

Perspectiva (Farmacopeica) de la USP sobre Fabricación Continua de Medicamentos^a

Panel de Expertos de la USP en Normas de Calidad para Fabricación Continua de Medicamentos: Nuno Matos,^{b,c,d} Shaukat Ali,^{b,c,e} Ahmad Almaya,^{b,f} Edmond Biba,^{b,g} Brian Carlin,^{b,c,h} Celia Cruz,^{b,i} Douglas Hausner,^{b,j} Eric Jayjock,^{b,k} Keith Jensen,^{b,l} Johannes Khinast,^{b,m} Pramod Kotwal,^{b,n} Markus Krumme,^{b,o} Kimberly Lamey,^{b,p} Fernando Muzzio,^{b,j} Thomas O'Connor,^{b,i} Mark Schweitzer,^{b,c,o} Raymond Skwierczynski,^{b,q} Bernhardt Trout,^{b,i} Amy Walia.^{b,r} [Descargo de responsabilidad de la FDA: El presente artículo expresa las opiniones del autor y no debe interpretarse como representación de las opiniones o políticas de la FDA.]

RESUMEN En este artículo de *Estímulo*, el Panel de Expertos de la USP en Normas de Calidad para Fabricación Continua de Medicamentos trata y evalúa: 1) la manera en que los procesos modernos de fabricación continua en la industria farmacéutica están afectando el futuro de la fabricación de productos farmacéuticos; 2) la situación actual de las expectativas reglamentarias específicas para la fabricación continua de medicamentos y la opinión sobre el marco reglamentario existente desde la perspectiva de este tipo de producción; 3) las propiedades de materiales y técnicas de caracterización necesarias para garantizar el éxito del procesamiento continuo; 4) las técnicas ya descritas en la *USP-NF* y qué otras técnicas deben incluirse como capítulos generales; 5) la importancia de las tecnologías analíticas del procesos en la fabricación continua de medicamentos y ejemplos sobre la forma de aplicación; y 6) los enfoques de gestión de riesgos en fabricación continua de medicamentos en comparación con los enfoques de procesamiento por partidas. El panel cree que esta es la primera vez que se intenta estandarizar una lista amplia de términos y definiciones que se utilizan en el ámbito de la fabricación continua de medicamentos.

ÍNDICE

1. [INTRODUCCIÓN](#)
2. [TÉRMINOS Y DEFINICIONES EN FABRICACIÓN CONTINUA DE MEDICAMENTOS](#)
 - 2.1 [Definición de Partida](#)
 - 2.2 [Fabricación/Fabricación Continua](#)
 - 2.3 [Velocidad de Flujo](#)
 - 2.4 [Capacidad y Velocidad de Producción Teóricas](#)
 - 2.5 [Tiempo de Residencia](#)
 - 2.6 [Distribución del Tiempo de Residencia](#)
 - 2.7 [Aumento de Escala, Escalamiento en Paralelo, Reducción de Escala](#)
 - 2.8 [Estado de Control](#)
 - 2.9 [Estado Estacionario](#)
 - 2.10 [Controles Técnicos y de Ingeniería y Estrategia de Control del ICH](#)
3. [CARACTERIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE LOS MATERIALES PARA APLICACIONES EN FABRICACIÓN CONTINUA FARMACÉUTICA](#)
 - 3.1 [Introducción](#)
 - 3.2 [Caracterización de las Propiedades de los Materiales y Control en la Fabricación de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales](#)
 - 3.3 [Propiedades de los Materiales y su Contribución en los Modos de Falla de la Cadena de Producción de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales \(Ilustrado para una Cadena de Producción por Compresión Directa\)](#)
 - 3.4 [Propiedades de los Materiales, Proceso de Fabricación y Atributos de Calidad del Producto](#)
 - 3.5 [Propiedades de los Materiales, Técnicas de Caracterización Respectivas y Disponibilidad en la *USP-NF*](#)
4. [GESTIÓN DE RIESGOS, TECNOLOGÍAS ANALÍTICAS DE PROCESOS Y HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS](#)
 - 4.1 [Introducción](#)
 - 4.2 [Tecnologías Analíticas de Procesos \(PAT\) en Fabricación Continua Farmacéutica](#)
 - 4.3 [Qué no Cambia en la Fabricación Continua de Medicamentos](#)
 - 4.4 [Qué Cambia en la Fabricación Continua de Medicamentos](#)

5. CONSIDERACIONES REGLAMENTARIAS Y ADOPCIÓN DE LA FABRICACIÓN CONTINUA DE MEDICAMENTOS POR PARTE DE LA INDUSTRIA

5.1 Adopción de la Fabricación Continua

5.2 Fabricación Continua en el Marco Reglamentario Existente

5.3 Fuentes de Información para el Desarrollo e Implementación de la Fabricación Continua

5.4 Aspectos Reglamentarios Clave que Deben Tratararse para Implementar la Fabricación Continua

REFERENCIAS

1. INTRODUCCIÓN

La fabricación continua de medicamentos se ha identificado como una Tecnología de Prioridad Nacional. Al reconocer los posibles beneficios que puede tener la fabricación continua en la fabricación de medicamentos, el congreso ha autorizado el financiamiento para respaldar la fabricación continua en los EE. UU. (1).

La FDA se encuentra fortaleciendo la capacidad de fabricación, instando a la industria farmacéutica a sumarse a la fabricación continua de medicamentos de una manera que no tiene precedentes. La FDA ha formado un equipo en tecnología emergente para ayudar a las empresas que deseen implementar tecnología innovadora, incluida la fabricación continua, para fabricar tanto medicamentos nuevos como existentes. Hasta ahora, la FDA y la Unión Europea (UE) han aprobado ORKAMBI y SYMDEKO de Vertex, y PREZISTA de Janssen. Asimismo, la FDA y la Agencia de Medicamentos y Dispositivos Médicos de Japón (PMDA) han aprobado Verzenio de Lilly, fabricado mediante fabricación continua de medicamentos.

En el último decenio, las empresas farmacéuticas y biotecnológicas han estado actualizando sus tecnologías e instalaciones de producción. La mayoría de los líderes del mercado están seguros de que la fabricación continua de medicamentos es el área para florecimiento de la innovación, algo que puede beneficiarlos debido a una mejor calidad de productos, menores riesgos en el aumento de escala y ventajas económicas a largo plazo.

Las empresas farmacéuticas ya se encuentran en proceso de adoptar la fabricación continua de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) o de productos terminados a través de innovación de tecnología de plataformas o desarrollo de líneas individuales.

Las organizaciones de fabricación por contrato, los fabricantes de genéricos y las firmas farmacéuticas más pequeñas en mercados emergentes (India, China, entre otros) han expresado gran interés en la fabricación continua de medicamentos y han comenzado a realizar esfuerzos en la evaluación, desarrollo e implementación de procesos de producción continua.

Las actividades de investigación y desarrollo (I+D) en fabricación continua de medicamentos, los foros de intercambio científico y los debates públicos han sido testigos de una tendencia en aumento en los últimos 5 años.

El rápido avance de la fabricación continua de medicamentos ha despertado el interés de la USP con respecto a la función de las normas de calidad en el futuro para este tipo de proceso de fabricación. La USP tiene interés en el tema de fabricación continua de medicamentos debido a que se encuentra alineado con su misión: «Mejorar la salud pública a nivel mundial mediante normas públicas y programas afines que ayuden a garantizar la calidad, seguridad y beneficio de medicamentos y alimentos». La producción continua de medicamentos proporciona una oportunidad para tener acceso amplio y constante a medicamentos de mejor calidad a precios más reducidos, y como tal, puede afectar de manera importante la misión de la USP.

La USP también ha determinado que la fabricación continua representa una gran oportunidad para que la farmacopea se establezca como líder de opinión en temas de calidad a la vez que mantiene un programa de normas seguras y sostenibles. La USP ha logrado obtener un conocimiento inicial sólido sobre el ámbito de fabricación continua a través de su División Científica y su División de Desarrollo Comercial Estratégico, estableciendo una buena participación de las partes interesadas. En la actualidad, la USP ha designado recursos para seguir entendiendo y evaluando los efectos de la producción continua de medicamentos, y se encuentra explorando la colaboración en investigación y capacitación con centros de investigación en fabricación continua y desarrollando talleres educativos en este tema para los fabricantes de productos genéricos.

Con el fin de evaluar la tecnología y las áreas donde la USP puede tener mayor impacto, en junio de 2016 la USP llevó a cabo un debate en mesa redonda entre representantes de la industria, del sector académico y expertos en normativas sobre este ámbito.

Algunos de los objetivos de esta mesa redonda incluyeron: 1) proporcionar una plataforma abierta para compartir conocimientos sobre fabricación continua de medicamentos e ideas sobre el futuro papel de las normas de calidad en este ámbito; 2) convocar un debate interactivo sobre los desafíos tecnológicos y de la calidad clave, así como las oportunidades en producción continua de medicamentos y recomendaciones para las vías de investigación correspondientes; 3) identificar estrategias de control y tecnologías novedosas y sólidas desde el punto de vista científico, que puedan facilitar y aumentar la fabricación continua de medicamentos para mejorar la calidad de medicamentos y producirlos consistentemente de manera segura y eficaz; y 4) elaborar un plan para la tecnología y calidad que permita acelerar el desarrollo, la implementación y la estandarización de la fabricación continua de medicamentos. En la mesa redonda también se identificaron las siguientes áreas en las que es necesario realizar investigaciones o evaluaciones adicionales: la necesidad de controles prospectivos (feed-forward) además de controles de retroalimentación; especificaciones basadas en el desempeño y estrategias para el uso de pruebas para la liberación de productos en tiempo real; influencia de excipientes y materias primas en la fabricación continua, especialmente en la variabilidad, las formulaciones flexibles y los excipientes presentes en niveles bajos; intercambio de información sobre prácticas de producción continua en toda la industria; limpieza y reensamblaje de equipos; costos de integrar la fabricación continua; aumento de la necesidad de ingenieros de procesos; requisitos para estandarización; definición de desviación y cómo tratarla; aumento de escala (scale-out) y validación; caracterización de materiales.

Con la finalidad de tratar los temas de interés indicados anteriormente, la USP creó el Panel de Expertos en Normas de Calidad para Fabricación Continua de Medicamentos, cuyos miembros pertenecen a la industria, el sector académico y las agencias reglamentarias. La función de este Panel de Expertos es proporcionar recomendaciones para contar con plan para el desarrollo e implementación de normas farmacopeicas de calidad para fabricación continua de medicamentos en los Capítulos Generales—Análisis Químicos (Comité de Expertos principal), Capítulos Generales—Análisis Físicos, y Capítulos Generales—Comités de Expertos en Formas Farmacéuticas. Dichas normas pueden incluir, entre otras: términos de estandarización, caracterización de materiales, validación/calificación del sistema, controles durante el proceso usando métodos estadísticos, pruebas de liberación en tiempo real y estandarización de equipos. Otros temas que el Panel tratará incluyen la identificación de tecnologías para caracterizar las propiedades físicas de materiales usados en la fabricación continua de medicamentos y en el desarrollo de normas de la USP pertinentes.

Las estructuras y procesos de establecimiento de normas de la USP pueden utilizarse en muchas áreas de fabricación continua de medicamentos, tales como: estandarización de la estrategia de control; estandarización de la caracterización de ingredientes representados en las monografías y los estándares de referencia físicos; estandarización de la liberación de productos; estandarización de los requisitos para equipos/sistemas; estandarización de la tecnología de sensores; y estandarización del modelado del sistema. Debido a la amplia gama de temas que pueden tratarse, el Panel de Expertos ha decidido presentar, como primer paso, este artículo de Estímulo con el objetivo de llegar a un público más amplio para obtener comentarios sobre los aspectos de la fabricación continua de medicamentos que consideren más pertinentes para ser tratados en el corto plazo. Con el fin de lograr este objetivo, el Panel de Expertos invita a la comunidad científica, reglamentaria y de la industria a hacernos llegar sus comentarios sobre los conceptos que se establecen en este artículo. Sus comentarios ayudarían considerablemente en la elaboración de normas y guías de la USP, que facilitarán la implementación robusta de la producción continua en la fabricación de productos farmacéuticos.

En el artículo, el Panel presenta el primer intento de consenso para estandarizar los términos y definiciones en el campo de fabricación continua de medicamentos, y se han seleccionado los más importantes a partir de una lista terminológica mucho más extensa extraída de diversos documentos. Asimismo, presenta una revisión general del estado actual de los aspectos reglamentarios relacionados con la producción continua de medicamentos y el conocimiento actual sobre el tema; y la caracterización de las propiedades físicas de materiales mediante el resumen de las propiedades físicas de materiales pertinentes que el Panel conoce que se usan en las líneas de fabricación continua de medicamentos. El Panel ha identificado las técnicas usadas para caracterizar aquellas propiedades y si están representadas o no en la USP–NF, identificando así si es necesario su desarrollo. Asimismo, se trata el rol de la tecnología analítica de procesos (PAT, por sus siglas en inglés) y de la gestión de riesgos para el desarrollo de estrategias de control que permitan la producción continua de medicamentos. Se proporcionan ejemplos de aplicaciones de PAT en el ámbito de la fabricación continua de medicamentos en respuesta a reafirmar la definición de PAT indicada en la guía de la FDA (2) de 2004. El Panel también tratará las similitudes y diferencias entre los procesos continuos y por partidas, según lo interpretado por los autores. Los autores indican que un proceso de fabricación continua está sujeto a los mismos requisitos con respecto al cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación vigentes. Los principios de la gestión de riesgos aplican de igual manera a los procesos continuos y por partidas. Asimismo, se debe cumplir con las especificaciones de productos farmacopeicos independientemente de que el proceso sea continuo, por partidas o híbrido. Las expectativas reglamentarias para garantizar la calidad del producto, así como un procesamiento confiable y predictivo son las mismas tanto para la fabricación continua como para la fabricación por partidas.

No obstante, los autores reconocen las diferencias entre fabricación continua y fabricación por partidas en la estrategia para la toma de decisiones relacionada con la liberación del producto y otros aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos. Por ejemplo, si bien en la producción por partidas la evaluación del producto final cumple una función importante para determinar la liberación del producto, en la fabricación continua, tanto el material sin procesar como el material en proceso o completamente procesado pueden encontrarse todos en el proceso al mismo tiempo y es posible evaluar la calidad del producto en tiempo real. En otras palabras, la homogeneidad, los parámetros del proceso y los atributos de calidad se describen en función del tiempo. Desde una perspectiva reglamentaria, se debe evaluar un número importante de elementos distintivos en un proceso de fabricación continua, los cuales se tratan en este artículo.

2. TÉRMINOS Y DEFINICIONES EN FABRICACIÓN CONTINUA DE MEDICAMENTOS

Este grupo de definiciones que se refieren a la fabricación continua de medicamentos busca reunir las definiciones reglamentarias y de ingeniería, así como tratar y minimizar solapamiento, conflictos y redundancia.

2.1 Definición de Partida

Una partida se define como una cantidad específica de un fármaco u otro material que se prevé tendrá aspecto y calidad uniformes, dentro de los límites especificados, y que se produce de conformidad con una sola orden de fabricación durante el mismo ciclo de producción (21 CFR §210.3).

DISCUSIÓN

La definición de partida indicada en 21 CFR §210.3 aplica a fabricación continua. En el caso de un producto farmacéutico fabricado por proceso continuo, es una cantidad identificada específica producida en una unidad de tiempo o cantidad de manera que se garantice que tiene aspecto y calidad uniformes dentro de los límites especificados. Por ello, se puede definir una partida sobre la base del tiempo de producción, cantidad de material procesado, cantidad prevista de material producido o variación en la producción (p. ej., diferentes lotes de materias primas entrantes), y puede tener tamaño flexible para cumplir con las demandas variables del mercado mediante el aprovechamiento de la ventaja de producir continuamente en diferentes periodos y permite producir cantidades de material orientadas a la demanda.

2.2 Fabricación/Fabricación Continua

En un proceso continuo, este se alimenta de manera continua con el o los materiales de entrada, los cuales se transforman durante el proceso, y los materiales de salida procesados se retiran de manera continua del sistema. Esta descripción puede aplicarse a una operación unitaria individual, a una combinación de operaciones unitarias, o a todo el proceso de fabricación que incluye una serie de operaciones unitarias (3).

DISCUSIÓN

La base de cualquier proceso de fabricación es la operación unitaria. Con frecuencia, un proceso de fabricación generalizado consta de diversas operaciones conectadas que forman una red de operaciones interrelacionadas. El objetivo del proceso de fabricación es impartir un cambio físico o químico al material entrante necesario para transformarlo finalmente en un producto terminado. Entre las transformaciones se pueden incluir mezclado, aglomeración, molienda, recubrimiento, consolidación, separación, fusión, cristalización, evaporación, filtración o reacciones químicas, entre otras.

En términos generales, los procesos continuos se definen como procesos que comprenden la entrada, transformación y salida de materiales de manera simultánea durante la fabricación. Esta definición permite identificar y clasificar claramente los procesos como continuos. En las cadenas de procesos, que constan de diversas operaciones unitarias vinculadas en serie, la definición permite identificar claramente los elementos de la cadena o los grupos de estos que se ajustan a la definición de fabricación continua y así permiten describirse como procesos continuos. La definición también describe cadenas de procesos híbridos que incluyen la incorporación de operaciones unitarias que pueden ser descritas como procesos por partidas a un nivel de detalle mayor (p. ej., secadores de lecho fluido segmentados), pero donde la característica global de la cadena de proceso sería más adecuadamente descrita como proceso continuo. En resumen, la clasificación de un proceso como fabricación continua puede depender del nivel de detalle observado.

2.3 Velocidad de Flujo

La velocidad de flujo es la velocidad instantánea de una cantidad por unidad de tiempo para procesos de materiales sólidos o velocidades de flujo volumétrico para procesos de materiales líquidos, en los cuales los materiales se encuentran ingresando o saliendo de los sistemas.

DISCUSIÓN

La cantidad de producción en la definición de velocidad de flujo se puede definir usando múltiples unidades diferentes. Por ejemplo, la velocidad de flujo para cualquier flujo de producción puede representarse por la velocidad a la cual se está produciendo la masa (p. ej., kg/h).

De igual forma, si el proceso está produciendo unidades discretas, tales como tabletas, entonces un recuento del número de unidades (p. ej., unidades/minuto) también sería aceptable. Los líquidos y gases también se prestan para la caracterización volumétrica (m³/s).

La velocidad de flujo puede aplicarse a procesos individuales o bien a la cadena de fabricación como un conjunto más amplio.

2.4 Capacidad y Velocidad de Producción Teóricas

VELOCIDAD DE PRODUCCIÓN TEÓRICA

La velocidad teórica a la cual un proceso puede producir material, incluidas todas las partes del ciclo de fabricación, pero excluido el mantenimiento y periodo de inactividad.

CAPACIDAD DE PRODUCCIÓN TEÓRICA

La cantidad total de material que puede producir teóricamente un proceso en un periodo especificado.

DISCUSIÓN

El objetivo de estas dos definiciones es establecer un marco para definir cuánto producto total se puede producir a partir de una tecnología dada. Las definiciones pueden aplicar tanto a procesos por partidas como a procesos continuos con una lógica ligeramente diferente debido a la naturaleza discontinua del proceso de producción de partidas.

Para un proceso continuo, la velocidad de producción teórica se puede determinar mediante la velocidad de flujo buscada multiplicada por la fracción del tiempo de producción basado en el tiempo total, incluido el mantenimiento, limpieza y preparación. El procesamiento por partidas, por otro lado, puede calcularse dividiendo el tamaño de partida buscado por el tiempo total del ciclo para el proceso. El tiempo del ciclo se compone de la suma de los tiempos que requieren las actividades asociadas con la configuración, ejecución y preparación del proceso para la siguiente unidad de partida del material.

La capacidad teórica de producción para los procesos continuos y por partidas puede establecerse multiplicando la velocidad de producción teórica por el tiempo de duración de interés.

2.5 Tiempo de Residencia

Para material que fluye a través de un volumen, el tiempo de residencia es una medida del tiempo que un elemento discreto y específico del material permanece dentro del volumen.

DISCUSIÓN

Los procesos de fabricación implican la aplicación de un cambio físico o químico a los materiales entrantes necesario para transformarlos finalmente en productos terminados. La cantidad de tiempo que el material es procesado normalmente es relevante para lograr el punto final deseado de la transformación. El tiempo de residencia no es la propiedad del material de todo el proceso, sino la residencia del elemento discreto rastreada a través del sistema.

Como ejemplos tenemos fluidos en un reactor químico, elementos específicos en un recipiente geoquímico, agua en un sistema de captación, bacterias en un recipiente de cultivo, y fármacos en el cuerpo humano. Una molécula o una pequeña cantidad de líquido tienen un solo tiempo de residencia, pero sistemas más complejos tienen una distribución del tiempo de residencia.

2.6 Distribución del Tiempo de Residencia

Distribución estadística total de todos los posibles tiempos de residencia durante los cuales un grupo de elementos discretos pueden permanecer potencialmente en el sistema.

DISCUSIÓN

Tal como se indicó anteriormente, se puede medir un solo tiempo de residencia para un solo elemento de material que se desplaza a través de un volumen. Cuando múltiples elementos discretos del material se rastrean a través del sistema, es habitual que los diferentes elementos permanezcan una cantidad variable de tiempo dentro del sistema. La distribución del tiempo de residencia es una distribución de probabilidad que describe la probabilidad de que cualquier elemento seleccionado aleatoriamente salga del sistema en cualquier momento dado. La distribución del tiempo de residencia resulta útil para comprender cómo progresará el material a través de un proceso, lo que puede ayudar a su vez a comprender el grado en que el material se ha procesado.

2.7 Aumento de Escala, Reducción de Escala y Escalamiento en Paralelo

AUMENTO DE ESCALA (Scale-Up)

Aumento de la capacidad de producción teórica total de un proceso mediante el aumento de la velocidad de producción teórica.

REDUCCIÓN DE ESCALA (Scale-Down)

Disminución de la capacidad de producción teórica total de un proceso mediante la disminución de la velocidad de producción teórica.

ESCALAMIENTO EN PARALELO (Scale-Out)

Aumento de la capacidad de producción teórica total mediante la implementación de una o más líneas «equivalentes».

DISCUSIÓN

El método más tradicional para aumentar la velocidad de producción se conoce como « aumento de escala » (Scale-up). Este tipo de cambio en la escala implica el aumento de la velocidad a la cual funciona el proceso que crea las unidades. En la misma cadena de equipos puede presentarse cierto grado de aumento de escala; sin embargo, el aumento de escala con frecuencia implica el aumento de la escala física del equipo. De manera alternativa, si el aumento no es posible debido a obstáculos y dificultades técnicas, una alternativa sería el «escalamiento en paralelo» (scale-out). Este cambio en la escala, que algunas veces se conoce como «numeración correlativa» (numbering up), implica la creación de una o más líneas de fabricación adicionales destinadas a ser equivalentes a la primera. El escalamiento en paralelo se diferencia básicamente del aumento "vertical" de escala en que representa la multiplicación del proceso base bajo condiciones idénticas y, por ello, puede evitar toda discusión sobre la aptitud del equipo, parámetros del proceso o estrategia de control. Esto no sucede necesariamente con el aumento de escala.

Cuando se trata dentro de un contexto comercial, se puede considerar algunas veces que el aumento de escala produce más material al funcionar durante más tiempo (p. ej., aumento de escala por tiempo). Si bien funcionar durante tiempos más largos es ciertamente un método viable para producir más material, no se incluye en esta definición centrada en reglamentación e ingeniería. La principal razón para esto es que la habilidad para mantener el control del producto en el tiempo debe incluirse como un elemento de la estrategia de control. Por ello, funcionar durante más tiempo no debe afectar básicamente la estrategia de control. Se prevé que sería necesario demostrar la idoneidad de la estrategia de control para tiempos de ejecución más largos (p. ej., validación).

2.8 Estado de Control

Con el fin de fabricar productos de calidad adecuada, el proceso necesita encontrarse en estado de control. Un estado de control se puede definir como una condición en la que un conjunto de controles (reglamentarios) proporcionan constantemente garantía del desempeño continuo del proceso y la calidad del producto (4,5).

DISCUSIÓN

Un estado de control no implica que el proceso se encuentra en estado estacionario. Las operaciones unitarias continuas pueden diseñarse para funcionar en estado estacionario pero, en la práctica, un proceso de fabricación continua no funciona en una condición de estado estacionario, sino en una condición en la que un conjunto de parámetros críticos del proceso o atributos de calidad se mantienen dentro de un intervalo específico de valores buscados u objetivos (estado de control). Las desviaciones de estos valores objetivos, ocasionadas por alteraciones, se presentan en general durante el funcionamiento normal, pero se pueden detectar y con frecuencia son lo suficientemente pequeñas como para ser insignificantes o controlables, con mínimo o no impacto en la calidad del producto. Los cambios más grandes en las variables del proceso y/o atributos de calidad pueden suceder cuando el proceso de fabricación continua se encuentra en estado transitorio, tal como sucede durante la puesta en marcha o el cierre, cambios de una condición operativa a otra, y alteraciones importantes (p. ej., falla del equipo o cambio repentino de los atributos de las materias primas) (5).

2.9 Estado Estacionario

ESTADO ESTACIONARIO

Estado en el cual la velocidad de cambio de todas las variables medibles dentro del sistema es igual a cero.

ESTADO SEUDOESTACIONARIO

Condición en la que, en un sistema que incluye interacciones entre múltiples variables, la velocidad de cambio de una variable, sin ser cero, es tan lenta en comparación con el resto que se puede asumir matemáticamente que es aproximadamente cero.

ESTADO CUASI ESTACIONARIO

Condición en la que, en un sistema que incluye interacciones entre múltiples variables, una variable no mantiene un valor estacionario, pero que pasa en ciclos rápidos alrededor de uno.

DISCUSIÓN

El concepto de «estado estacionario» es un concepto de ingeniería que puede servir para estudiar y diseñar procesos complejos. En realidad, todos los sistemas demuestran algún nivel de variabilidad alrededor de los valores de referencia por muchas razones. Sin embargo, en la medida en que esa variabilidad sea pequeña en comparación con lo que es significativo para el proceso, el modelo de estado estacionario puede servir como un concepto útil para comprender el sistema. Los procesos de fabricación continua pueden ser diseñados para funcionar alrededor o cerca de un estado estacionario. La ventaja principal de diseñar un proceso que funcione cerca de un estado estacionario es que el proceso funciona en (o cerca de) un conjunto predefinido de condiciones operativas sin variación significativa, reduciendo así la variabilidad. Esto difiere de un proceso por partidas en el que el material que se está transformando en el proceso siempre está pasando por un estado transitorio (p. ej., ganando o perdiendo humedad, ganando masa de recubrimiento, etc.).

La utilidad del concepto de estado estacionario ha llevado a la definición de otros estados estrechamente vinculados: el estado «seudoestacionario» y el estado «cuasi estacionario». Ambos estados se usan para simplificar sistemas complejos normalmente en una forma más tratable matemáticamente. Se utilizará una descripción gráfica de los diferentes estados para describir las similitudes y diferencias de cada uno.

Tal como se indicó anteriormente, un estado estacionario es la condición en la cual un sistema no cambia en el tiempo. Esto se puede ver en la mitad izquierda de la [Figura 1](#), donde la variable del sistema es igual a un valor fijo, en este caso 0, a lo largo del dominio tiempo. Se puede ver que la condición de estado estacionario termina en el lado derecho del gráfico a medida que la variable del sistema cambia en el tiempo. Esto se puede denominar estado transitorio.

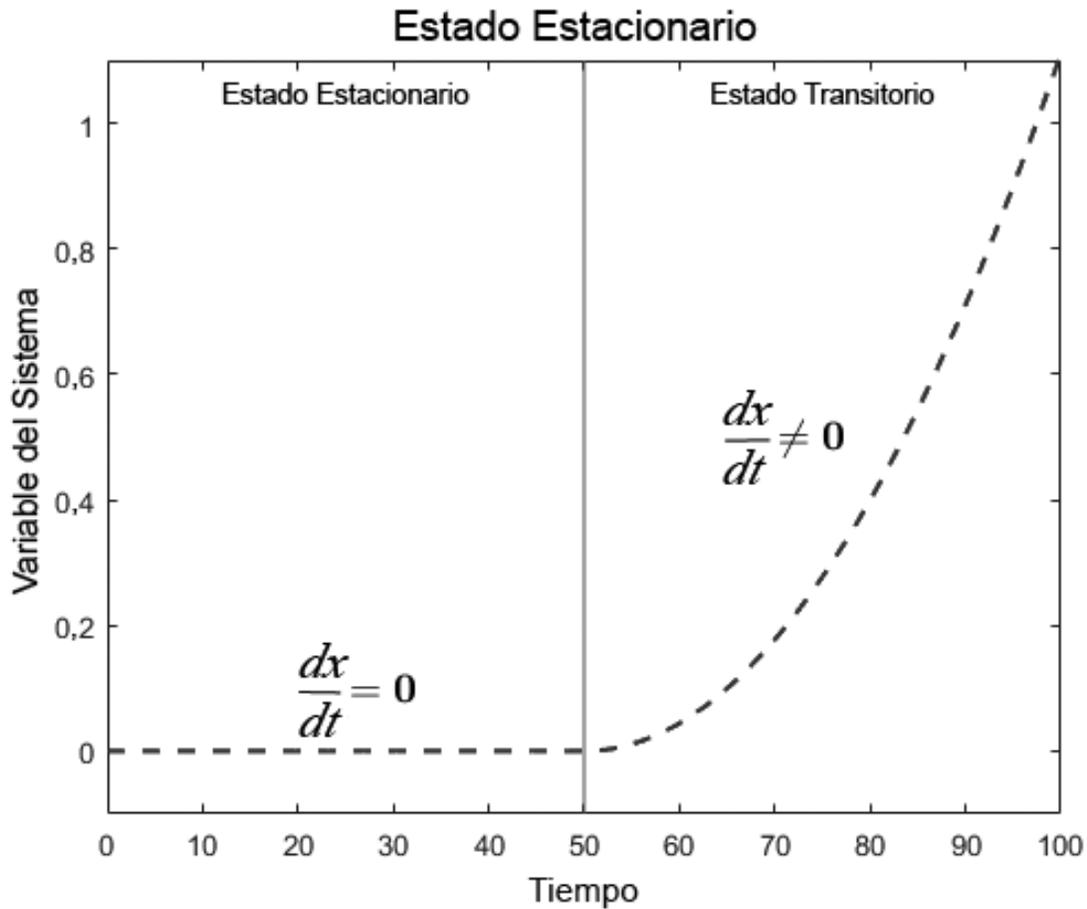


Figura 1. Representación del estado estacionario.

Un estado pseudoestacionario es aquel en el cual la variable tiene realmente una tendencia en el tiempo, pero a una velocidad tan lenta que su velocidad de cambio puede considerarse efectivamente cero. Esto se puede ilustrar mediante la función graficada en la [Figura 2](#). La función al inicio se encuentra en un estado transitorio, puesto que cambia rápidamente. Aproximadamente el último 30% del gráfico, aunque aún no se encuentra en 1, se acerca a la unidad tan lentamente que puede ser útil asumir que su pendiente es aproximadamente 0 y se encuentra en estado pseudoestacionario.

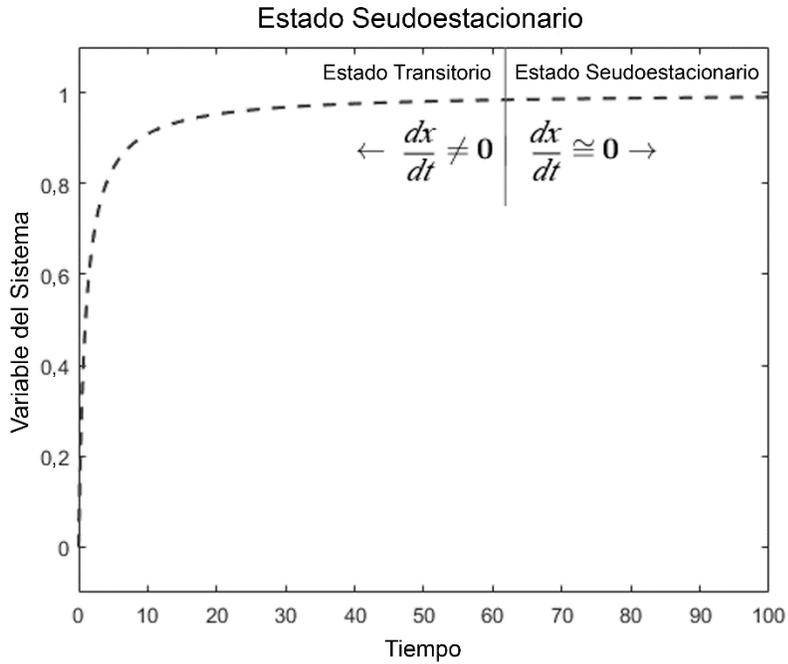


Figura 2. Representación del estado seudoestacionario.

Los sistemas de estado cuasi estacionario con frecuencia surgen cuando una operación discreta interactúa con un proceso continuo. Por ejemplo, en una prensa de tabletas se agrega polvo al proceso de manera continua, se llenan segmentos individuales de material en las matrices que se consolidan presionando el material entre dos punzones de metal. La acción de comprimir la tableta está sucediendo en un estado estacionario pues el proceso varía en el tiempo. Sin embargo, puede haber un cambio en la variable en el tiempo alrededor de la cual se moverá la función periódica. Esto se describe en la [Figura 3](#), donde la variable real se grafica en una línea continua y su máximo se muestra con una línea discontinua. La línea de la variable nunca se encuentra en estado estacionario; sin embargo, el gráfico de la máxima es estacionario en toda la primera fase, luego atraviesa un estado transitorio y, finalmente, se establece para la última fase. Se puede decir que las fases primera y última se encuentran en estado cuasi estacionario.

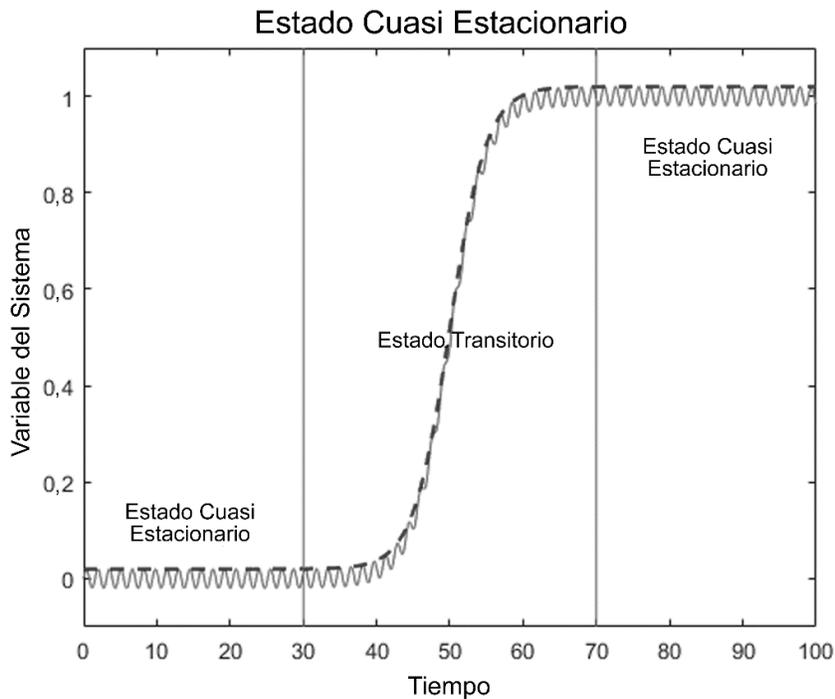


Figura 3. Representación del estado cuasi estacionario.

2.10 Controles Técnicos y de Ingeniería y Estrategia de Control del ICH

El control se define como un punto en, y dimensión de, un proceso que se evalúa o manipula de forma cuantitativa con la intención de describir el estado del proceso o la calidad del material en transformación. Así, el control posee dos elementos diferentes: la evaluación y/o la manipulación del proceso. El elemento de evaluación con la intención de demostrar la calidad adecuada del producto en diversas etapas dentro del proceso de fabricación se conoce como estrategia de control del Consejo Internacional de Armonización (ICH). El elemento de manipulación del proceso con la intención de detectar y evitar desviaciones como resultado de alteraciones se conoce como estrategia de control técnica.

DISCUSIÓN

El elemento de evaluación de control consiste en determinar únicamente la situación en los procesos continuos en función del tiempo, y permite la determinación a priori del efecto cuantitativo. Esto puede utilizarse para verificar (pasivamente) la condición del proceso o la calidad del material y así mitigar los riesgos de calidad del producto. Este aspecto se puede describir como control reglamentario o red de todos los controles dentro de una cadena de proceso complejo como estrategia de control del ICH. Se consideraría la intención de la estrategia de control del ICH para verificar la ausencia de desviaciones del proceso en función de su banda tolerable y, por ello, debe diseñarse para evaluar el proceso en puntos críticos que serán indicadores sensibles de la calidad del producto.

Las evaluaciones se pueden utilizar para tomar decisiones sobre el futuro del proceso (es decir, manipular las condiciones del proceso en el futuro). Entre los casos típicos se incluyen temperaturas, velocidades de flujo, fuerzas, etc. El objetivo principal en este aspecto de control es la decisión y manipulación activa de las variables del proceso tomando en cuenta la sensibilidad del proceso a estas variables. Este aspecto del control constituye el control técnico, y la aplicación de todos los controles técnicos a un proceso complejo constituye la estrategia de control técnico.

La estrategia de control técnico y la estrategia de control reglamentario están relacionadas, pero, en general, no son lo mismo. La estrategia de control técnico es la base para lograr una trayectoria de proceso y calidad del producto adecuadas, y manipula las variables del proceso para mejorar la robustez del proceso y hacer frente a los desafíos (alteraciones). La estrategia de control reglamentaria se encuentra en un nivel más alto y demuestra que, dentro de un límite de tolerancia, no quedan riesgo residual para la calidad del producto.

3. CARACTERIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE LOS MATERIALES PARA APLICACIONES EN FABRICACIÓN CONTINUA DE MEDICAMENTOS

3.1 Introducción

Las características físicas de los materiales individuales (ingredientes/componentes) dentro de las mezclas cumplen un rol importante en el comportamiento global de estos sistemas. Esto es ampliamente conocido en la comunidad científica y de ingeniería y las propiedades relevantes se usan en aplicaciones específicas como indicadores de la calidad del proceso y del producto en la industria de sustancias químicas finas o especiales. Si bien los productos farmacéuticos son químicamente similares a las sustancias químicas finas, su fabricación es con frecuencia bastante diferente, puesto que las sustancias químicas finas a menudo se fabrican de manera continua. Por otro lado, los productos farmacéuticos son fabricados en su mayoría usando técnicas por partidas. Si bien las partidas pueden ser ideales para la experimentación en las etapas iniciales, la eficiencia obtenida con las operaciones continuas las hacen predominar en muchas industrias diferentes a la farmacéutica.

La predominancia de la fabricación continua en industrias diferentes a la farmacéutica está vinculada con su capacidad para utilizar las características del estado de control de los procesos continuos como un medio para garantizar la calidad. Nuevamente, el ejemplo de las sustancias químicas finas viene a la mente. En este ejemplo, se conocen las relaciones entre la variabilidad de la entrada y el proceso y pueden usarse para controlar el proceso con el fin de garantizar la calidad deseada manteniendo un estado de control. Mientras más se conozca de la entrada, su variabilidad y el efecto que tienen en el proceso, más podrá mantenerse el proceso en estado de control.

Por el contrario, cuando el producto se fabrica en una partida, la capacidad para controlar el proceso está dirigida por el control de la operación unitaria y la evaluación/muestreo estratificado. Típicamente, en un proceso por partidas, el producto se desarrolla de manera iterativa ejecutando, deteniendo y evaluando el proceso, y luego tomando una decisión sobre cómo proceder. Aunque es posible garantizar la calidad del producto por estos medios, por lo general es menos eficiente debido al tiempo que toma iniciar, detener, analizar, etc. La eficiencia también disminuye debido a la naturaleza «todo o nada» de la fabricación por partidas. La evaluación del producto final, aunque no es el único factor que debe considerarse en la producción por partidas (los controles de los materiales, controles durante el proceso, controles de parámetros del proceso, etc., también cumplen una función), confirma la calidad del producto y cumple un rol muy importante en la determinación de si se ha logrado o no la calidad deseada. Si no se cumplen los requisitos de liberación del producto, se debe fabricar una nueva partida basándose en la retroalimentación y decisiones de la partida anterior. Esto puede llevar a tiempos de desarrollo más extensos y un mayor uso de materias primas.

Como se indicó anteriormente, muchas industrias de fabricación a gran escala funcionan de manera continua. Esto es más frecuente en los sistemas con líquidos que en los sistemas con partículas secas debido a que las relaciones entre entradas y salidas están mucho mejor definidas para los sistemas con líquidos que para los sistemas con partículas secas. En pocas palabras, el conjunto de herramientas de ingeniería para trabajar con líquidos ha sido establecido y definido ampliamente.

Aunque la fabricación de excipientes y fármacos son aspectos muy importantes de la industria farmacéutica, en este debate sobre propiedades de materiales nos enfocamos solo en la fabricación de productos farmacéuticos, específicamente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas orales.

3.2 Caracterización de las Propiedades de los Materiales y Control en la Fabricación de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales

La fabricación de productos farmacéuticos sólidos puede implicar el procesamiento de líquidos así como el de partículas secas. Aunque el conjunto de herramientas de ingeniería para trabajar con sistemas con partículas secas no está tan bien definido como para los sistemas con líquidos, no significa que las propiedades físicas y químicas no hayan sido vinculadas al desempeño del proceso. Desde hace mucho tiempo han existido estándares y métodos estándar para determinar las propiedades físicas de materiales como los atributos de calidad críticos (CQA, por sus siglas en inglés) para los materiales de entrada.

Quizás el más familiar, que evalúa el producto final real, es la prueba de disolución.

De forma general, si la disolución está fallando, es necesario consultar otra información, tal como las condiciones de fabricación y las propiedades de los ingredientes. Si las condiciones de fabricación no se modificaron y el proceso funcionó bajo del control, en la medida en que esto pueda determinarse/confirmarse, entonces lo más frecuente es que la causa del problema sea la variabilidad o cambio de ingredientes.

Si es posible relacionar la variabilidad de las materias primas con el proceso de manera que permita la utilización de modelos que relacionen las propiedades de las materias primas y las mezclas, entonces existe la oportunidad de garantizar una mejor calidad antes de la fabricación. La fabricación continua es más robusta debido a que su diseño considera y permite la variabilidad de la materia prima debido a su capacidad de compensación mediante el control del proceso en tiempo real y el desvío de material que está fuera de los valores de control establecidos. El estado de control mejorado en un proceso continuo equivale a la utilización de estrategias de control robustas y de calidad por diseño (QbD). El desafío se presenta en dos aspectos: ¿Cómo se miden las propiedades del material y qué propiedades se miden? ¿Deberán medirse los materiales a través de técnicas internas o es apropiado usar la información del certificado de análisis (CoA)?

3.3 Propiedades de los Materiales y su Contribución en los Modos de Falla de la Cadena de Producción de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales (Ilustrado para una Cadena de Producción por Compresión Directa)

Grupos de investigación en el sector académico e industrial han informado de la relación entre las propiedades físicas de los ingredientes en polvo y las mezclas y el desempeño en una línea de procesamiento continuo y han comenzado a considerar estas relaciones más allá de lo que es habitual en la fabricación por partidas. En los procesos continuos, se miden los materiales de entrada y se monitorea la producción, generando así mucha más información y capacidad para el control que en un proceso por partidas. En los procesos continuos se pueden encontrar problemas relacionados con los materiales (es decir, posibles modo de falla) que serían una perturbación menor en la fabricación convencional por partidas (p. ej., adhesión a las superficies del equipo). Estos posibles modos de falla dependen en gran parte del diseño de la serie/cadena del proceso/equipos, las propiedades del material/formulación y las estrategia de control que se utilizan. La [Figura 4](#) muestra las relaciones entre las propiedades del material y posibles modos de falla para cada operación unitaria de una cadena representativa de producción continua por compresión directa.

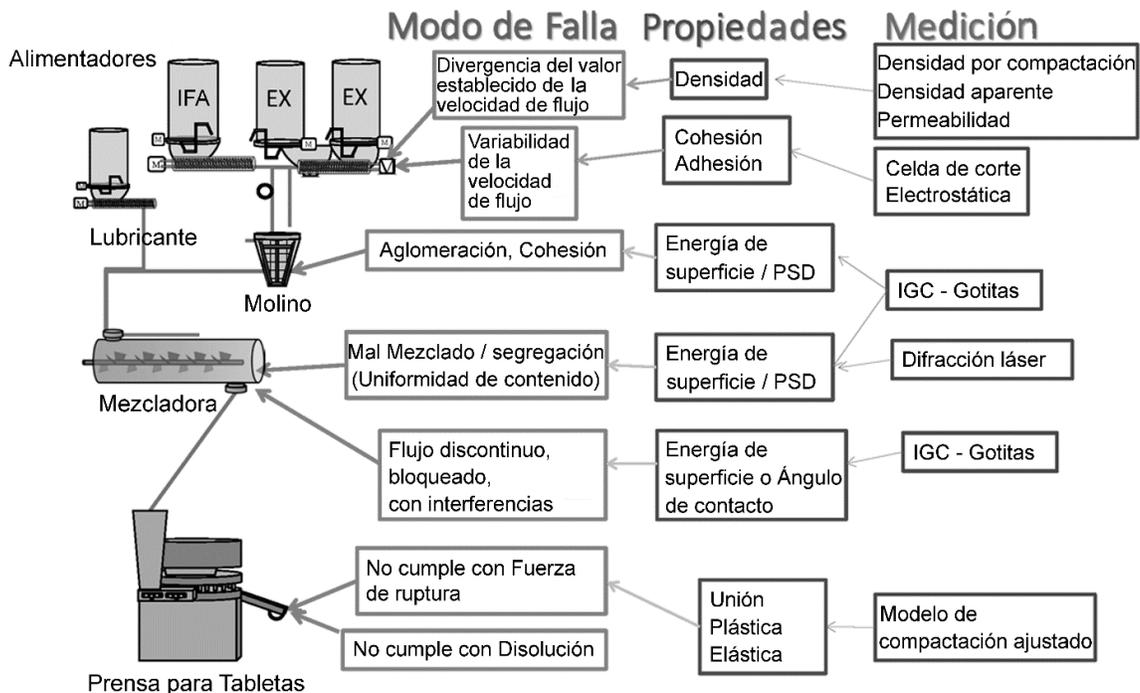


Figura 4. Ejemplo esquemático de cadena de producción por compresión directa y posibles modos de falla asociados, así como las propiedades de los materiales que los afectan y los respectivos métodos para su caracterización. IGC, cromatografía de gas inversa; PSD, distribución del tamaño de partícula.

Las entradas en la [Figura 4](#) se muestran en más detalle en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Ejemplos de Posibles Modos de Falla, Propiedades de los Materiales Respectivas, y Técnicas de Caracterización para la Línea de Fabricación Mostrada en la [Figura 4](#)

Operación Unitaria	Modo de Falla	Propiedad del Material	Técnica de Caracterización
Alimentadores	Divergencia del valor establecido de velocidad de flujo	Densidad	Densidad por compactación Densidad aparente Permeabilidad
	Variabilidad de la velocidad de flujo	Cohesión Adhesión	Celda de corte Electrostática
Molino	Aglomeración Cohesión	Energía de superficie Distribución del tamaño de partícula (PSD)	Cromatografía de gas inversa (IGC) Análisis de gotitas Difracción láser
Mezcladora	Mal mezclado/segregación	Energía de superficie PSD	IGC Análisis de gotitas Difracción láser
	Flujo discontinuo, bloqueado, con interferencias	—	—
	Recubrimiento seco	Energía de superficie o Ángulo de contacto	IGC Análisis de gotitas
Prensa para tabletas	Recubrimiento seco	Energía de superficie o Ángulo de contacto	IGC Análisis de gotitas
	No cumple con Fuerza de ruptura	Unión Plástica Elástica	Modelo de compactación ajustado
	No cumple con Disolución	Unión Plástica Elástica	Modelo de compactación ajustado

En la Sección 3.5 *Propiedades de los Materiales, Técnicas de Caracterización Respectivas y Disponibilidad en la USP–NF* se proporciona una lista más exhaustiva de propiedades de materiales y sus técnicas de caracterización respectivas que pueden usarse en las cadenas de fabricación continua para formas farmacéuticas sólidas orales, compilada a partir de información pública. No pretende ser una lista exhaustiva, y no todas las propiedades son pertinentes para todos los procesos o todos los productos. También se pueden usar otras propiedades. Algunas de las propiedades de esa lista se usan como atributos críticos de materiales también en el proceso por partidas. En la [Tabla 2](#) también se indica si se dispone o no de una norma farmacopeica en la USP (capítulo general) para caracterizar la propiedad respectiva.

3.4 Propiedades de los Materiales, Proceso de Fabricación y Atributos de Calidad del Producto

El objetivo es fabricar productos farmacéuticos de alta calidad que garanticen la pureza, seguridad y eficacia para el paciente. Se prevé que con un proceso adecuadamente controlado que use materiales bien caracterizados en todas sus etapas se obtenga un producto cuyos atributos de calidad críticos se encuentren siempre dentro de las especificaciones y se mantengan en estado de control. En la actualidad, para fines farmacopeicos, los atributos de calidad críticos de productos farmacéuticos se tratan mediante el cumplimiento con los requisitos USP–NF, que se incluyen en la monografía del producto farmacéutico, los capítulos generales, y las *Advertencias Generales*. Esto se logra evaluando el producto terminado. Las pruebas de calidad críticas de formas farmacéuticas sólidas orales se resumen en *Productos Farmacéuticos Orales — Pruebas de Calidad del Producto (2)*. En el capítulo se establece que las pruebas, procedimientos analíticos y criterios de aceptación de las monografías para evaluar productos farmacéuticos orales se dividen en dos categorías: 1) aquellas que evalúan los atributos de calidad del producto en general; y 2) aquellas que evalúan el desempeño del producto, que es un atributo de calidad específico por lo general vinculado a estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Las pruebas de calidad de productos farmacéuticos están destinadas a evaluar atributos tales como identificación, contenido (valoración), impurezas (pruebas universales), uniformidad de contenido de la dosis, pH, llenado mínimo, contenido de alcohol, contenido de sustancias volátiles, y contenido de microorganismos (pruebas específicas). Las pruebas de desempeño de productos farmacéuticos están diseñadas para evaluar la liberación de fármacos in vitro a partir de formas farmacéuticas (p. ej., *Disolución (711)* y *Liberación de Fármacos (724)*).

Más adelante, en el capítulo se clasifican las pruebas de calidad del producto como pruebas universales (para todos los productos farmacéuticos orales) y pruebas específicas que aplican a las subcategorías de medicamentos orales [es decir, tabletas (recubiertas o no recubiertas, masticables, de desintegración oral, etc.), cápsulas, gránulos, polvos, líquidos]. Las pruebas universales incluyen Identificación, Valoración, e Impurezas. Las pruebas específicas listadas para tabletas incluyen Contenido de Sustancias Volátiles,

Desintegración, Friabilidad de Tabletas, Fuerza de Ruptura de Tabletas, y Uniformidad de Unidades de Dosificación. El producto farmacéutico terminado debe cumplir con los criterios de aceptación tanto para los atributos de calidad del producto como para su desempeño. Tal como se trata en la sección 5. *Consideraciones Reglamentarias y Adopción de la Fabricación Continua de Medicamentos por Parte de la Industria*, la fabricación continua de medicamentos representa un cambio de paradigma destinado a garantizar que se cumplan los atributos de calidad críticos de productos farmacéuticos mediante procesos y materiales de entrada y en proceso adecuadamente controlados. Por ello, es de vital importancia la correlación de los controles del proceso y de entrada de materiales con los atributos de calidad críticos del producto terminado.

3.5 Propiedades de los Materiales, Técnicas de Caracterización Respectivas y Disponibilidad en la USP-NF

Para propiedades de los materiales, técnicas de caracterización respectivas, y disponibilidad en la USP-NF, ver [Tabla 2](#).

Tabla 2

Propiedad del Material	Técnica de Caracterización	Capítulo de la USP-NF
Adhesión	Calculada a partir de una celda de corte	<i>Metodología de Celda de Corte para Pruebas de Fluidez de Polvos (1063)</i>
Ángulo de fricción interna	—	<i>(1063)</i>
Ángulo de reposo	—	<i>Fluidez de Polvos (1174)</i>
Composición y homogeneidad de la mezcla	Infrarrojo Cercano (NIR) o Raman	<i>Espectroscopía en el Infrarrojo Cercano (1119)a; Espectroscopía Raman (1120)a</i>
Densidad aparente	—	<i>Densidad Aparente y Densidad por Asentamiento de los Polvos (616)</i>
Cohesión	—	<i>(1063)</i>
Compresibilidad	Compresibilidad del polvo	<i>(616); (1174); Caracterización de la Compresión de Tabletas (1062)</i>
Ángulo de contacto (energía de superficie)	Penetración de gotas	<i>Porosimetría por Intrusión de Mercurio (267)</i>
	Ascenso capilar en una placa vertical	
	Penetración capilar	
	Método para polvos y gránulos	
	IGC	
Cristalinidad	—	<i>Caracterización de Sólidos Cristalinos por Microcalorimetría y Calorimetría de Disolución (696); (1120)a</i> <i>Cristalinidad (695); Caracterización de Sólidos Cristalinos y Parcialmente Cristalinos por Difracción de Rayos X sobre Polvo (DRXP) (941)</i>
Densidad	—	<i>(616); Densidad de Sólidos (699)</i>
Elasticidad (elástica)	Simulador de compactador	—
Electrostática (carga adquirida)	Medir carga adquirida o impedancia	—
Coefficiente de la función de flujo	A partir de la celda de corte	<i>(1063)</i>
Capacidad de fluir	Medición en reposo	<i>(1174)</i>
Friabilidad	—	<i>Friabilidad de las Tabletas (1216)</i>
Distribución del tamaño de gránulos	Cámara EYCON (20–30 a 300 µm)	—
Fuerza de	—	<i>Fuerza de Ruptura de las Tabletas (1217)</i>

ruptura		
Higroscopicidad	—	—
Resistencia del material	—	—
Contenido de humedad	Para material en proceso (por NIR)	(1119)a
Finura de polvos	Evaluado por la medición de PSD	<i>Finura de polvos (811)</i>
Fluidez de polvos	—	(1174)
Forma de partículas	Microscopía	<i>Microscopía Óptica (776)</i>
Tamaño de partículas	Análisis de imágenes	
PSD	—	<i>Medición del Tamaño de Partícula por Difracción de Luz (429); Análisis del Tamaño de Partícula por Dispersión Dinámica de la Luz (430) (en desarrollo); Estimación de la Distribución del Tamaño de Partícula por Tamizado Analítico (786)</i>
Permeabilidad	Medida de la fluidez de polvos	—
Plástica	Ver <i>Elasticidad</i>	—
Volumen de poro	—	<i>Porosidad mediante Adsorción-Desorción de Nitrógeno (268); Porosidad por Intrusión de Mercurio (267)</i>
Porosidad	Evaluada a partir de las mediciones del área superficial	(267)
		(268)
Contenido de humedad residual	NIR o Raman	(1119)a (1120)a
Rugosidad	Ver <i>Elasticidad</i>	—
Área superficial específica		<i>Área Superficial Específica (846)</i>
Energía de superficie	IGC	—
	Análisis de gotitas	
	Ángulo de contacto	
Respuesta a la temperatura	—	—
Humectación	Ángulo de contacto	—

a En revisión.

4. GESTIÓN DE RIESGOS, TECNOLOGÍAS ANALÍTICAS DE PROCESOS Y HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS

4.1 Introducción

Los objetivos de los procesos por partidas y de fabricación continua son los mismos: fabricar productos farmacéuticos de alta calidad que garanticen la pureza, seguridad y eficacia para el paciente. Ambos procesos de fabricación utilizan múltiples operaciones unitarias para transformar las materias primas en un producto terminado. En el caso específico de productos sólidos orales, los procesos por partidas y continuos también utilizan la misma operación unitaria básica para lograr la transformación, tal como mezclado, granulación, encapsulación, compresión y recubrimiento. Dentro del modelo de fabricación por partidas, todo el material que se prevé tendrá calidad uniforme (es decir, la partida) se procesa completamente y se evalúan sus atributos de calidad. El método de fabricación continua se centra en controlar la calidad del flujo del proceso en el tiempo a medida que se está fabricando el producto. Esta distinción aparentemente pequeña conlleva a algunas diferencias profundas en el proceso de fabricación. Por ejemplo, debido a que la fabricación continua se centra en medir y controlar el flujo de producción en el tiempo, esto permite unir estrechamente múltiples operaciones unitarias. Esta unión estrecha permite que todo el proceso se ejecute al mismo tiempo, llevando a la posibilidad de vincular la estrategia de control de todas las operaciones unitarias de forma conjunta para optimizar la calidad del producto. Esto se diferencia del modelo por partidas en el que, una vez que una operación unitaria se completa, todo el material procesado puede, ya sea, rechazarse, aceptarse o bien

volverse a trabajar antes de que pueda pasar a la siguiente operación unitaria. La capacidad para ajustar el proceso en tiempo real es limitada, puesto que aún no se conoce el desempeño de los procesos posteriores (*downstream*), que sí es posible en el modelo de fabricación continua.

Este énfasis en comprender y controlar el flujo del proceso en tiempo real conlleva a una mayor densidad de datos. En el modelo de fabricación por partidas, toda la partida se describe por lo general mediante la evaluación de unos pocos atributos de calidad. Por el contrario, la calidad combinada de la partida en la fabricación continua se puede construir en el tiempo, controlando aquellos mismos atributos de calidad en el tiempo. Esta sección del artículo incluye este entorno, monitoreado en el tiempo y con abundancia de datos, al tratar qué son las tecnologías analíticas de procesos (PAT), así como al describir cómo esta diferencia en perspectivas origina cambios en la capacidad.

4.2 Tecnologías Analíticas de Procesos (PAT) en Fabricación Continua De Medicamentos

4.2.1 DEFINICIÓN DE PAT

Tal como se define en la Guía para la Industria sobre Tecnologías Analíticas de Procesos—Marco para el Desarrollo, Fabricación y Garantía de la Calidad de Productos Farmacéuticos Innovadores (*Guidance for Industry PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*) de la FDA, se considera que las tecnologías analíticas de procesos son “un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación a través de mediciones oportunas (es decir, durante el procesamiento) de atributos de desempeño y de calidad críticos de las materias primas y materiales en proceso y de los procesos, con el objetivo de garantizar la calidad del producto final. Resulta importante indicar que el término ‘analíticas’ en las PAT se considera de manera amplia para incluir análisis químicos, físicos, microbiológicos, matemáticos y de riesgos, realizados de manera integrada”. Aunque no son químicamente específicos (es decir, no miden los atributos de calidad directamente), los datos no espectroscópicos del proceso y los modelos relacionados con frecuencia pueden adquirir y analizar información en una escala de tiempo más rápida, a la vez que son más robustos y se interpretan más fácilmente que los datos espectroscópicos. Asimismo, cuando se combinan adecuadamente con otros datos, la información no espectroscópica puede proporcionar una caracterización más amplia y completa del estado del sistema.

A continuación se muestran algunos ejemplos de las aplicaciones de las PAT para la producción continua.

4.2.2 EJEMPLOS DE TECNOLOGÍAS ANALÍTICAS DE PROCESOS APLICADAS A LA FABRICACIÓN CONTINUA

En esta sección se proporcionan dos ejemplos de aplicación de las PAT a un proceso de fabricación continua. El primer ejemplo es el de una aplicación de las PAT no espectroscópicas en la que se usan datos del alimentador para predecir la concentración del IFA en la alimentación. El segundo ejemplo se refiere al uso de espectroscopía en el proceso para evaluar la uniformidad de contenido.

Predicción de las concentraciones del producto a partir de datos del alimentador/proceso: El primer principio para aumentar el conocimiento y seguir avanzando en la predicción de las concentraciones del producto a partir de datos del alimentador/proceso es caracterizar y controlar fielmente el ingreso de materias primas. Es posible que exista variabilidad adicional si se realiza la alimentación del IFA de manera separada en comparación con materiales premezclados, y esto debe tenerse en cuenta al seleccionar el tipo de tornillo, indicar la velocidad del tornillo y entender la geometría del alimentador. En materiales premezclados, que pueden presentar alteraciones en la concentración del IFA, se debe considerar elaborar modelos de Distribución de Tiempos de Residencia (RTD, por sus siglas en inglés). Es posible que se deba caracterizar y comparar la fluidez de polvos, el tamaño de partículas y las propiedades electrostáticas con las propiedades de materiales conocidos para evaluar el efecto en la variabilidad del alimentador y las siguientes operaciones de procesamiento continuo.

Los procesos continuos generan un volumen mucho mayor de datos que los típicamente registrados en procesos por partidas. Existen muchos parámetros univariantes y otros flujos de datos que son registrados continua y simultáneamente por el sistema. Para ayudar a predecir las concentraciones de alimentación, la adquisición de datos en tiempo real a partir de alimentadores gravimétricos, la entrada de materias primas para la recarga y los métodos quimiométricos/de modelado matemático relacionados con una configuración específica de tornillo/tipo de alimentador permitirán que el monitoreo del proceso y las técnicas de control apropiadas logren la interpretación rápida y efectiva de los datos. La adquisición de datos y validación de modelos guiarán las decisiones sobre el desempeño del alimentador, los intervalos operativos de la velocidad del alimentador y la estrategia de recarga.

Predicción de la valoración o uniformidad a partir de herramientas espectroscópicas en la línea de producción: Con la finalidad de recolectar datos espectroscópicos significativos en tiempo real y vincularlos con el desempeño del producto, se deben considerar sondas NIR (u otras técnicas espectroscópicas como Raman) para la integración en línea (in line) o con muestreo y análisis en laboratorio de planta (at-line) en ubicaciones apropiadas para registrar las mediciones durante el mezclado y/o el proceso continuo en el marco de la alimentación de la prensa para tabletas (5). Si se realiza la evaluación espectroscópica después de la compresión, se deben desarrollar planes para establecer la frecuencia de muestreo del producto y la adquisición de datos correspondiente que sean adecuados para vincularlos retrospectivamente con el desempeño del proceso. El modelado matemático y la correlación estadística entre los conjuntos de datos pueden entonces utilizarse para definir la estrategia de control para lograr la uniformidad de contenido o cumplir con otros atributos de calidad críticos dentro de los intervalos de especificaciones para el producto.

4.3 Qué no cambia en la fabricación continua de medicamentos

Un proceso que se basa en la fabricación continua o tiene elementos de ella está sujeto a los mismos requisitos con respecto al cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación vigentes y a la necesidad de demostrar capacidad de fabricación comercial reproducible. Durante la validación del proceso, aún se espera que el fabricante pueda demostrar el desempeño del proceso mediante controles relevantes y con fundamentos científicos sólidos. Se debe establecer una estrategia de control basada en un buen conocimiento del proceso que relacione las propiedades de las materias primas y los parámetros del proceso con los atributos de calidad críticos. Dicha estrategia debe incluir un plan de muestreo bien concebido y criterios de aceptación pertinentes, así como procedimientos definidos para tratar desviaciones de los resultados previstos. La capacidad del proceso de fabricación continua de ejecutarse en un estado controlado debe garantizarse en todo su ciclo de vida mediante la verificación continua del desempeño del proceso.

Los controles establecidos para un proceso de fabricación continua deben ser el resultado de realizar evaluaciones de riesgo estructuradas y definir estrategias de control de riesgos. Dicho enfoque debe incluir el ciclo de vida del producto con una apropiada revisión formal de los riesgos. La gestión de riesgos, según se describe en la guía Q9 del ICH, *Gestión de Riesgos para la Calidad (Quality Risk Management)* (6), aplica de igual manera a procesos continuos y a procesos por partidas. El análisis de riesgos y la evaluación deben considerar cómo afectan el proceso y el producto, así como la capacidad del proceso. Un umbral de riesgos predefinido debe entonces aplicarse para señalar riesgos inadecuados y proporcionar controles de reducción de riesgos para llevarlos a niveles adecuados. Cada empresa seleccionará umbrales de aceptación de riesgos para un nivel óptimo de control de riesgos usando, por ejemplo, el análisis de costos y beneficios. Este procedimiento no debe diferir entre los procesos continuos y por partidas. Aparte de la necesidad de obtener de manera constante productos dentro de los límites especificados de los atributos de calidad críticos, la definición de las especificaciones tampoco depende de la naturaleza del proceso. Las especificaciones establecidas basadas en datos toxicológicos y clínicos, y a partir de estándares farmacopeicos, deben cumplirse independientemente de que el proceso sea continuo, por partidas o tenga elementos de ambos.

4.4 Qué cambia en la fabricación continua de medicamentos

En el modelo de fabricación por partidas, la calidad se define y mide a escala de la partida. El análisis del producto final (análisis de la partida después de la fabricación y aplicación de criterios estadísticos a la población muestreada), aunque no es el único factor para evaluar la calidad, cumple una función importante en la decisión de aceptar o rechazar una partida. Uno de los principales motivos por los que esto se considera necesario es que la calidad del producto de cualquier operación unitaria en particular no puede evaluarse hasta que el material se haya procesado completamente. En una operación unitaria de la partida, todo el material se está procesando simultáneamente. Los controles durante el proceso se usan para evaluar la calidad intermedia y garantizar el control adecuado para lograr la calidad del producto.

El proceso de fabricación continua es fundamentalmente diferente. Como se describió anteriormente, las operaciones unitarias continuas procesan un flujo continuo de material. El material sin procesar ingresa a la operación unitaria a la vez que el material transformado sale por el otro extremo. Esto significa que materiales sin procesar, en proceso y totalmente procesados se encuentran todos en el proceso al mismo tiempo. Debido a que el material final de la operación unitaria está presente, es posible concebir métodos para evaluar la calidad del flujo de producción en tiempo real. La medición en tiempo real del flujo de proceso significa que la calidad del proceso se puede evaluar en un periodo significativamente más corto que el tiempo de procesamiento del material (es decir, tiempo promedio de residencia). Con conocimiento adecuado de la dinámica del proceso, la información que proviene del proceso se puede relacionar con un segmento determinado del flujo de proceso. Por ejemplo, si alguna condición de un alimentador gravimétrico (LIW) del proceso ha sido alterada y no se ha alimentado ningún material durante 10 segundos, y luego se reanuda la alimentación normal, la concentración de ese componente disminuirá temporalmente en el flujo de proceso antes de regresar a lo normal. Con el conocimiento adecuado del proceso, el tamaño y efecto de este estado transitorio se puede rastrear a través del sistema. Si se determina que el grado de desviación es grande, entonces esta fracción de material puede rechazarse y se puede regresar a la producción normal después de que ha pasado el estado transitorio. De manera alternativa, se puede usar la medida directa de la concentración del fármaco (p. ej., usando NIR en línea) para estas decisiones de recolección/rechazo con el fin de considerar posibles alteraciones del proceso. Esto supone un contraste directo con el procesamiento por partidas, en el cual, de existir alteración en la condición del proceso, la calidad de toda la partida se pondrá en entredicho.

El entorno rico en datos, junto con la capacidad para asociar el desempeño del proceso en el tiempo con los atributos del material y del producto, llevan a la capacidad de desarrollar un conocimiento más profundo del proceso. Este conocimiento se puede obtener a través de una investigación enfocada en el desempeño del proceso de producción continua en un entorno de I+D, así como del análisis a posteriori de datos tomados a partir de la fabricación del producto comercial. Un resultado natural de un conocimiento más profundo del proceso es la capacidad de predecir matemáticamente el comportamiento del sistema de fabricación usando modelos matemáticos. Una vez validados, estos modelos pueden utilizarse para predecir la calidad del proceso.

5. CONSIDERACIONES REGLAMENTARIAS Y ADOPCIÓN DE LA FABRICACIÓN CONTINUA DE MEDICAMENTOS POR PARTE DE LA INDUSTRIA

5.1 Adopción de la Fabricación Continua

La producción continua de productos farmacéuticos se ha convertido en objeto de gran interés y debate para la industria farmacéutica por más de un decenio. Si bien parte del equipo de fabricación es intrínsecamente continuo y se pueden atribuir ejemplos de producción continua a lanzamientos comerciales anteriores, es solo en los últimos años que la implementación comercial de procesos de fabricación continua ha sido más prevalente y se ha vinculado a la

aprobación reglamentaria de productos farmacéuticos sólidos orales. Desde algunas perspectivas, la adopción de la producción continua para productos farmacéuticos ha sido y sigue siendo un proceso lento. Considerando el nivel de interés en la industria en el último decenio, muchas personas pueden estar de acuerdo y preguntarse por qué es así. La fabricación continua constituye un medio para fabricar los mismos productos suministrados al mercado en la actualidad o puede usarse para nuevos productos en desarrollo. Las ventajas de la producción continua incluyen eficiencia en la fabricación y costos, así como una oportunidad para lograr un mayor grado de control y automatización en el proceso. Posiblemente, el mayor impacto de la fabricación continua recae en la oportunidad de tener un sistema de gestión de la calidad exhaustivo que supere las limitaciones de un enfoque estadístico de «muestra representativa y análisis». Este nuevo modelo permite la detección en tiempo real de todas las desviaciones del proceso y garantiza la calidad del producto mediante controles analíticos del proceso y/o controles paramétricos mejorados. En realidad, existen series de vías de síntesis química y diseños de formulación que son posibles con la fabricación continua y que plantean desafíos considerables si se usan los enfoques tradicionales por partidas. Por ello, sigue habiendo gran interés en la tecnología de producción continua y actividad en los grupos de I+D para desarrollar y transferir esta tecnología; sin embargo, los casos de implementación comercial son limitados.

Las aprobaciones en los EE. UU. y la UE de ORKAMBI y SYMDEKO de Vertex y de PREZISTA de Janssen, así como la aprobación de Verzenio de Lilly en EE. UU. y Japón, demuestran que se pueden aprobar productos fabricados por cadena cortas de fabricación continua en el marco de las guías reglamentarias existentes. A medida que otros productos fabricados por producción continua sean aprobados y exista más confianza en los procesos continuos, el número de solicitudes seguirá aumentando.

Debido a importantes esfuerzos en investigación de dominio público, así como a debates en diversos foros industriales, académicos y reglamentarios, muchos de los aspectos técnicos de la tecnología de fabricación continua están fácilmente disponibles para los usuarios. Sin embargo, existen múltiples vías en las que se puede desarrollar un proceso/producción continua, y los enfoques para la estrategia de control asociada pueden ser bastante variables. La versatilidad en los enfoques permite la flexibilidad necesaria dependiendo del perfil de riesgo del producto/proceso específico involucrado. No obstante, estos pueden percibirse como impedimento para la adopción por parte de las empresas que prefieren guías prescriptivas para el desarrollo y registro de procesos de productos farmacéuticos.

Debido a que la mayoría de las empresas farmacéuticas son internacionales y presentan solicitudes en diversos mercados, diferentes enfoques pueden dar lugar a requisitos variables por parte de diferentes autoridades reglamentarias que deben cumplirse para recibir las aprobaciones. Esta incertidumbre aumenta la complejidad e influye considerablemente en los casos comerciales con respecto a los cronogramas y al riesgo global.

Las agencias reglamentarias de todo el mundo han fomentado las tecnologías de fabricación continua y, aunque aún no han proporcionado guías exhaustivas, han reconocido y tratado la necesidad de trabajar de manera colaborativa con el sector académico y la industria para establecer un marco alineado con el diseño, desarrollo y comercialización de productos. En la mayoría de los casos, las agencias reglamentarias se han posicionado de manera que los procesos de producción continua pueden tratarse con mucha más anticipación que los habituales, mucho antes que cualquier solicitud. Por ejemplo, la FDA creó el Equipo de Tecnologías Emergentes (ETT, por sus siglas en inglés), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) encargó la tarea al grupo para Tecnologías Analíticas de Procesos (PAT, por sus siglas en inglés), y la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón (PMDA) creó el Grupo de Trabajo en Tecnologías de Fabricación Innovadoras (IMT-WG, por sus siglas en inglés). Este enfoque "abierto" ha permitido que sea más fácil la tarea para aquellos interesados en la tecnología; sin embargo, no ha proporcionado la claridad o guías necesarias para mitigar la incertidumbre para lograr un aumento de las tasas de adopción de la fabricación continua de medicamentos. La Asamblea del ICH respalda la fabricación continua como tema nuevo y ha aceptado comenzar a trabajar en este tipo de producción (Q13), dedicándose primero al desarrollo de documentos preliminares formales y planes de trabajo (7). Si bien es posible que pasen muchos años hasta contar con las guías, muchos reguladores y usuarios de la industria han recibido favorablemente esta iniciativa.

5.2 Fabricación Continua en el Marco Reglamentario Existente

Si bien en la actualidad no se dispone de un documento guía específico de un organismo reglamentario internacional individual o una farmacopea, diversas organizaciones han realizado esfuerzos para el desarrollo y recopilación de elementos de guía y de mejores prácticas. La FDA, la EMA y la PMDA han indicado que la fabricación continua puede implementarse de conformidad con el marco reglamentario y guías vigentes, tales como las Q8, Q9 y Q10 del ICH (4,6,8). Las aprobaciones de varios productos en la UE, EE. UU. y Japón demuestran que no existen obstáculos reglamentarios mayores para cadenas cortas de procesos de producción continua. También son aplicables a la fabricación continua el enfoque de utilizar metodologías de análisis de riesgos y/o herramientas de modelado que se empleen para el procesamiento por partidas para comprender completamente el proceso y el efecto en la calidad del producto, y también el desarrollo posterior de una estrategia de control. Esto también aplica para las reglamentaciones de las buenas prácticas de fabricación vigentes que incluyen flexibilidad para incorporar procesos y tecnologías de fabricación continua.

Las expectativas reglamentarias para garantizar la calidad del producto, así como para el procesamiento confiable y predictivo, son las mismas para los procesos continuos y por partidas. La fabricación continua da un paso más para garantizar la calidad del producto al incorporar controles avanzados en el sistema de fabricación, los cuales proporcionan la flexibilidad de usar análisis en línea para liberar el producto. El valor real de la producción continua recae en la capacidad de analizar y manipular el proceso a un nivel mucho más alto de escrutinio. El grado de detalle de conocimiento de los procesos de fabricación continua es de órdenes de magnitud mayores.

5.3 Fuentes de Información para el Desarrollo e Implementación de la Fabricación Continua

En 2015, ASTM publicó una norma, E2968-14 (9), que incluyó de manera amplia la producción continua tanto para productos farmacéuticos como para fármacos. Si bien incluye una amplia gama de temas, este documento trata en su mayor parte de definiciones y no entra en muchos detalles. Este documento sirve como introducción a la fabricación continua de medicamentos y tiene una sección descriptiva que incluye explicaciones de cómo difieren los procesos continuos y por partidas, así como un debate general sobre las repercusiones de dichas diferencias. Este documento está siendo sometido a más revisiones para que incluya detalles adicionales sobre las estrategias de control. Existen diversos consorcios universitarios y/o industriales que han guiado los esfuerzos para registrar el conocimiento científico y reglamentario actual.

En el Simposio Internacional sobre Fabricación Continua de Productos Farmacéuticos (ISCMP, por sus siglas en inglés) se publicaron dos artículos: "Consideraciones Reglamentarias y de Calidad para la Fabricación Continua", que se trató durante el primer simposio realizado en mayo de 2014 (10), y "Perspectivas Reglamentarias sobre Fabricación Continua de Productos Farmacéuticos: De la Teoría a la Práctica"(3), que se basa en el resultado del segundo simposio de los grupos realizado en setiembre de 2016. Asimismo, el Grupo de Trabajo en Reglamentación del Centro para Sistemas Estructurados de Partículas Orgánicas (Center for Structured Organic Particulate Systems o C-SOPS, por sus siglas en inglés) compiló las "Recomendaciones Actuales para Implementar y Desarrollar la Producción Continua de Productos Farmacéuticos Sólidos en la Fabricación Farmacéutica"(11) (Current Recommendations for Implementing and Developing Continuous Manufacturing of Solid Dosage Drug Products in Pharmaceutical Manufacturing), que fue presentado a la FDA en junio de 2016 en respuesta a una invitación de la Dra. Janet Woodcock tras un taller en la Universidad Rutgers el 7 de mayo de 2015. Estos documentos abarcan aspectos reglamentarios clave de la fabricación continua, puesto que guardan relación con el asesoramiento guía existente. El documento del C-SOPS se enfoca solo en productos farmacéuticos, mientras que en el ISCMP también se trató el bioprocesamiento continuo, el procesamiento "end-to-end" y fármacos. Sin embargo, las partes más específicas y ejemplos se centran principalmente en productos farmacéuticos. De manera similar, la Sociedad Internacional de Ingenieros Farmacéuticos (International Society of Pharmaceutical Engineers o ISPE, por sus siglas en inglés) publicó un resumen de su conferencia de 2016 sobre fabricación continua (12). Este incluye muchas de las mismas áreas de interés aunque entra en más detalle en las PAT y el control que los documentos mencionados anteriormente. También proporciona algunas perspectivas adicionales sobre el desarrollo de parte de los primeros usuarios que adoptaron este proceso. El apoyo continuo de la FDA a los esfuerzos para modernizar la fabricación farmacéutica, específicamente de fabricación por partidas a fabricación continua, se recoge en un artículo publicado en *Journal of Pharmaceutical Innovation* (13). El artículo de la PMDA, publicado como proyecto provisorio, "Opiniones de la PMDA para la Industria sobre la Aplicación de Fabricación Continua para Productos Farmacéuticos" (14) es similar a otros documentos, en particular a los documentos de ASTM y C-SOPS. Este artículo entra en más detalle en temas no tratados por los documentos mencionados hasta ahora, tales como validación y pruebas de estabilidad. En una presentación de la EMA en la tercera conferencia del Instituto de Investigación de la Calidad de Productos (Product Quality Research Institute o PQRI, por sus siglas en inglés)/FDA sobre Avances en la Calidad de Productos también se proporcionan perspectivas de la EMA respecto de la producción continua (15). Una publicación reciente del consorcio IQ (Consortio Internacional para la Innovación y Calidad en el Desarrollo de Productos Farmacéuticos) proporciona un excelente panorama del pensamiento actual sobre el control e implementación de la fabricación continua (5). Los esfuerzos para implementar el proceso continuo también se extienden a la fabricación de fármacos (16).

En resumen, en los 2 últimos años, diversos grupos han intentado aclarar y explicar la fabricación continua y respaldar la postura de que puede ser ejecutada de manera eficaz en el marco reglamentario existente. Muchos de los esfuerzos de estos grupos incluyen resultados de conferencias donde los reguladores eran participantes y existe un mensaje general de fomento hacia la adopción de la tecnología. Dicho esto, todos estos esfuerzos carecen de la especificidad que los usuarios pueden estar buscando al considerar los aspectos reglamentarios de la fabricación continua. A excepción de la norma E2968-14, que no es habilitadora, ninguna autoridad reglamentaria o de establecimiento de normas ha aprobado formalmente elementos específicos de la fabricación continua. De esta manera, hasta ahora sigue habiendo una necesidad imperiosa de recoger y armonizar las definiciones que están siendo presentadas y proporcionar metodologías estándar para ayudar a la adopción de aspectos nuevos y poco familiares de la tecnología, incluidas las PAT en tiempo real, sistemas avanzados de control y formas de validar y manipular sistemas que produzcan flujos de datos con el potencial para obtener nuevos niveles de conocimiento sobre el proceso y la evaluación estadística.

5.4 Aspectos Reglamentarios Clave que Deben Tratar para Implementar la Fabricación Continua

Debido a la utilización actual y creciente de la producción continua, existe una oportunidad de crear expectativas estandarizadas para los elementos pertinentes a un proceso de fabricación continua. Al hacerlo, las expectativas estandarizadas crean una oportunidad importante para aclarar cómo revisarán los agentes reguladores las solicitudes de registro relacionadas a la producción continua a la vez que permiten a las empresas elaborar sus propias vías de desarrollo y validación, de esta manera utilizando plenamente los beneficios y flexibilidad de la fabricación continua. Una descripción del proceso por partidas supone la homogeneidad de toda la partida y describe los parámetros del proceso y los atributos de calidad siempre integrales para todo el material, mientras que el proceso de fabricación continua describe lo mismo en función del tiempo. La adición de la variable tiempo exige que se consideren dos temas adicionales cuando se compara con la descripción del proceso por partida: la dinámica del sistema y la trazabilidad del material. Puede ser perfectamente adecuado proyectar todo el proceso de fabricación continua a lo largo del eje del

tiempo en su presentación paramétrica y describir la totalidad del material como una partida del material. Los elementos de importancia reglamentaria que pueden ser evaluados, revisados y documentados para un proceso de fabricación continua se indican en la [Tabla 3](#). Esta lista no pretende ser exhaustiva; sin embargo, brindar detalles de estos elementos puede proporcionar una base sólida para describir el proceso y los controles implementados para garantizar la calidad del producto.

Tabla 3. Elementos Clave de un Proceso de Fabricación Continua de Medicamentos y sus Descripciones

Elemento	Descripción
1. Atributos de las materias primas	Deben vincularse con el conocimiento sobre el proceso y su sensibilidad a los atributos (p. ej., distribución del tamaño de partícula). Los atributos de los materiales que impiden la fluidez pueden afectar los alimentadores y mezcladoras. Estos pueden afectar los atributos de calidad críticos, tales como concentración y uniformidad de contenido.
2. Comprender las relaciones entre las condiciones de procesamiento y los atributos de calidad críticos de conformidad con las guías Q8, Q9 y Q10 del ICH.	Es posible que sea necesario un enfoque científico/QbD mejorado para obtener conocimientos sobre el proceso de fabricación continua (es decir, definir relaciones entre parámetros del proceso, atributos del material críticos/atributos de calidad críticos) del producto.
3. Caracterización de la dinámica del proceso en el sistema	Impacto e interacciones de los parámetros dentro de un paso del proceso y entre procesos (p. ej., impacto de la tasa de rendimiento, retromezclado, tiempo de residencia y distribución de tiempos de residencia). Dependiendo de la estrategia de control utilizada para un producto determinado, es posible que se deban conocer las distribuciones de tiempos de residencia para gestionar el desvío del material no conforme.
4. Monitoreo del proceso, PAT, alarmas de equipos u otros controles de proceso avanzados para monitoreo del proceso y definición del estado de control	Se puede usar monitoreo del proceso, PAT, circuitos de controles de prealimentación/retroalimentación, controles basados en modelos o controles multivariados como algunos de los elementos para garantizar que el proceso esté funcionando en un estado de control (p. ej., datos del alimentador LIW, datos NIR en línea o con muestreo y análisis en laboratorio de planta, sensores virtuales o "suaves" para pérdida por secado (LOD) para secado en lecho fluido, torque del rotor para el punto final de la granulación, parámetros de recubrimiento con película para recubrimientos cosméticos). Con el fin de fabricar productos de calidad adecuada, el proceso debe encontrarse en un estado de control, que puede definirse como una condición en la que un conjunto de controles (reglamentarios) constantemente aseguran del desempeño continuo del proceso y la calidad del producto (4).
5. Tratamiento de las desviaciones y alteraciones y la estrategia de desvío de materiales no conforme	Garantizar que el material no conforme sea eliminado de la partida. La estrategia de desvío puede incluir la capacidad de detección y la capacidad de eliminación (p. ej., utilizando conocimientos de la RTD, metodologías de las PAT u otros medios de detección) para garantizar que el material no conforme sea eliminado de la partida. La separación de partidas en sublotes puede usarse especialmente para el análisis en el laboratorio fuera de la línea.
6. Trazabilidad del material (origen de las materias primas y dentro un proceso de fabricación continua—vínculo al ciclo de vida y la calidad del producto)	La vinculación de los materiales entrantes con el flujo de material a través del sistema se puede hacer de diversas formas para monitorear el proceso y los desvíos (p. ej., debido a la adición de un lote de ingrediente defectuoso).
7. Estrategia de definición de partida	Existen muchas formas de definir una partida, entre ellas: tasa de rendimiento/tiempo de ejecución, consumo de un lote de materia prima, por eventos predefinidos, masa del producto producido, etc.
8. Mantenimiento del modelo	Los modelos del proceso y de las PAT quimiométricos usados en la fabricación continua pueden necesitar un plan de mantenimiento. Los procedimientos para actualizar los modelos pueden identificarse de manera específica.
9. Transición de la fabricación por partidas a la fabricación continua	Para conversiones de productos de un proceso por partidas a uno de fabricación continua, utilizar un enfoque basado en riesgos que identifique cualquier factor que pueda afectar la demostración del producto con calidad y desempeño equivalentes (p. ej., cumplir los mismos atributos de calidad críticos, tales como estabilidad, aspectos biofarmacéuticos, etc.).

10. Estrategia de validación del proceso [validación en 3 etapas (EE. UU., EMA), 3 partidas (Japón), o concurrente (tamaños pequeños)] y demostrar conocimiento de los conceptos de inicio, finalización/cierre e interrupciones	Las opciones para realizar la validación del proceso deben basarse en riesgos y pueden ser diferentes al enfoque tradicional de 3 partidas con una alta frecuencia de herramientas de monitoreo del proceso que garantizan el estado de control en toda la producción para cada partida.
11. Control de la calidad del producto	Las expectativas reglamentarias para garantizar la calidad y fabricación confiable son iguales para los procesos por partidas y continuos. La producción continua, mediante su naturaleza dependiente del tiempo del proceso, puede proporcionar una mejor gestión de la calidad con la utilización de herramientas relevantes de control en línea y puede conducir a pruebas de liberación en tiempo real.
12. Estrategias de muestreo, planes de contingencia y proceso de decisión sobre la calidad	La operación de la fabricación continua puede incluir el análisis de un gran número de muestras. Así, pueden necesitarse procedimientos escritos que permitan que pueda rescatarse una partida demostrando que cumple con todos los criterios de garantía de la calidad en caso de que ocurra una falla de las PAT durante la fabricación. Se debe disponer de procedimientos escritos para describir cómo se manipulan grandes cantidades de datos, tendencias, interrupciones y fallas.

A continuación se indican los conflictos de intereses de los autores mencionados en este artículo:

- **Brian Carlin** es miembro del Grupo de Trabajo del ICH Q13 sobre Fabricación Continua y miembro del Comité de Composición/Calidad por Diseño del IPEC.
- **Douglas Hausner** es Director Adjunto de C-SOPS, Universidad Rutgers, y sus intereses están relacionados con asesoría en este ámbito.
- **Fernando Muzzio** tiene intereses relacionados con asesoría en este ámbito.
- **Mark Schweitzer** tiene intereses económicos en las siguientes empresas farmacéuticas adicionales: Abbott, AbbVie y Pfizer.
- **Bernhardt Trout** es Director del Centro para Producción Continua de Novartis-MIT; Copresidente del Simposio Internacional sobre Fabricación Continua de Productos Farmacéuticos; director/accionista de la empresa emergente Continuus; y sus intereses están relacionados con asesoría en este ámbito.

REFERENCIAS

1. The 21st Century Cures Act. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-114publ255/pdf/PLAW-114publ255.pdf>. Accessed July 24, 2018.
2. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. PAT—a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. 2004. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070305.pdf>. Accessed July 24, 2018.
3. Nasr MM, Krumme M, Matsuda Y, Trout BL, Badman C, Mascia S, et al. Regulatory perspectives on continuous pharmaceutical manufacturing: moving from theory to practice: September 26–27, 2016, International Symposium on the Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals. *J Pharm Sci.* 2017; 106(11):3199–3206.
4. International Council for Harmonisation. ICH Q10: pharmaceutical quality system. 2008. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf. Accessed July 24, 2018.
5. Almaya A, De Belder L, Meyer R, Nagapudi K, Lin HH-R, Leavesley I, et al. Control strategies for drug product continuous direct compression—state of control, product collection strategies, and startup/shutdown operations for the production of clinical trial materials and commercial products. *J Pharm Sci.* 2017; 106(4):930–943.
6. International Council for Harmonisation. Q9: quality risk management. 2005. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf. Accessed July 24, 2018.
7. International Council for Harmonisation. ICH continues membership expansion, and advances harmonisation work in electronic standards and pharmaceutical quality. June 22, 2018. <http://www.ich.org/ichnews/press-releases/view/article/ich-assembly-kobe-japan-june-2018.html>. Accessed July 24, 2018.
8. International Council for Harmonisation. ICH Q8(R2): pharmaceutical development. 2009. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf. Accessed July 24, 2018.
9. ASTM International. ASTM E2968-14. Standard guide for application of continuous processing in the pharmaceutical industry. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2014.
10. Gretchen A, Cain YT, Cooney C, Garcia T, Bizjak TG, Oyvind Holte H, et al. Regulatory and quality considerations for continuous manufacturing. May 20–21, 2014, Continuous Manufacturing Symposium. *J Pharm Sci.* 2015; 104(3):803–812.

11. US Food and Drug Administration. FDA Docket No. FDA-2017-N-2697-0001. Submission of proposed recommendations for industry on developing continuous manufacturing of solid dosage drug products in pharmaceutical manufacturing; establishment of a public docket. June 23, 2017. <https://www.regulations.gov/docket?D=FDA-2017-N-2697>. Accessed July 25, 2018.
12. International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE 2016 Continuous Manufacturing Conference highlights. *Pharmaceutical Engineering*. 2017; 37(3).
13. Lee SL, O'Connor TF, Yang x, Cruz CN, Chatterjee S, Madurawe RD, et al. Modernizing pharmaceutical manufacturing: from batch to continuous product. *J Pharm Innovation*. 2015; 10(3):191–199.
14. PMDA. PMDA views on applying continuous manufacturing to pharmaceutical products for industry. March 30, 2018. <https://www.pmda.go.jp/files/000223712.pdf>. Accessed July 24, 2018.
15. Continuous manufacturing: challenges and opportunities. EMA Perspectives. March 2017. <http://pqri.org/wp-content/uploads/2017/02/3-DHernan.pdf>. Accessed July 24, 2018.
16. Cole KP, Groh JM, Johnson MD, Burcham CL, Campbell BM, Diserod WD. Kilogram-scale prexasertib monolactate monohydrate synthesis under continuous-flow cGMP conditions. *Science*. 2017; 356(6343):1144–1150.

^a Las opiniones que se presentan en este artículo no representan necesariamente aquellas de las organizaciones para las que trabajan los autores.

^b USP Quality Standards for Pharmaceutical Continuous Manufacturing (PCM) Expert Panel Member.

^c USP Expert Committee Member. ^d Hovione, East Windsor, NJ, USA. ^e BASF, Florham Park, NJ, USA.

^f Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA.

^g Enviar toda correspondencia a: Edmond Biba, Scientific Liaison, US Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790; tel +1.301.230.3270; e-mail exb@usp.org.

^h DFE Pharma, Paramus, NJ, USA.

ⁱ CDER, FDA, Silver Spring, MD, USA.

^j C-SOPS, Rutgers University, Piscataway, NJ, USA.

^k Patheon, ThermoFisher Scientific Inc., Greenville, NC, USA.

^l MIT, Cambridge, MA, USA.

^m Graz University of Technology, Graz, Austria.

ⁿ Merck and Co., Inc., West Point, PA, USA.

^o Novartis Inc., Basel, Switzerland.

^p GlaxoSmithKline Inc., Collegeville, PA, USA.

^q CoLucid Pharmaceuticals, Inc., Andover, MA, USA.

^r Vertex Pharmaceuticals, Boston, MA, USA.