



■ Alicia Tébar Pérez,  
Development Team Consulting, s.l.

## El camino hacia la Liberación en Tiempo Real RTRT: El retorno de la inversión de la estrategia Quality by Design

La apuesta de las empresas por un modelo de desarrollo, fabricación y calidad basado en Quality by Design pasa por establecer el "business case".

Las ventajas derivadas del mayor conocimiento y control de los procesos están claras hace tiempo. No obstante, en la actual coyuntura económica, identificar e incluso cuantificar el retorno económico de la

inversión necesaria para el QbD, se convierte en un requerimiento previo para dar los pasos necesarios. Este artículo describe las posibilidades que en este momento se apuntan en torno a la liberación en tiempo real RTRT (Real Time Release Testing), hasta hace poco tiempo uno de los "tabúes" en la industria farmacéutica.

### 1. Introducción

La iniciativa "Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach" [1], que lanzó la FDA en el año 2002 se ha consolidado durante estos años. El esfuerzo en modernizar y armonizar los sistemas de gestión de calidad farmacéuticos, que ha liderado la International Conference on Harmonization ICH, se ha concretado en las tres Guías ICH Q8 [2], Q9 [3] y Q10 [4].

La implantación de estas Guías está removiendo los cimientos de las GMPs. La causa fundamental es que la Guía ICH Q8, que describe el desarrollo farmacéutico ha desplazado la prioridad desde el producto, hacia el proceso con el cual se fabrica. La implicación directa es que el desarrollo se debe plantear con el objetivo de diseñar un proceso que funcione de manera reproducible a escala industrial, y no, solamente para que los tres lotes de validación pasen el trámite regulatorio.

En un entorno QbD, no solamente es importante definir con exactitud el perfil de calidad del producto a través de sus especificaciones. Lo que es fundamental es definir las condiciones de proceso a través de los CPPs, y los requerimientos de calidad de los materiales de entrada al mismo mediante los CQAs, que conducen a obtener el producto de la calidad deseada. La combinación de los CPPs y CQAs que cumplen esta condición es lo que se ha venido a llamar "espacio de diseño".



Figura 1: Espacio de diseño

### 2. Qué es primero, ¿el huevo o la gallina?

Esta analogía es aplicable al cambio de paradigma. En un entorno QbD lo primero es el proceso. Un proceso para el que las relaciones causa-efecto entre las condiciones del mismo y la calidad del producto resultante son conocidas, es un proceso que podemos controlar, y por tanto hipotéticamente ajustar la calidad a voluntad.

Esto nos lleva al concepto de calidad predecible. Se busca un modelo que sea capaz de predecir los atributos de calidad del producto en base a las entradas al proceso y a sus condiciones operativas.

Finalmente y de todo ello, se concluye que si la calidad del producto es predecible con una fiabilidad suficiente, los controles finales sobre el producto terminado no serían la única manera de garantizar que el producto cumple especificaciones y que por tanto puede ser liberado.

En esto se basa el concepto de liberación en tiempo real RTRT.

### 3. Del control del producto al control del proceso. Estrategia de control.

En un entorno QbD, a partir del conocimiento del proceso, se establece lo que se llama la "estrategia de control".

El término "estrategia" sugiere que no hay una única manera de garantizar la calidad del producto. Hasta hace poco tiempo la única manera era definir unos controles y aplicarlos en su gran mayoría al producto una vez terminado. El resultado correcto conducía al cumplimiento de especificaciones y a la liberación del producto.

En QbD la estrategia de control consiste en definir que parámetros del proceso y que atributos de las materias primas y/o intermedios de proceso es necesario monitorizar durante el mismo para garantizar la calidad al final.

### 3.1. Control y monitorización de procesos. Próximo Capítulo 1 GMPs.

En la situación descrita en el punto anterior, tener perfectamente monitorizados los parámetros y atributos críticos en "tiempo real" se convierte en una necesidad.

Las implicaciones son evidentes:

- Es necesario un grado de automatización, adquisición de datos y tratamiento de los mismos en las líneas de fabricación suficiente para permitir la toma de decisiones prácticamente en tiempo real.
- El sistema de gestión de calidad sobre todo en sus aspectos de gestión de incidencias y desviaciones, control de cambios y CAPA debe estar adaptado a estas nuevas necesidades y debe seguir el mo-

delo de la ICH Q10.

- Todo el sistema debe estar soportado por un proceso de gestión de riesgos ICH Q9 que fundamenta la estrategia de control. La normativa GMP ya se está adaptando a estas nuevas necesidades.

El borrador del Capítulo 1 de las GMPs europeas [5] que se está discutiendo en estos momentos, se modifica para introducir la ICH Q10 como nuevo sistema de gestión de calidad farmacéutica.

El punto 1.12 del borrador del Capítulo 1 dice textualmente que "las compañías farmacéuticas deben planificar y ejecutar un sistema para monitorizar las prestaciones del proceso y la calidad del producto para asegurar que el "estado de control" se mantiene".

El término "estado de control" nos lleva a otro de los paradigmas del nuevo modelo que es la robustez del proceso, que se asegura mediante los sistemas SPC de control estadístico de procesos.

En definitiva, conseguir identificar las fuentes de variabilidad de los procesos y diseñarlos de manera que sean lo menos sensibles posible a estas variaciones, que en muchos casos son inevitables, es otro de los objetivos del diseño de procesos.

### 3.2. QbD y excelencia operacional.

Es en este punto donde QbD conecta con las iniciativas de excelencia operacional especialmente con Six Sigma.

Six Sigma es una metodología de mejora de procesos cuyo objetivo es la reducción y control de la variabilidad de los procesos. Las herramientas de trabajo están muy relacionadas con el control estadístico de procesos para medir sus prestaciones y a partir de aquí mejorarlos.

Six Sigma sería una estrategia para aplicar QbD al rediseño de procesos existentes poco robustos y que no saldrían bien parados con un control como el que propone el borrador del Capítulo 1.

En términos generales, es más fácil cumplir especificaciones de producto que de proceso. Por ejemplo, se puede dar el caso de que el estudio de capacidad de un proceso en un determinado atributo de calidad resulte ser inferior a 1.3 o incluso a 1 y que se esté cumpliendo la especificación. Esto lo que indica normalmente es que debido a la variabilidad, hay una probabilidad no despreciable de obtener lotes fuera de especificación.

### 4. Antecedentes: Liberación paramétrica.

La liberación paramétrica es un sistema de liberación en el que la garantía de que un producto es de la calidad deseada, se basa en la información obtenida durante su proceso de fabricación y en el cumplimiento de los requerimientos de las GMPs generales y específicas a este tipo de liberación.

La Guía de liberación paramétrica de la EMA [6] se puso en vigor en el 2001 y se aplica solamente a los productos estériles con esterilización terminal.

La aplicación práctica consiste en sustituir el ensayo de esterilidad realizado sobre unidades del producto terminado tal como define la farmacopea, por una monitorización del proceso de esterilización validado en sus parámetros críticos (tiempo, Tª, P, F<sub>0</sub>) y en base a una serie de controles durante el mismo.

La confirmación de que el proceso se ha desarrollado dentro de los límites validados ofrece una mayor confianza sobre la inexistencia de unidades contaminadas que el propio ensayo de esterilidad.



Soluciones innovadoras para la industria farmacéutica



Sistemas de Gestión de Calidad en entornos GXP. Auditorías GMP, GLP y GCP.

Implementación de Quality Risk Management.

Diseño y mejora de procesos: Quality by Design. PAT

Validación de Sistemas Informatizados y Cualificación de Infraestructuras (21 CFR part 11)

Formación especializada a medida (on-site)

Tu calidad es nuestro compromiso



Via Augusta 59,  
Edificio Mercuri  
E- 08006 Barcelona

[www.dtc.es](http://www.dtc.es) - [info@dtc.es](mailto:info@dtc.es)

Tel. +34 932 377 555  
Fax +34 932 174 919

Los puntos débiles del ensayo de esterilidad son:

- **Muestreo no representativo del lote.** Se demuestra estadísticamente que para lotes con tasa de contaminación baja (ej 1 en 1000) aun tomando una muestra de 500 unidades, el lote podría pasar el ensayo de esterilidad en 6 de cada 10 ensayos.
- **Limitaciones del medio de cultivo,** indicado en la farmacopea, que puede no ser suficientemente específico como para promover el crecimiento de algunos microorganismos.

## 5. Guía EMA: Real Time Release Testing RTRT.

La EMA ha publicado en 2010 el borrador de la "Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)" [7]. Como indica el título, este documento sustituirá las recomendaciones actuales sobre liberación paramétrica que solo se aplica a los productos con esterilización terminal, a esta que abarca a todos los productos con el concepto de "liberación en tiempo real".

La Guía de la EMA RTRT una vez se apruebe, permitirá a los fabricantes establecer una estrategia de control "diferente" a la convencional basada en el análisis de la muestra del producto acabado.

La idea es la misma que la que ya se aplica actualmente al tema del aseguramiento de la esterilidad, extrapolando este concepto a cualquier forma farmacéutica y a cualquier fase del proceso.

Como en el caso de la esterilidad, el atributo de calidad del producto debe tener su especificación (es estéril), lo que cambia es la manera de asegurar que esto es así.

En una solicitud de RTRT se sustituye un control final sobre una muestra, por una monitorización de parámetros de proceso y atributos de calidad críticos de materia prima.. En la Figura 2 se muestra gráficamente este concepto.

Lo que hay que demostrar es la correlación entre los parámetros escogidos y el atributo de calidad especificado. Dicho de otro modo, la capacidad predictiva del modelo establecido entre los factores (parámetros de proceso y atributos de materiales de entrada) y la respuesta (atributo de calidad del producto final).

La guía aporta varios ejemplos sobre las posibilidades del RTRT en formas sólidas:

El más obvio es que en los procesos de compresión, el control en proceso de pesos, durezas, disgregación etc es mucho

más fiable estadísticamente que el realizado al final en una muestra de 20 comprimidos. En este caso se puede sustituir un control final por un control en proceso simplemente argumentando un tema de intervalos de confianza, el método de control no cambia.

### 5.1. Requerimientos importantes para plantear un RTRT:

El sistema de gestión de calidad debe incorporar un tratamiento ágil de las desviaciones y los cambios junto con un sistema CAPA que permita gestionar los episodios OOS o de tendencias de los parámetros críticos sobre los que se evalúa la liberación del lote.

La Guía dice explícitamente que deben existir protocolos para tratar estos eventos, y que valores fuera de control de los test RTRT no pueden ser sustituidos por los correspondientes análisis sobre el producto acabado. Este tratamiento requiere un modelo de gestión de calidad tipo ICH Q10.

En este entorno no tiene sentido la validación del proceso tradicional con 3 lotes sino que habría que aplicar el concepto FDA de la verificación continua del proceso que emana del borrador de la Guía "Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices" November 2008 [8].

La validación debe incluir la descripción de los modelos empleados, la demostración de su capacidad de predicción y el mantenimiento de los mismos dentro del sistema de calidad.

### 5.2. Ejemplos de aplicación del RTRT

El concepto de liberación en tiempo real rompe bastantes esquemas y para empezar a ser asumido y trabajado requiere de ejemplos y casos prácticos de aplicación.

Para ello en la conferencia ICH celebrada en Octubre de 2010 en Washington, los grupos de trabajo mixtos formados por representantes de las agencias reguladoras y de la industria, estu-

## Libерación en tiempo real



Figura 2: Liberación en tiempo real.

ron trabajando sobre un caso práctico de planteamiento de un RTRT. El objetivo es la formación y la difusión de estas aproximaciones a la comunidad científica.

Un esquema del planteamiento se puede ver esquematizado en la Figura 3.

Se trata de explicar la estrategia de control en unos comprimidos por compresión directa.

Los atributos críticos de calidad que se trabajan son la riqueza /uniformidad de contenido y la disolución.

• **Riqueza /uniformidad de contenido:** los COAs de materia prima son en este caso hipotético, la riqueza del principio activo y su tamaño de partícula. En la etapa de mezcla se opta por una estrategia tipo PAT para la determinación en línea del contenido y la uniformidad mediante NIR. En la etapa de compresión se introduce un control retroalimentado del peso en la prensa para garantizar la dosis.

• **Disolución:** los COAs de materia prima son en este caso el tamaño de partícula del API y la superficie específica del lubricante (estearato de magnesio). En la etapa de mezcla el CPP es el tiempo de mezcla con el lubricante y en la etapa de

## Ejemplo RTRT. Compresión directa.



Figura 3: Ejemplo de estrategia de control con RTRT.

compresión se introduce un control re-  
realimentado de fuerza de compresión  
para limitar el rango de durezas obtenido.

Con esta estrategia de control se propo-  
ne un RTRT para estos atributos de calidad  
con lo que en el producto terminado no se  
controlarían ni la riqueza, ni la uniformidad  
ni el ensayo de disolución.

### 6. Conclusiones.

La liberación en tiempo real en la industria  
no es probablemente un estándar a asumir  
a corto plazo. Ya hay empresas que han ini-  
ciado el camino, pero el camino es largo, so-  
bre todo por el cambio cultural que conlleva  
y que se concreta en la manera de razonar  
(gestión de riesgos) en las herramientas de  
trabajo (diseño de experimentos, estadística  
multivariable etc), en las infraestructuras (au-  
tomatización) y en la propia organización de  
la empresa (gestión por procesos y gestión  
del conocimiento).

El retorno de la inversión necesaria en asu-  
mir estos objetivos no hace falta detallarla  
mucho. La reducción de costes se centra en

los aspectos que se mencionan en la Tabla 1.

Las GMPs están reconociendo muchos de  
los aspectos de las ICH Q8 Q9 y Q10 como  
modernización de los sistemas de calidad y  
gestión de riesgos. Otros aspectos son de  
momento voluntarios y es decisión de los fa-  
bricantes planificar su incorporación a medio  
plazo de cara a mantener la competitividad.

Tabla 1 Retornos de la inversión en QbD y RTRT	
Elemento	Costes asociados
Diminución/eliminación de tiempos de coexistencia.	Coste del inmovilizado y tiempos de ciclo productivo.
Diminución/eliminación de controles sobre el producto terminado.	Coste de la infraestructura de inspección.
Diminución de lotes con problemas de calidad en base a la mayor robustez del proceso.	Costes de la no calidad

### Referencias

- [1] "Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach" [http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP\\_finalreport2004.htm](http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP_finalreport2004.htm)
- [2] ICH Q8 (R2) "Pharmaceutical Development". Step 5, noviembre 2005. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4986.pdf>
- [3] ICH Q9 "Quality Risk Management". Step 5, noviembre 2005. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf>
- [4] "Q10: Pharmaceutical Quality Systems". Step 5, noviembre 2008 <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3917.pdf>

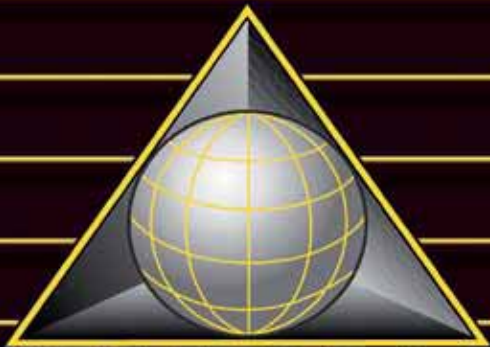
[5] EU GMP Guidelines. Eudralex Vol. 4 Part 1. Chapter 1. Quality Management System. Draft June 2009. [http://ec.europa.eu/enterprise/newsroom/cf/\\_getdocument.cfm?doc\\_id=5587](http://ec.europa.eu/enterprise/newsroom/cf/_getdocument.cfm?doc_id=5587)

[6] Note for Guidance on parametric release CPMP/QWP/3015/99.EMA March 2001. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003361.pdf)

[7] Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)" CPMP/QWP/811210/2009.EMA 2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/03/WC500075028.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500075028.pdf)

[8] "Guideline on general principles of process validation", may 1987 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124720.htm>

Glosario	
QbD	Quality by Design
RTRT	Real Time Release Testing
CPP	Critical Process Parameter
CQA	Critical Quality Attribute
CAPA	Corrective and Preventive Actions
SPC	Statistical Process Control
OOS	Out Of Specification
PAT	Process Analytical Technologies
NIR	Near Infrared Spectrometry
API	Active Principle Ingredient



# GRUPO INGESER

INGENIERÍA, ARQUITECTURA Y CONSULTORÍA

Al servicio de la industria farmacéutica

## INGESER

[www.ingeser.es](http://www.ingeser.es)

[comercial@ingeser.es](mailto:comercial@ingeser.es)

ALGUNAS DE NUESTRAS REFERENCIAS MAS SIGNIFICATIVAS



Madrid: 913.572.071

Sevilla: 954.975.553

Girona: 972.218.907