, C., Henriksen, K. (2015). *Lessons learned from the clinical development of oral peptides*. *Br J Clin Pharmacol* , 79(5), 720–732, <https://doi.org/10.1111/bcp.12557>
- Khan, A., Naquvi, K.J., Haider, F., Khan, M.A. (2024) . *Quality by design- newer technique for pharmaceutical product development*. *Intelligent Pharmacy*, 2, 122–129 <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2023.10.004>
- Mesut, B., Özsoy, Y., Aksu, B. (2015). *The Place of Drug Product Critical Quality Parameters in Quality by Design (QbD)*. *Turk J Pharm Sci* 12(1), 75-92

- Nava, S. (2020). *Elaboración de un protocolo QbD para el desarrollo de tabletas de NLC-telmisartán; Etapa 0 Preformulación*. Tesis Licenciatura Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Facultad de Farmacia. <http://riaa.uaem.mx/xmlui/bitstream/handle/20.500.12055/3381/NAJSMR04.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Navarro, G. (2015). *Entendiendo la calidad por diseño en la producción de medicamentos*. DNSFFAA Salud Militar, 34(1), 12-18 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.2>
- Nunavath, R.S., Singh, M.T., Jain, A., Chakma, M., Arivuselvam, R., Sheik, M., Azeeze, T.A. (2024) *Quality by Design in Pharmaceuticals: A Review of its Impact on Regulatory Compliance and Product Quality*. Drug Res (Stuttg), 74(01), 18-23 DOI: 10.1055/a-2185-4916
- Powar, P.V., Shirode, D. S. (2020). *Quality by Design: Predefined Objected Quality and Quality Risk Management*. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 65(1), 14-26. <http://dx.doi.org/10.47583/ijpsrr.2020.v65i01.002>
- Simões, A., Veiga, F., Vitorino, C. (2024) *Question-based review for pharmaceutical development: An enhanced quality approach*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 195 <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.114174>
- Stern, W., Mehta, N., Carl, S. (2013). *Oral Delivery of Peptides by Peptelligence Technology*. Drug Development & Delivery, 13(2). <https://drug-dev.com/wp-content/uploads/2018/04/March-20132.pdf>
- Tyagi, P., Patel, C., Gibson, K., MacDougall, F., Pechenov, S. Y., Will, S., Revell, J., Huang, Y., Rosenbaum, A. I., Balic K., Maharoo U., Grimsbyand, J., Subramony, J. A. (2023). *Systems Biology and Peptide Engineering to Overcome Absorption Barriers for Oral Peptide Delivery: Dosage Form Optimization Case Study Preceding Clinical Translation* Pharmaceutics, 15(10), 2436. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15102436>
- Yin, N., Brimble, M.A., Harris, P.W., Wen, J. (2014). *Enhancing the Oral Bioavailability of Peptide Drugs by using Chemical Modification and Other Approaches*. Med chem, 4(12), 763-769 DOI: 10.4172/2161-0444.1000227
- Zhu, Q., Chen, Z., Paul, P.K., Lu, Y., Wu, W., Qi, J. (2021). *Oral delivery of proteins and peptides: Challenges, status quo and future perspectives*. Acta Pharmaceutica Sinica, 11(8), 2416-2448. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.04.001>
- Zizzari, A. T., Pliatsika, D., Gall F. M., Fischer, T., Riedl, R. (2021). *New perspectives in oral peptide delivery*. Drug Discovery Today, 26(4), 1097-1105 <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.01.020>

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses