

Fabricación en continuo

ICH guideline Q13 on continuous manufacturing of drug substances and drug products



EDUARDO SANZ,
SENIOR ADVISOR
PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Hace nada, como quien dice, acabo de leer la siguiente noticia: “The Food and Drug Administration (FDA or the Agency) is announcing the availability of a draft guidance for industry entitled ‘Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products’. The draft guidance was prepared under the auspices of the International Council for Harmonisation (ICH), formerly the International Conference on Harmonisation. The draft guidance provides clarification on continuous manufacturing (CM) concepts and describes scientific approaches and regulatory considerations specific to CM of drug substances and drug products. The draft guidance is intended to provide scientific and regulatory considerations for the development, implementation, operation, and life-cycle management of CM.

Submit either electronic or written comments on the draft guidance by December 13, 2021 to ensure that the Agency considers your comment on this draft guidance before it begins work on the final version of the guidance” (tabla 1).

Sí, mis muy estimados lectores, la FDA acaba de sacar un draft a comentarios sobre la famosa y muy oída, desde hace muchos años, fabricación en continuo (CM). Es ese proceso que a toda unidad de operación le gustaría tener y cuyas ventajas, si se diseña y estructura bien, nos ahorrará mucho tiempo y dinero, a la par que mejora los rendimientos y reduce los *lead times* de proceso.

Este draft de ICH busca un objetivo fundamental como es apoyar, dando claras directrices, a la industria farmacéutica, para implantar y/o transformar sus procesos de fabricación en procesos que cursan de lote a lote a fabricación en continuo. Sin embargo, como toda norma, deja varios asuntos y áreas a la interpretación posterior del legislador, aunque para ser honesto, es un borrador, y como tal hay que tomarlo. Eso sí, es un borrador que está esperando los comentarios para dejar una norma lo más clara, asequible e implantable posible.

Transmission to CHMP	15 July 2021
Adoption by CHMP	22 July 2021
Release for public consultation	29 July 2021
Deadline for comments	20 December 2021

Tabla 1.

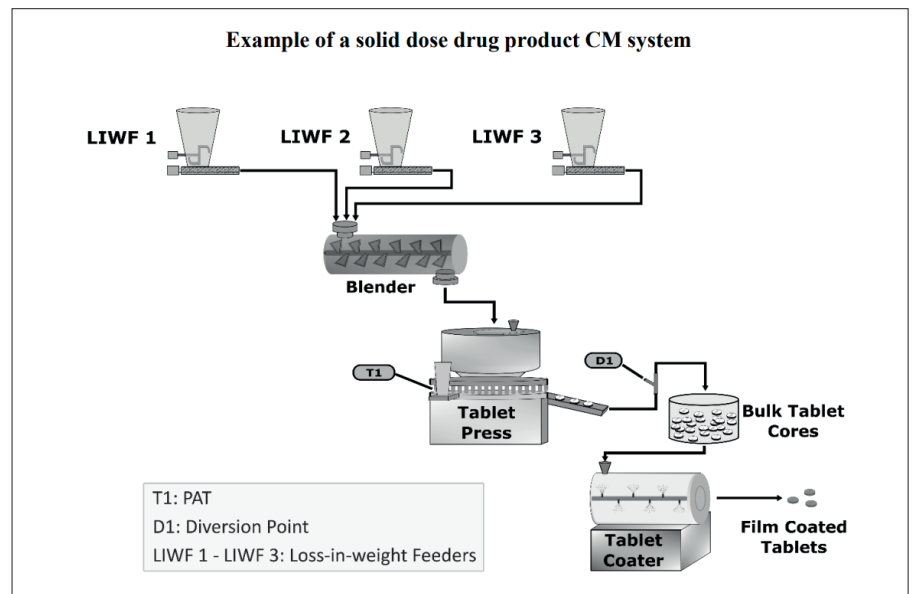


Gráfico 1.

Esta norma va a ser aplicable a principios activos, incluyendo proteínas para uso humano, así como para nuevos productos, medicamentos genéricos y biosimilares.

Para hacer más sencillo el entendimiento del borrador de CM, en un primer acercamiento a la potencial nueva norma vamos a extraer y remarcar, en el presente artículo, los siguientes elementos incluidos en la misma, que son los siguientes:

1. La CM puede ser una combinación de etapas que cursan lote a lote y que están integrados con otra etapa que cursan en modo continuo.
2. La CM puede tener líneas y tanques donde se acumulan los intermedios, que son motivo de procesamiento.
3. El desarrollo e implantación de una CM exitosa, debe estar basada en determinados conceptos de normas ICH anteriores,

tales como el ‘*State of Control*’ de la norma ICH Q10, ‘*Process Analytical Technology*’ (PAT) de la ICH Q8 y de la ICH Q11 (ver referencias).

4. Los Parámetros Críticos de Proceso son los elementos fundamentales y base de la CM. El profundo conocimiento del proceso nos debe conducir a unos parámetros de control y gestión del mismo.
5. La caracterización de la distribución del tiempo de residencia (RTD) es una herramienta dinámica que nos permite caracterizar los tiempos de transporte y procesamiento de los activos y excipientes en producto final, parámetro específico de cada proceso
6. El RTD debe ser referente para definir los puntos de control y muestreo (gráfico 1).
7. Es necesario revisar de forma previa a la implantación de la CM si los activos y

excipientes deben caracterizarse más extensamente respecto a los parámetros típicos que se analizan como, por ejemplo, tamaño de partícula, carácter higroscópico, fuerza de cohesión o superficie específica, entre otros...

8. El diseño de los equipos, líneas de transferencia, tanques, reactores, bombas y demás estructuras ingenieriles, serán nuestros mejores aliados o enemigos implacables.

El draft de ICH sobre CM busca un objetivo fundamental como es apoyar, dando claras directrices, a la industria farmacéutica, para implantar y/o transformar sus procesos de fabricación en procesos que cursan de lote a lote a fabricación en continuo

9. Desde el punto de vista regulatorio, pensando en las variaciones a presentar en las correspondientes agencias, piezas a incluir son (tabla 2):
 - a. Se debe incluir un racional, describiendo las condiciones de operación, flujos, rangos, controles en proceso o tests y los criterios aplicables.
 - b. Diagrama de flujo.
 - c. Definir cualquier aspecto del proceso y equipos que pueden influir en la calidad final del producto.
 - d. El dossier debe contener información descrita en ICH MQ4.
10. Debe de escribirse procedimientos que definan las etapas de arranque, paradas y otras variaciones en el flujo normal del RTD, e indiquen como operar en cada caso, tal como se indica en la tabla 3.
11. Se debe llevar una evaluación de riesgos para garantizar que se implementan los controles adecuados para respaldar el

CM-specific information in the CTD

CTD section	Information and Data
3.2.S.2.6 3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development <ul style="list-style-type: none"> • Summary of the overall process development, including all relevant control strategy elements (with links to the CTD sections that contain detailed information), for example: <ul style="list-style-type: none"> ○ Description and justification of the system start-up, shutdown and pauses ○ Description and justification of the material diversion and collection strategy ○ Description of feedforward and feedback controls • Development and justification of process models, if used • Summary of disturbance management
3.2.S.2.2 3.2.P.3.2	Batch Definition <ul style="list-style-type: none"> • Batch size or range, and approach to achieving the intended batch size or range
3.2.S.2.2 3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls <ul style="list-style-type: none"> • Commercial manufacturing process description, including flow diagram and equipment scheme • Process controls and limits (e.g., input rates/mass flow rates, feeder control limits) • Critical process parameters • Active controls (e.g., feedforward or feedback control) and process models, if these elements are part of the control strategy • Criteria for product collection, including control limits and strategy for segregation and diversion to waste • Description of equipment and system integration critical to the output material quality • Overview of high-impact process models, if used
3.2.S.2.4 3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates <ul style="list-style-type: none"> • Summary of in-process testing or control and acceptance criteria • Sampling plan for in-process testing or control • High-impact process model validation data and maintenance protocol, if used
3.2.S.4.1/4.2 3.2.P.5.1/5.2	Specification / Analytical Procedures <ul style="list-style-type: none"> • Description of the RTRT methods and criteria, where used for release
3.2.S.4.5 3.2.P.5.6	Justification of Specifications <ul style="list-style-type: none"> • Summary of the analytical control strategy (including alternative plans instituted when potential gaps in PAT data occur, where relevant)
	<ul style="list-style-type: none"> • Justification of the overall control strategy with links to the detailed information in appropriate CTD sections (if it is not included in section 3.2.S.2.6 or 3.2.P.2.3)
3.2.R	Regional Information <ul style="list-style-type: none"> • Applicable information in accordance with ICH M4Q (e.g., continuous process verification scheme, executed batch records)

Tabla 2.

Start-up/restart, pause/stop, and shutdown strategies

Action	Activity
Start-up/Restart	Material tracking and data collection begins; manufactured material is diverted until it meets the predefined acceptance criteria for material collection.
Pause/Stop	A process pause or stop is executed either manually or automatically, according to predefined criteria.
Shutdown	Material collection continues until manufactured material fails the predefined acceptance criteria, and then the process stops.

Tabla 3.

Examples of other controls for consideration

Consideration	Controls/Measures
Cleaning and fouling potential	<ul style="list-style-type: none"> Establishment of a risk-based cleaning strategy, including understanding of the impact of build-up on drug substance quality Additional monitoring to assess fouling and cleanliness (e.g., pressure sensors at the discharge of feed pumps, periodic visual checks for the continuous crystalliser) Reduction of other risk factors (e.g., filtering feed streams to further reduce fouling risk)
Stability of in-process materials	<ul style="list-style-type: none"> Hold times at key points in the process (e.g., feed streams; accumulated material at the surge points, reactors, and crystalliser) managed through batch record and process automation Risk assessment of microbiological growth (i.e., negligible risk based on the nature of the process materials and conditions)
Calibration and potential for changes/drift in instrumentation	<ul style="list-style-type: none"> Periodic checks at selected points (e.g., process parameter measurements for the PFR, system suitability for the PAT analyser) Dual sensors at selected locations (e.g., temperature probes for the PFR) so that appropriate corrective actions can be taken
Equipment maintenance	<ul style="list-style-type: none"> Maintenance requirements for target run time Use of redundant equipment (e.g., backup pumps) at key locations to enable continuous operation

Tabla 4.

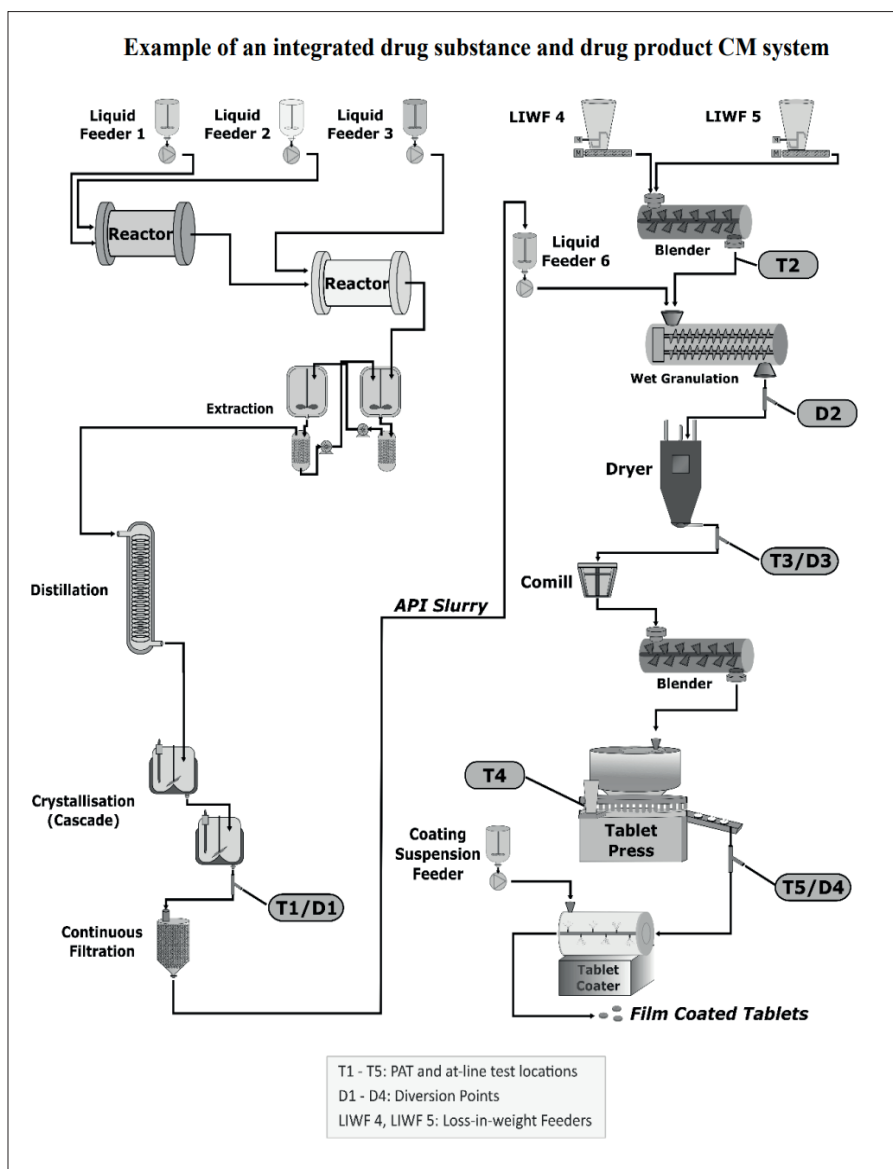


Gráfico 2.

tiempo de ejecución propuesto, así como los controles/medidas, cuyos ejemplos se resumen en la tabla 4.

- Respecto al proceso de validación, hay que tener en cuenta que el concepto de lote piloto, 10% del industrial, puede no ser aceptable.
- El tamaño de un lote producido por CM se puede definir en los siguientes términos (gráfico 2):
 - Cantidad de material de salida.
 - Cantidad de material de entrada.
 - Tiempo de funcionamiento a un caudal másico definido.
 - También se pueden considerar otros enfoques para definir el tamaño del lote, si se justifica científicamente con base en las características del proceso CM.
 - Un tamaño de lote también se puede definir como un rango. Por ejemplo, un rango de tamaño de lote se puede establecer con definir un tiempo de ejecución mínimo y máximo.

Espero que estos conceptos básicos os sean de utilidad para poder seguir el borrador y su evolución hasta que se convierta en una norma final.

Evidentemente, el caballo de batalla es la inversión y el esfuerzo enorme que hay que hacer, en todos los sentidos, para implantar desde cero o transformar un proceso a lotes a CM. Pero mucho ánimo, y si no ya sabéis donde estoy ☺

Referencias:

- ASTM E2968-14: Standard Guide for Application of Continuous Processing in the Pharmaceutical 547 Industry 548
- EP: European Pharmacopoeia
- ICH Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products
- ICH Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
- ICH Q13 Guideline
- ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process
- ICH Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances
- ICH Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
- ICH Q8: Pharmaceutical Development
- ICH Q9: Quality Risk Management
- ICH Q10: Pharmaceutical Quality System
- ICH Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)
- ICH Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management
- ICH M4Q: The Common Technical Document for The Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality
- Points to Consider: ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation



MÁSTER EN INGENIERÍA FARMACÉUTICA

Prácticas obligatorias y remuneradas

Enero 2022

FINALIDAD

El Programa tiene como finalidad introducir a ingenieros en ejercicio y recién titulados de esta área de conocimiento y en Ciencias Experimentales y Ciencias de la Salud, en el sector farmacéutico como medio para desarrollar una carrera profesional de éxito.

El Máster combina una FORMACIÓN ACADÉMICA y una FORMACIÓN PRÁCTICA.



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid
*Escuela de Postgrado y
Formación Permanente*

NET-PHARMA 

✉ postgrado@ufv.es

📄 www.postgrado.ufv.es

☎ 91 709 14 24