



## LIBERACIÓN EN TIEMPO REAL DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

### Resumen / Abstract

Este artículo describe un Procedimiento de Liberación en Tiempo Real para los productos comerciales del Centro de Inmunología Molecular. El Procedimiento incorpora el conocimiento del proceso a través de todas las etapas del proceso productivo, evaluando los parámetros y controles de proceso para asegurar la calidad del Ingrediente Farmacéutico Activo y del Producto Final. La aplicación sistemática disminuirá significativamente el tiempo de liberación, garantizando la calidad del producto, el cumplimiento de las regulaciones y mayor conocimiento del proceso y del producto.

*This article describes a Procedure of Liberation in Real Time for the commercial products of the Center of Molecular Immunology. The Procedure incorporates the knowledge of the process through all the stages of the productive process, evaluating the parameters and process controls to assure the quality of the Active Pharmaceutical Ingredient and of the Final Product. The systematic application will diminish the time of liberation, significantly guaranteeing the quality of the product, the execution of the regulations and bigger knowledge of the process and of the product.*

**Mayra Lazara Santa Elena Escobar**,  
Ingeniera Pecuaría, Especialista en  
Aseguramiento de la Calidad, Centro de  
Inmunología Molecular (CIM), Calle 15  
esq. 216, Playa, Ciudad de la Habana,  
Cuba.

e-mail: mayras@cim.sld.cu

**Mercedes Delgado Fernández**,  
Ingeniera Industrial, Doctora en  
Ciencias Técnicas, Decana de la  
Facultad de Ingeniería Industrial,  
Instituto Superior Politécnico "José  
Antonio Echeverría" (Cujae), Calle  
114, No. 11901, e/ 119 y 127,  
Marianao, Ciudad de la Habana, Cuba.

e-mail: mdlgado@ind.cujae.edu.cu

**Yamira Busutil Sosa**, Licenciada  
Farmacéutica, Máster en Calidad Total,  
Especialista en Aseguramiento de la  
Calidad, Centro de Inmunología  
Molecular (CIM), Calle 15 esq. 216.  
Playa, Ciudad de la Habana, Cuba.

e-mail: yamira@cim.sld.cu

**Antonio E. Vallín García**, Licenciado  
Bioquímico, Director de Calidad,  
Centro de Inmunología Molecular  
(CIM), Calle 15 esq. 216, Playa, Ciudad  
de la Habana, Cuba.

e-mail: yamira@cim.sld.cu

### Palabras clave / Key words

Liberación de lotes en tiempo real, calidad de productos biofarmacéuticos, control estadístico de procesos.

*Liberation of lots in real time, quality of biopharmaceutical products, statistical control of processes.*

### INTRODUCCIÓN

El Centro de Inmunología Molecular (CIM) es una institución biotecnológica dedicada a la investigación, desarrollo y producción de anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes y vacunas, según los requerimientos de las actuales Buenas Prácticas de Producción (BPP) y los estándares establecidos por las agencias regulatorias internacionales y nacionales. La visión es llegar a ser, y en no muchos años, una organización generadora de recursos para el país por más de 100 millones anuales, con impacto tangible en la supervivencia del cáncer en Cuba a escala poblacional, y operando varias instalaciones científicas y productivas en Cuba y en otros países [1].

El crecimiento acelerado de las producciones comerciales del CIM, que duplica sus niveles de exportaciones a partir del 2005 hasta el 2009, llegando a la cifra de 56 millones de unidades monetarias (UM) aproximadamente, conlleva a que la cantidad de lotes anuales producidos oscilen alrededor 300. El proceso de liberación tradicio-

nal lote a lote de los productos comerciales presenta hoy una problemática muy compleja, con un tiempo de 46 días que impide su rápida distribución al sistema de salud cubano e internacional y un incremento de mercados regulatorios más exigentes.

La LTR (Liberación en Tiempo Real) es un término que en la actualidad se encuentra en el centro del debate de la industria farmacéutica [2], teniendo su antecedente principal en la liberación paramétrica para productos con esterilización en la etapa final y en la publicación de una guía por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que una vez se apruebe, permitirá a los fabricantes establecer una estrategia de control “diferente” a la convencional basada en el análisis de una muestra del producto acabado. La aplicación de las guías para el análisis de riesgo ICH Q9, sistemas de Calidad ICH Q10 y la LTR, deben conducir a la industria farmacéutica a un mayor entendimiento de sus procesos y a elevar la calidad y la eficacia de los mismos [3; 4; 5].

En este artículo se presenta un procedimiento para la LTR de los productos comerciales que ha tenido en cuenta estos aspectos. Se utiliza una gran diversidad de técnicas como la revisión de documentos regulatorios, la estadística descriptiva, el análisis de correlación, el análisis factorial, los gráficos de control, el análisis de la capacidad de procesos y los diagramas de flujos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Liberación en tiempo real

Cada lote de un producto biológico puede considerarse único, por lo que requiere de un control independiente lote a lote, a partir de requisitos establecidos [6]. El lote en procesos continuos corresponde a una fracción definida de producción homogénea [7].

Liberación significa la autorización para proseguir con la siguiente etapa de un proceso [8], o el proceso de examinar cada lote de forma individual antes de dar la aprobación para su comercialización, o el control independiente de cada lote para verificar que son seguros y eficaces [9]. Incluye la revisión de toda la documentación inherente a la fabricación del lote y el registro analítico donde se recopilan los resultados de los ensayos. Tiene en cuenta los resultados del monitoreo ambiental de las áreas, los sistemas críticos, cualquier no conformidad que ocurra, etc.

La certificación de un lote de producto terminado debe ser realizada por un personal calificado y responsable de liberar el lote para ponerlo en el mercado, después de haber confirmado que todas las etapas del proceso hayan cumplido con sus requisitos [10].

Liberación en tiempo real es un nuevo paradigma en la industria farmacéutica, que está en rápida transición de un mercado caracterizado por la oferta a la demanda, donde la eficiencia de fabricación y capacidad de respuesta [11] va a desempeñar un papel crítico en el éxito futuro. Este sistema de liberación ofrece la garantía de que el producto es de la calidad deseada, basándose en la información recogida durante el proceso de fabricación y en el cumplimiento de exigencias específicas de las Buenas Prácticas de Producción [2]. Para productos estériles se define como: “un procedimiento de liberación basado en la

evaluación de los registros de producción y parámetros críticos del proceso de esterilización basados en los resultados de la validación, en lugar de la liberación establecida en resultados obtenidos de los ensayos analíticos del producto final” [12]. Puede ser autorizada para determinados parámetros específicos como alternativa a los ensayos habituales de los productos terminados. Sustituye el control del producto final por la vigilancia durante el proceso de producción de parámetros de control, con el fin de identificar cualquier debilidad y garantizar la calidad en el producto para aumentar la eficiencia y el conocimiento del proceso productivo [13]. Además, libera la producción en línea sin necesidad de esperar a tener los resultados del Laboratorio de Calidad. Este alcance puede extenderse no sólo para ensayos de esterilidad, sino a todos los ensayos sobre el producto final que pueden omitirse si se implementa este sistema [12].

La aplicación de la LTR requiere suficiente experiencia de los procesos y debe garantizar lo siguiente:

- Todos los parámetros críticos del proceso deben ser establecidos y definidos los rangos de operación.
- Todas las etapas críticas del proceso productivo deben estar validadas y los procesos controlados.
- La relación entre un parámetro crítico de proceso y la especificación de calidad debe estar bien establecida.
- La relación entre el testaje del producto final y el monitoreo del proceso incluye la justificación del criterio de aceptación.
- Los requerimientos del proceso seleccionado para la aprobación o el rechazo son decididos en base al criterio de aceptación, generalmente definido a través del desarrollo del proceso y de la verificación durante el proceso de validación.
- Los procedimientos deben describir las acciones a tomar durante la aprobación o rechazo de un lote.
- La data histórica del proceso debe ser regularmente revisada.
- Deben ser utilizadas técnicas para verificar el control estadístico y la capacidad del proceso.

El sistema de gestión de calidad debe incorporar un tratamiento ágil de desviaciones y cambios con un sistema CAPA (Acciones correctivas y preventivas), que permita gestionar aquellos fuera de especificaciones o de tendencias de los parámetros críticos sobre los que se evalúa la liberación del lote. Deben existir protocolos para tratar estos eventos, y que los valores fuera de control de los test LTR no puedan ser sustituidos por los correspondientes análisis sobre el producto final. En este entorno no tiene sentido la validación del proceso tradicional con tres lotes, sino que habría que aplicar el concepto FDA de la verificación continua del proceso. 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.

La LTR ha ido evolucionando de forma progresiva, ya que empezó con la liberación paramétrica para los productos que son esterilizados en su envase final por calor, y ya en la actualidad existe un borrador de una guía para su aprobación en agosto de 2010, que extrapola este concepto

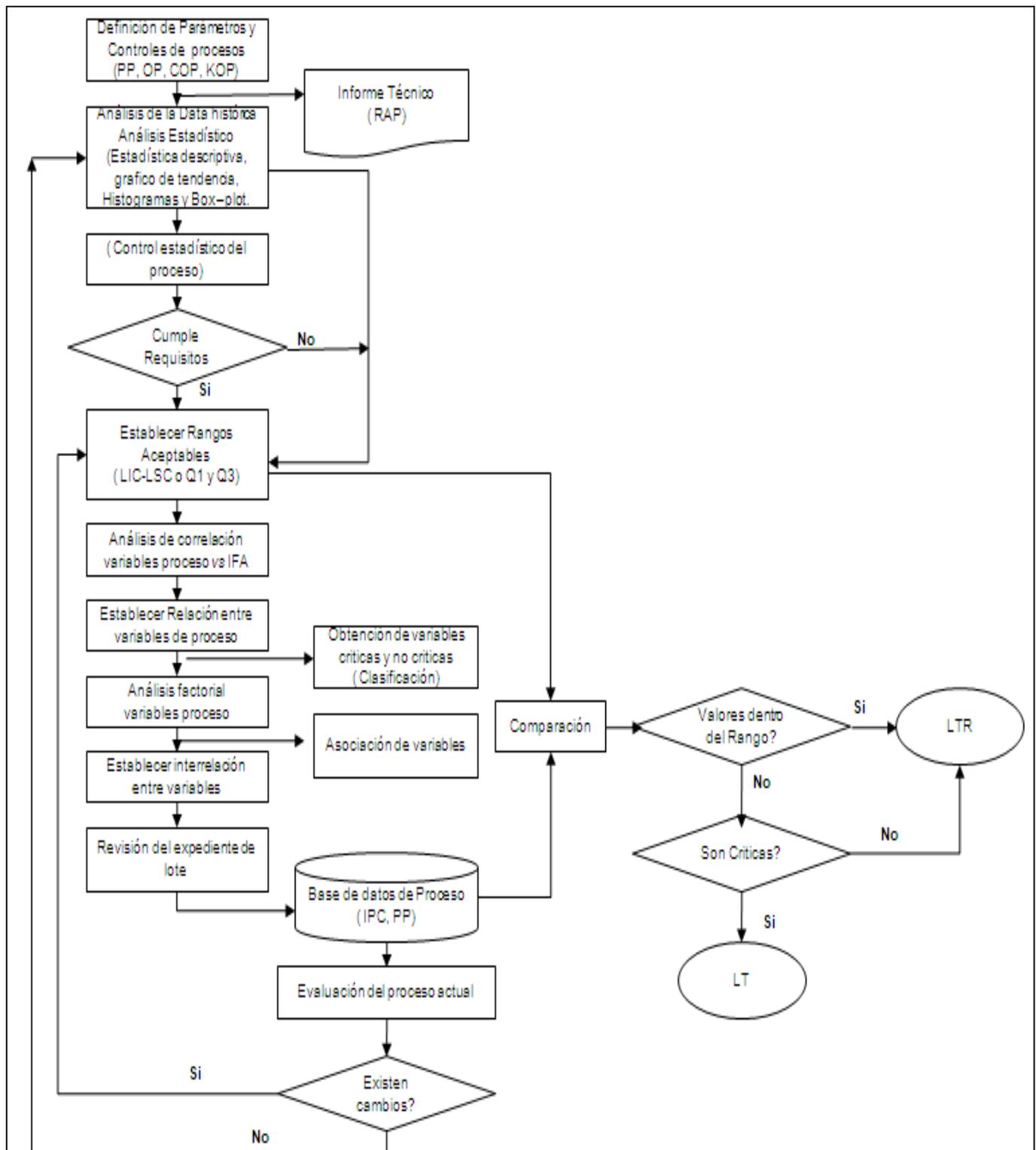
## LIBERACIÓN EN TIEMPO REAL DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

a cualquier forma farmacéutica y a cualquier fase del proceso.

### Procedimiento de liberación en tiempo real del CIM

El procedimiento se estructura teniendo en cuenta los elementos contenidos en el borrador de la guía publicado recientemente por la EMEA (*Guideline on Real Time Release Testing*) [5] y el Procedimiento Normalizativo de Operación del CIM [14].

En el procedimiento se define LTR al sistema con herramientas para analizar y controlar el proceso de producción basado en mediciones oportunas, tomadas durante las etapas del proceso productivo, de los parámetros de calidad críticos, la calidad de las materias primas, materiales y de los productos intermedios. Se ha elaborado un diagrama de flujo que describe los pasos y decisiones de la LTR en los productos comerciales del CIM, el cual se muestra en la Figura 1.



**Figura 1** Diagrama de flujo del procedimiento de la LTR.

Los pasos del procedimiento se detallarán a continuación.

1. Defina los parámetros y controles de proceso para cada una de las etapas del proceso productivo y clasifíquelos en OP, COP, KOP, PP, IPC, IPT.

Este paso se realizará anualmente, elaborándose un informe técnico para ser presentado a las agencias regulatorias nacionales o extranjeras, y quedará reflejado en los documentos rectores del proceso como es el Expediente Maestro de Lote y en los procedimientos y registros de trabajo. Esta información será revisada por especialistas y tecnólogos de proceso y calidad y será aprobada por el Jefe de Aseguramiento de la Calidad.

**Parámetros de Operación (OP):** Variable o condición del proceso de producción que puede ser controlada directamente en el proceso. Estos parámetros pueden ser físicos o químicos (por ejemplo: temperatura, tiempo de proceso, velocidad de flujo en columnas, volúmenes de lavado de columna, concentración de reactivos o pH de soluciones tampón). Se clasifican como: COP y KOP

**Parámetros Críticos de Operación (COP):** Parámetro de entrada al proceso que debe ser controlado dentro de un rango de operación significativamente estrecho para asegurar que los atributos de calidad del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) cumplan con sus especificaciones. Aunque los parámetros con amplios rangos de operación puedan también impactar sobre la calidad del producto, generalmente son fácilmente controlados y probablemente no producen impactos en la calidad, siendo por consiguiente de bajo riesgo.

**Parámetros de Operación Claves (KOP):** Parámetro de entrada al proceso que debe ser cuidadosamente controlado dentro de un rango de operación significativamente estrecho y es esencial para el desempeño del proceso. Un parámetro clave de operación no afecta los atributos críticos de calidad del producto. De excederse el rango de aceptación, pudiera afectar el proceso (por ejemplo: rendimiento, duración), pero no la calidad del producto.

**Parámetro de desempeño (PP):** Variable de salida que no puede ser directamente controlada, pero es un indicador del desempeño esperado del proceso.

**Controles de proceso (IPC):** Controles ejecutados durante la producción para monitorear y, si es apropiado, ajustar el proceso y/o asegurar que los productos intermedios o el IFA cumplan con sus criterios de calidad y sus especificaciones respectivamente (por ejemplo: Límites para bioburden y endotoxinas)

**Ensayos de proceso (IPT):** Ensayos que suministran datos que son colectados sin un criterio de aceptación pre-establecido para evaluaciones futuras del proceso.

2. Analice la data histórica (como mínimo un año)

Con todos los datos históricos de cada uno de los controles de proceso, caracterice el proceso [15] y establezca un rango aceptable para estos controles. Use estadística descriptiva [16], gráficos de control [17], capacidad de proceso, histogramas y box-plot. Establezca la relación entre las variables de control de proceso y los atributos de calidad del IFA y la interrelación entre las variables por cada etapa del proceso productivo. Emplee análisis de correlación y análisis factorial. Interprete los resultados teniendo en cuenta una “relación lógica”.

3. Revise el expediente de lote

Revise el expediente de lote chequeando los parámetros y controles de proceso. Verifique el estado de la liberación de materias primas y materiales, el comportamiento de las variables ambientales, la calidad del agua y las no conformidades asociadas al producto analizadas en el sistema CAPA. Cree y actualice la base de datos que contenga los valores de parámetros y controles de proceso. Compare los valores obtenidos en el proceso con los rangos obtenidos del análisis de data histórica.

4. Analice el proceso actual

Evalúe el comportamiento del proceso actual, a través del empleo de las herramientas estadísticas para conocer si hay o no cambios en el proceso productivo.

5. Decisión

Las decisiones a tomar serán:

- Aplicar la LTR a variables que cumplan con los valores de rangos aceptables y con los criterios de aceptación.
- Aplicar LTR a variables que no cumplan con los rangos aceptables y cumplan con los criterios de aceptación y no sean críticas.
- Aplicar la LT (Liberación tradicional) a variables que no cumplan con los valores dentro del rango aceptable y sean críticas.
- Tomar la decisión si se acepta o rechaza el lote.

Si el lote no cumpliera los requisitos para ser liberados por el procedimiento de LTR, serán entregadas las muestras del lote al Laboratorio de Calidad para ser liberado por la liberación de lotes tradicional. El especialista de calidad proveerá al director de calidad todos los elementos necesarios para tomar la decisión sobre la LTR.

En una solicitud de LTR se sustituye un control final sobre una muestra por una monitorización de parámetros de proceso. Lo que hay que demostrar es la correlación entre los parámetros escogidos y el atributo de calidad especificado, o 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).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La aplicación del procedimiento en uno de los principales productos comerciales del CIM, ha permitido evaluar y garantizar la calidad de un proceso basado en la información recogida durante la ejecución del mismo, así como la comparación de estas variables de proceso con la data histórica obtenida. A modo de ejemplo se muestran algunos de los resultados, como los de las Tablas 1 y 2, donde se tienen los valores de los parámetros y controles de procesos de la etapa descongelación, y en la Tabla 3, las estadísticas descriptivas para dos variables de control de procesos.

Con la información de las tablas se observa que todas las descongelaciones cumplen con los criterios de aceptación (CA) en cuanto a las variables consideradas. La cantidad de células promedio posee un valor que es muy superior al valor del CA y posee un coeficiente de variación de 16,27%, que demuestra la existencia de cierta variabilidad en el proceso. La viabilidad promedio se comportó muy por encima de lo que establece el CA. Además, presenta

## LIBERACIÓN EN TIEMPO REAL DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

muy poca variación, con sólo un 0,92 % como coeficiente de variación. De esta forma, se puede concluir que el proceso es consistente con el cumplimiento de los CA establecidos.

<b>TABLA 1</b> <b>Parámetros de operación de la descongelación</b>	
<b>Parámetros de operación</b>	<b>Intervalo de operación</b>
<b>OP</b>	
Tiempo de descongelación	≤ 20 min
Temperatura del baño de agua para descongelación	37,0 ± 1,0 °C
Volumen de medio de crecimiento para suspender las células del vial descongelado	10 – 25 mL

<b>TABLA 2</b> <b>Controles de proceso de la descongelación</b>	
<b>Controles de Proceso</b>	<b>Criterio de Aceptación</b>
<b>IPC</b>	
Cantidad de células totales	≥ 5.0 x 10 <sup>6</sup> células
Viabilidad celular	≥ 80 %
Concentración de EPOhr (ELISA)	≥ 3 µg/mL

<b>TABLA 3</b> <b>Estadística descriptiva para la descongelación</b>							
<b>Clasificación</b>	<b>Xmedia</b>	<b>S</b>	<b>CV</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>	<b>R</b>	<b>IQR</b>
Cantidad de Células	16,03 x 10 <sup>6</sup>	2,61 x10 <sup>6</sup>	16,27	13,81	18,66	5,38	4,85
Viabilidad Celular	93,60	0,86	0,92	92,74	94,39	1,96	1,65

Para la cantidad de células se propone el rango aceptable (RA) entre 13,81 – 18,66, (Q1-Q3). Para la viabilidad se propone como RA entre 92,74 - 94,39, (Q1-Q3).

Con la aplicación de los dos primeros pasos con las variables de todos los procesos, se demostró que todas cumplen con los criterios de aceptación establecidos. Los RA fueron definidos por los cuartiles Q1 y Q3, excepto en la variable (rendimiento Chelato/Blue), que se definieron por los rangos de control estadístico (límite inferior de control-límite superior de control), lo que se debe a la naturaleza propia de los procesos biológicos donde no siempre se cumplen los requisitos de normalidad y aleatoriedad de los datos. Con el análisis de la correlación se obtuvo que las variables de control de proceso que tienen una relación positiva con las características de calidad del IFA, que se establecen como variables críticas del análisis, fueron: Viabilidad cosechas, Volumen de elución de Blue, D.O G-25 chelating, D.O Q, Rendimiento CH/Blue y Concentración Superdex.

El análisis factorial permitió establecer la interrelación entre las variables por cada etapa del proceso productivo, con el objetivo de identificar un número pequeño de factores latentes que reflejen la mayor variabilidad presente en los datos analizados. Se seleccionó el método

ortogonal Varimax para la rotación de los factores con los criterios siguientes: retener aquellos factores con autovalores mayores que 1, acumulándose un porcentaje de varianza mayor a un 60 % y que la solución sea fácilmente interpretable [18]. Se utilizó para ello las variables por cada etapa del proceso de producción de EPO (Eritropoyetina). El análisis fue dividido en dos etapas fundamentales: Fermentación (con las etapas de Descongelación, Inóculo y Fermentación) y Purificación. En la Tabla 4 se presentan los resultados del análisis factorial con Varimax para la Fermentación.

<b>TABLA 4</b> <b>Cargas factoriales de Fermentación</b>					
<b>Variable</b>	<b>Factor 1</b>	<b>Factor 2</b>	<b>Factor 3</b>	<b>Factor 4</b>	<b>Comunalidad</b>
Viab.Desc	- 0,094	<b>0,986</b>	- 0,045	0,039	0,985
Cant. cel.Desc	<b>0,787</b>	- 0,412	0,291	- 0,075	0,879
Viab.Inoc.	<b>0,998</b>	0,020	0,023	0,012	0,998
Cant.Inoc.	<b>0,954</b>	- 0,047	- 0,093	0,049	0,924
Viab. %	- 0,029	0,054	<b>- 0,991</b>	- 0,008	0,985
Conc.µg/m L	- 0,013	- 0,043	- 0,006	<b>- 0,998</b>	0,999
Variance	2,5358	1,1490	1,0771	1,0066	5,7684
% Var	0,423	0,192	0,180	0,168	0,961

Las seis variables originales están bien representadas por los cuatro factores extraídos, puesto que las comunalidades asociadas son altas con una varianza acumulada explicada de un 96,1%. La distribución de cargas que se observa en cada factor facilita la interpretación de los factores. Se puede concluir que para la etapa de Fermentación, las variables más representativas (mayor carga factorial) para el primer factor son la viabilidad y la cantidad de células del inóculo y en menor medida la viabilidad de la descongelación; además están positivamente relacionadas entre ellas, por lo que expresan lo mismo en el proceso. Teniendo bien controlada la etapa de inoculación, se puede obtener un mejor resultado en el proceso de fermentación.

Haciendo el mismo análisis para la etapa de purificación, la mayor importancia la tuvo la variable de concentración por DO, siendo las variables más representativas del primer factor para los pasos de Q y Superdex, que es donde se obtiene la proteína de interés y además están positivamente relacionadas entre ellas, expresando ambas lo mismo. Para el segundo factor, el paso de Chelato, es donde ocurre la eliminación total de los contaminantes, las variables concentración y la masa fueron las que estuvieron mejor representadas y positivamente relacionadas entre ellas, lo que significa que están asociadas y las dos expresan lo mismo. Para el resto de los factores las variables más representativas están relacionadas con el paso de Blue, que es donde se realiza la captura de la proteína de interés.

Las variables de control de proceso que tienen una mayor carga factorial y estén representadas en los dos primeros factores, se establecen como variables críticas; ellas son: viabilidad del inóculo, viabilidad de la descongelación y DO de Q, DO G-25 Chelato.

De un total de 16 variables de proceso, se establecen como críticas después de los análisis realizados 9 variables de proceso; en el caso de las variables DO 280 Q y CH se repiten como variables críticas de los dos análisis.

El procedimiento se aplicó al lote de IFA-P1007, revisándose su expediente, conformado por todos los registros de producción de las etapas del proceso productivo. Se verificó el comportamiento de los parámetros y controles de proceso del mismo, el monitoreo ambiental de las áreas, estando todo conforme. Se revisó el sistema CAPA y no se reportó ninguna no conformidad del lote. Se tomaron los datos correspondientes a este lote y se pasaron a la base de datos. Se hizo una comparación de los mismos con los rangos aceptables propuestos obtenidos del resultado analítico. En la Tabla 5 se muestra el análisis realizado para la descongelación.

<b>TABLA 5</b>				
<b>Descongelación. Lote 3028/DC100127/44</b>				
<b>Controles de Proceso</b>	<b>CA</b>	<b>RA</b>	<b>Resultado</b>	<b>Decisión</b>
Cantidad de células total	$\geq 5.0 \times 10^6$	13,8 – 18,66	$15,63 \times 10^6$	Cumple
Viabilidad celular	$\geq 80 \%$	92,74– 94,39	93,98 %	Cumple

De los 15 controles de procesos analizados y comparados en total, tres de ellos fueron aceptados por no estar clasificadas como críticas, a pesar de que no cumplir con el RA. Solamente el IPC viabilidad celular en las cosechas, clasificado como crítico, no cumple con el RA, aunque sí con el CA; por lo tanto se decide corroborar este resultado con la verificación de la característica de calidad, con la cual fue correlacionada en este caso con proteínas contaminantes a través de la liberación tradicional. La decisión final fue liberar el lote mediante el procedimiento LTR, siendo corroborada por la liberación tradicional por el cumplimiento de todas sus características de calidad.

## CONCLUSIONES

La aplicación sistemática del procedimiento para la Liberación en Tiempo Real de los productos comerciales del CIM, permitirá la reducción del tiempo de liberación de los lotes, responder a la creciente demanda en cantidad de productos, mercados y exigencias regulatorias a las que se enfrenta esta entidad y la alineación a las actuales tendencias regulatorias. Se obtuvo un diagrama de flujo general para la LTR y otro para definir rangos aceptables. La aplicación del Procedimiento de LTR para la Eritropoyetina (EPO) permitió crear bases de datos con las variables del proceso productivo, definir parámetros y controles de proceso según conceptos, analizar la data histórica para ver el comportamiento del proceso y definir rangos aceptables para los controles de proceso. Además, se estableció la correlación entre los controles de proceso y las características de calidad del IFA y la interrelación entre los controles del proceso de cada etapa. También se evaluó un lote y se liberó según el procedimiento para la LTR. Con todo ello se generaron nuevos conocimientos del proceso y se corroboró la consistencia del proceso

productivo y la calidad de la EPO. Se recomienda profundizar en la búsqueda y el estudio de otros modelos estadísticos que puedan ser aplicados a los procesos biológicos para hacer más eficiente el proceso de LTR, sistematizar el análisis del estado del arte de la LTR para los procesos biotecnológicos, generalizar el procedimiento de LTR al resto de los productos comerciales del CIM y presentar el procedimiento LTR a la Agencia Regulatoria Cubana y las Agencias extranjeras para su consideración y aprobación. 

## REFERENCIAS

- LAGE DÁVILA, Agustín. "Conferencia: El estudio "built to last"". (CIM: 2007).
- SKIBSTED, E.T.S. et al. "Examples of NIR based real time release in tablet manufacturing". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*(October): 2006.
- "ICH Topic Q10: "Pharmaceutical Quality System". Current Step 2". 9 May 2007, Disponible en: <http://www.ich.org>
- "ICH Topic Q9. "Quality Risk Management". Current Step 4". 9 November, 2005, Disponible en: <http://www.ich.org>
- EMA. "Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)". 2010, Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>
- OMS. "Serie de Informes Técnicos. Reporte 32". 2004, Disponible en: <http://www.who.int>
- CECMED *Regulación No.16/2006. Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos*. 2006.
- ISO *ISO 9000. Norma Internacional "Sistemas de Gestión de la Calidad – Fundamentos y Vocabulario*. 2005.
- CECMED *Regulación No.19/2006. Requisitos y procedimientos para la liberación de lotes de productos biológicos*. 2006.
- EUDRALEX. "Working Party on Control of Medicines and Inspections". *Good Manufacturing Practice*. Volume 4: 2001.
- FDA. "FDA's PAT & cGMP Initiative for the 21st Century: Status Update and Challenges to be Addressed". 2003, Disponible en: <http://www.fda.gov>
- EMA. "Anexo 17. Aprobación paramétrica. Guía comunitaria de normas de correcta fabricación". 2001, Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>
- BAUTISTA MERCADER, M. "Avances en la aplicación de la espectroscopía NIR en la Industria Farmacéutica. Introducción a PAT y técnicas de imagen". Tesis doctoral. Barcelona, 2009.
- CIM. *PNO-1001. Indicaciones metodológicas para la elaboración, manipulación y control de los Procedimientos Normalizados de Operación y los registros de recogida de datos del CIM*. 2008.
- JURAN, J. M. *Manual de Control de la Calidad*. Cuarta edición. España: Impreso en Revista S.A. Madrid, 1993.

## LIBERACIÓN EN TIEMPO REAL DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

16. RODRÍGUEZ, Aida G. *Métodos estadísticos*. La Habana: ISPJAE, 2008.
17. DELGADO, M. y BUSUTIL, Y. "Ingeniería de la Calidad en Productos Biofarmacéuticos Comerciales". *Ingeniería Industrial*. Vol XXVIII(No 2/2007): pp 9-15, 2007.
18. HAIR, J. et al. *Análisis multivariante*. Quinta edición. Madrid: Editorial Prentice Hall, 1999.

