



## Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

### **Anexo 17: Ensayos de liberación a tiempo real y liberación paramétrica**

**Bases legales para la publicación de directrices detalladas:** Artículo 47 de la Directiva 2001/83/EC del código Comunitario relativo a los medicamentos de uso humano y Artículo 51 de la Directiva 2001/82/CE del código Comunitario relativo a los medicamentos veterinarios. Este documento proporciona una guía para la interpretación de los principios y directrices de las normas de correcta fabricación (NCF) de medicamentos establecidas en la Directiva 2003/94/CE para medicamentos de uso humano y en la Directiva 91/412/CEE para uso veterinario.

**Estado del documento:** Revisión 1.

**Motivos de los cambios:** Las Directrices previas se centraban únicamente en la aplicación de la liberación paramétrica para la liberación rutinaria de productos de esterilización terminal omitiendo la realización de un ensayo de esterilidad en base a una demostración satisfactoria de que se han alcanzado las condiciones de esterilización predeterminadas y validadas. Además, los avances en la aplicación de la tecnología analítica de proceso (del inglés, Process Analytical Technology, PAT), la calidad por diseño (del inglés, Quality by Design, QbD) y los principios de la gestión de riesgos para la calidad (del inglés, Quality Risk Management, QRM) al desarrollo farmacéutico y a la fabricación, han demostrado que una combinación adecuada de controles en proceso junto con una monitorización y verificación oportuna de los atributos preestablecidos para los materiales, proporciona una mayor garantía de la calidad del producto que solo el análisis del producto terminado (convencionalmente ensayos en el producto final).

La revisión del Anexo 17 tiene en cuenta los cambios en otras secciones de Eudralex, Volumen 4, Parte 1, Capítulo 1, Anexo 1 y 15, ICH Q8, Q9, Q10 y Q11, QWP Guideline on Real Time Release Testing, y los cambios en la tecnología de fabricación y analítica.

**Fecha de entrada en vigor:** 26 de diciembre de 2018 (6 meses después de su publicación)

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página web de la Comisión Europea:

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)



## **Tabla de contenidos**

<b>1. Principio</b>	<b>página 3</b>
<b>2. Ámbito de aplicación</b>	<b>página 3</b>
<b>3. Ensayos de liberación a tiempo real</b>	<b>página 3</b>
<b>4. Liberación paramétrica</b>	<b>página 5</b>
<b>5. Glosario</b>	<b>página 9</b>

## 1. Principio

- 1.1. Los medicamentos deben cumplir con sus especificaciones aprobadas y estar sujetos al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF). Normalmente pueden liberarse al mercado realizando un conjunto completo de ensayos en las sustancias activas y/o productos terminados, tal y como se define en la correspondiente autorización de comercialización o autorización de ensayo clínico. En circunstancias específicas, cuando esté autorizado, en base al conocimiento del producto y al conocimiento del proceso, la información recopilada durante el proceso de fabricación puede ser utilizada en lugar de la realización de ensayos en el producto final para la liberación del lote. Cualquier actividad separada requerida para esta forma de liberación de lote debe estar integrada en el sistema de calidad farmacéutico (del inglés, Pharmaceutical Quality System, PQS).

## 2. Ámbito de aplicación

- 2.1. Este documento tiene por objeto describir los requisitos para la aplicación de los ensayos de liberación a tiempo real (del inglés, Real time release testing, RTRT) y liberación paramétrica, donde el control de los parámetros críticos y de los atributos relevantes de los materiales está autorizado como una alternativa a los ensayos finales rutinarios de las sustancias activas y/o los productos terminados. Un objetivo específico de esta directriz es incorporar la aplicación de los RTRT a cualquier etapa del proceso de fabricación y a cualquier tipo de producto terminado o sustancia activa, incluidos sus intermedios.

## 3. Ensayos de liberación a tiempo real (RTRT)

- 3.1. Conforme al RTRT, una combinación de controles y monitorizaciones en proceso puede reemplazar, cuando esté autorizado, a los ensayos en el producto final como parte de la decisión de liberación de un lote. Se requiere la interacción con todas las autoridades reguladoras pertinentes antes y durante el proceso de evaluación que precede a la aprobación regulatoria. El nivel de interacción dependerá del nivel de complejidad del procedimiento de control de RTRT aplicado en la planta.
- 3.2. Cuando se diseñe la estrategia de RTRT, se espera que se establezcan y cumplan los siguientes criterios mínimos:
  - (i) La medición en tiempo real y el control de los atributos de los materiales y parámetros de proceso relevantes durante el proceso deben ser indicadores precisos de los atributos del producto terminado correspondiente.
  - (ii) La combinación válida de los relevantes atributos de los materiales y de los controles del proceso evaluados para reemplazar los atributos del producto terminado, debe ser establecida con evidencias científicas basadas en el conocimiento del material, producto y proceso.
  - (iii) Las medidas del proceso combinadas (parámetros de proceso y atributos de los materiales) y cualquier otro dato generado durante el proceso de fabricación deben proporcionar una base sólida para el RTRT y para la decisión de liberar el lote.

- 3.3. Una estrategia de RTRT debe estar integrada y controlada a través del PQS. Esto debe incluir o hacer referencia a información al menos relativa a los siguientes aspectos:
- gestión de riesgos para la calidad, incluyendo una evaluación del riesgo relativa al proceso completo, de acuerdo con los principios descritos en Eudralex Volumen 4, Parte 1 Capítulo 1 y Parte 2 Capítulo 2,
  - programa de control de cambios,
  - estrategia de control,
  - programa específico de formación de personal,
  - política de cualificación y validación,
  - sistema de desviaciones/CAPA,
  - procedimiento de contingencia en el caso de un fallo de equipo/sensor del proceso,
  - revisión periódica/programa de evaluación para medir la efectividad del plan de RTRT para una garantía continua de la calidad del producto.
- 3.4. De acuerdo con los principios descritos en Eudralex Volumen 4, Parte 1 Capítulo 1, Parte II Capítulo 13 y Anexo 15, el programa de control de cambios es una parte importante del enfoque de los ensayos de liberación a tiempo real. Cualquier cambio que pueda impactar potencialmente en la fabricación y control del producto, o en el estado validado de instalaciones, sistemas, equipos, métodos analíticos o procesos, debe evaluarse con respeto al riesgo para la calidad del producto y a su impacto en la reproducibilidad del proceso de fabricación. Cualquier cambio debe estar justificado por la firme aplicación de los principios de la gestión de riesgos para la calidad y debe estar completamente documentado. Después de la implantación del cambio, se debe llevar a cabo una evaluación para demostrar que no hay un impacto no deseado o perjudicial en la calidad del producto.
- 3.5. Se debe diseñar una estrategia de control no solo para monitorizar el proceso, sino también para mantener un estado de control y asegurar que se producirá, de manera constante, un producto de la calidad requerida. La estrategia de control debe describir y justificar los controles en proceso seleccionados, los atributos de los materiales y los parámetros de proceso que requieren ser monitorizados de manera rutinaria, y debe basarse en el producto, la formulación y el entendimiento del proceso. La estrategia de control es dinámica y puede cambiar a lo largo del ciclo de vida del producto, requiriendo el uso de un enfoque de gestión de riesgos para la calidad y de una gestión del conocimiento. La estrategia de control también debe describir el plan de muestreo y los criterios de aceptación/rechazo.
- 3.6. El personal debe recibir formación específica en tecnologías, principios y procedimientos sobre RTRT. El personal clave debe demostrar una adecuada experiencia y conocimiento y conocimiento del producto y proceso. Una implantación satisfactoria del RTRT requiere la participación de un equipo multifuncional/multidisciplinar con experiencia relevante en temas específicos tales como ingeniería, análisis, modelos quimiométricos o estadística.

- 3.7. Las políticas de validación y cualificación son partes importantes de la estrategia de RTRT, especialmente en lo referente a los métodos analíticos avanzados. Se debe prestar especial atención a la cualificación, validación y gestión de los métodos analíticos “in-line” y “on-line”, donde la sonda de muestreo está localizada dentro del equipo de producción.
- 3.8. Cualquier desviación o fallo de proceso debe ser investigado en profundidad y debe hacerse un seguimiento adecuado de cualquier tendencia adversa que indique un cambio en el estado de control.
- 3.9. Un aprendizaje continuo a través de la recopilación de datos y análisis a lo largo del ciclo de vida de un producto es importante y debe ser parte de la PQS. Con los avances en la tecnología, pueden observarse ciertas tendencias de datos, intrínsecas a un proceso actualmente aceptable. Los fabricantes deben evaluar científicamente los datos, consultando, cuando sea adecuado, con las autoridades regulatorias, para determinar cómo o si dichas tendencias indican oportunidades para mejorar la calidad y/o consistencia.
- 3.10. Cuando el RTRT haya sido aprobado, este enfoque debe ser utilizado de manera rutinaria para la liberación de lotes. En el caso de que los resultados de la RTRT fallen o muestren una tendencia hacia el fallo, un enfoque RTRT no puede ser sustituido por los ensayos en el producto final. Cualquier fallo debe ser investigado en profundidad y considerado en la decisión de liberar el lote dependiendo de los resultados de estas investigaciones, y debe cumplir con el contenido de la autorización de comercialización y los requisitos de las NCF. Debe hacerse un seguimiento adecuado de las tendencias.
- 3.11. Los atributos (por ejemplo, uniformidad de contenido) que estén indirectamente controlados por el RTRT aprobado deben seguir figurando en el Certificado de análisis de lotes. El método aprobado para el análisis en el producto final debe mencionarse y los resultados deben aparecer como “cumple si analizado” con una nota a pie de página indicando “Controlado por ensayos aprobados de liberación a tiempo real”.

#### **4. Liberación paramétrica y esterilización**

- 4.1. Esta sección proporciona una directriz sobre la liberación paramétrica, que se define como la liberación de un lote de un producto de esterilización terminal basándose en una revisión de los parámetros críticos de control del proceso en lugar de requerir un ensayo de esterilidad del producto final.
- 4.2. Un ensayo de esterilidad del producto final está limitado en su capacidad para detectar contaminación ya que solo emplea un pequeño número de muestras en relación con el tamaño total del lote y, en segundo lugar, los medios de cultivo solo pueden estimular el crecimiento de algunos, pero no de todos los microorganismos. Por lo tanto, un ensayo de esterilidad en el producto final solo proporciona una oportunidad para detectar fallos mayores en el sistema de garantía de la esterilidad (por ejemplo, un fallo que dé lugar a la contaminación de un alto número de unidades de producto y/o a la contaminación por



los microorganismos específicos cuyo crecimiento esté respaldado por el medio establecido). Por el contrario, los datos derivados de los controles en proceso (por ejemplo, la carga biológica del producto previa a la esterilización o la monitorización ambiental) y de la monitorización de los parámetros de esterilización relevantes, pueden proporcionar información más precisa y relevante para respaldar la garantía de la esterilidad del producto.

- 4.3. La liberación paramétrica solo puede aplicarse a productos esterilizados en su envase final utilizando vapor, calor seco o radiación ionizante (liberación dosimétrica), de acuerdo a los requisitos de la Farmacopea Europea.
- 4.4. Para utilizar este enfoque, el fabricante debe tener un historial de cumplimiento adecuado de NCF y debe tener establecido un programa robusto de garantía de la esterilidad para demostrar el control constante del proceso y el entendimiento del mismo.
- 4.5. El programa de garantía de la esterilidad debe estar documentado e incluir, como mínimo, la identificación y monitorización de los parámetros de proceso críticos, el desarrollo y la validación del ciclo de esterilización, la validación de la integridad del envase/acondicionamiento, el control de la carga biológica, el programa de monitorización ambiental, el plan de segregación de producto, el diseño y programa de cualificación de equipos, servicios e instalaciones, el programa de mantenimiento y calibración, el programa de control de cambios, la formación del personal e incorporar un enfoque de gestión de riesgos para la calidad.
- 4.6. La gestión de riesgos es un requisito esencial para la liberación paramétrica y se debe centrar en mitigar los factores que aumenten el riesgo de fallo, para alcanzar y mantener la esterilidad en cada unidad de cada lote. Si se considera un nuevo producto o proceso para la liberación paramétrica, se debe llevar a cabo una evaluación de riesgos durante el desarrollo del proceso que incluya una evaluación de los datos de producción de productos existentes, si procede. Si se considera un producto o proceso existente, la evaluación de riesgos debe incluir una evaluación de cualquier dato histórico generado.
- 4.7. El personal involucrado en el proceso de liberación paramétrica debe tener experiencia en las siguientes áreas: microbiología, garantía de la esterilidad, ingeniería, producción y esterilización. La cualificación, experiencia, competencia y formación de todo el personal involucrado en la liberación paramétrica debe estar documentada.
- 4.8. Cualquier cambio propuesto que pueda tener un impacto en la garantía de la esterilidad debe registrarse en el sistema de control de cambios y ser revisado por personal adecuado que esté cualificado y que tenga experiencia en garantía de la esterilidad.
- 4.9. Debe desarrollarse un programa de monitorización de la carga biológica previa a la esterilización para el producto y los componentes, para respaldar la liberación paramétrica. La carga biológica debe medirse para cada lote. Los puntos de muestreo de las unidades llenas antes de su esterilización deben basarse en un escenario de peor caso y ser representativos del lote. Cualquier organismo encontrado durante los ensayos

de carga biológica debe ser identificado para confirmar que no son formadores de esporas, que pueden ser más resistentes al proceso de esterilización.

- 4.10. La carga biológica del producto debe minimizarse mediante un diseño adecuado del ambiente y del proceso de fabricación mediante:
- un buen diseño de equipos e instalaciones para permitir una limpieza, desinfección y sanitización efectivas;
  - disponibilidad de procedimientos detallados y efectivos de limpieza, desinfección y sanitización;
  - uso de filtros de retención microbiológica cuando sea posible;
  - disponibilidad de prácticas y procedimientos de trabajo que promuevan la higiene del personal y apliquen un control adecuado de la vestimenta;
  - especificaciones microbiológicas adecuadas para materias primas, intermedios y materiales auxiliares del proceso (por ejemplo, gases)
- 4.11. Para productos acuosos o inestables desde el punto de vista microbiológico, se debe definir el intervalo de tiempo entre la disolución de los materiales de partida, la filtración del producto fluido y la esterilización, para minimizar el desarrollo de carga biológica y un aumento de endotoxinas (si procede).

### **Proceso de esterilización**

- 4.12. La cualificación y la validación son actividades críticas para asegurar que el equipo de esterilización puede cumplir de manera constante los parámetros operacionales del ciclo y que los dispositivos de monitorización proporcionan una verificación del proceso de esterilización.
- 4.13. Se debe planificar y justificar una recualificación y revalidación periódica de equipos y procesos, de acuerdo con los requisitos de los anexos 1 y 15.
- 4.14. Una medida adecuada de los parámetros de proceso críticos durante la esterilización es un requisito crítico en un programa de liberación paramétrica. Los estándares utilizados para los dispositivos de medida del proceso deben especificarse y su calibración debe ser trazable a estándares nacionales o internacionales.
- 4.15. Los parámetros de proceso críticos deben establecerse, definirse y ser reevaluados periódicamente. Los rangos de trabajo se deben desarrollar en base al proceso de esterilización, la capacidad del proceso, los límites de tolerancia de calibración y la criticidad de los parámetros.
- 4.16. La monitorización rutinaria del esterilizador debe demostrar que las condiciones validadas necesarias para alcanzar el proceso especificado se alcanzan en cada ciclo. Los procesos críticos deben ser específicamente monitorizados durante la fase de esterilización.



- 4.17. El registro de esterilización debe incluir todos los parámetros de proceso críticos. Los registros de esterilización deben comprobarse para verificar que cumplen con las especificaciones, mediante al menos dos sistemas independientes. Estos sistemas pueden consistir en dos personas o en un sistema informático validado más una persona.
- 4.18. Una vez que se ha aprobado la liberación paramétrica por parte de las autoridades regulatorias, las decisiones para liberar o rechazar un lote deben basarse en las especificaciones aprobadas y en la revisión de los datos de control de proceso críticos. Las comprobaciones rutinarias del esterilizador, cambios, desviaciones, actividades de mantenimiento rutinarias planificadas y no planificadas, deben registrarse, evaluarse y aprobarse antes de liberar los productos al mercado. El incumplimiento de las especificaciones de la liberación paramétrica no podrá invalidarse por un producto terminado que cumpla el ensayo de esterilidad.





## 5. Glosario

**Atributos de calidad críticos:** Una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe encontrarse dentro de un límite, rango o distribución adecuado para asegurar la calidad de producto deseada (ICH 18 (R2)).

**Ensayos de liberación a tiempo real:** La habilidad para evaluar y asegurar la calidad del producto en proceso y/o final en base a los datos del proceso, que típicamente incluyen una combinación válida de atributos de materiales medidos y controles de proceso (ICH Q8).

**Estado de control:** Una condición en la que el conjunto de controles proporciona de manera consistente una garantía de una continua ejecución del proceso y de la calidad del producto.

**Estrategia de control:** Un conjunto planificado de controles, derivados del producto actual y del entendimiento del proceso, que aseguran la ejecución del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con la sustancia activa y los componentes y materiales del medicamento, las instalaciones y condiciones de funcionamiento de los equipos, los controles en proceso, las especificaciones de producto terminado y los métodos asociados y la frecuencia de monitorización y control.

**Liberación paramétrica:** Una forma de RTRT. La liberación paramétrica para productos esterilizados terminalmente está basada en la revisión de la documentación de la monitorización del proceso (por ejemplo, temperatura, presión, tiempo para la esterilización terminal) mejor que en el análisis de una muestra para un atributo específico (ICH Q8 Q&A). (Junto con el cumplimiento con los requisitos específicos de las NCF relacionados con la liberación paramétrica, esto proporciona la garantía deseada de calidad del producto) (Directriz de la EMA sobre Ensayos de liberación a tiempo real).

**Parámetros de proceso críticos:** Un parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un impacto en un atributo de calidad crítico y que, por tanto, debe ser monitorizado o controlado para asegurar que el proceso produce la calidad deseada (ICH Q8 (R2)).