**VII SIMPOSIO INTERNACIONAL DE QUÍMICA. VII SIMPOSIO “DISEÑO, OBTENCIÓN Y DESARROLLO DE FÁRMACOS”**

**Estudios de comparabilidad después de cambios proceso de producción de Ingredientes Farmacéuticos Activos**

***Comparability studies after changes in the production process of Active Pharmaceutical Ingredients***

**Mayté Pérez Caballero1, Denis Álvarez Betancourt2, Ivonne Rodríguez Lima3, Danelis Velázquez Cabrera4, Yurisleydis Aldama Casas5, Lourdes Costa Anguiano6, Yair Quiñones Maya7, Jorge Luis Vega Elias8**

1-Mayté Pérez Caballero. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave 31 entre 158 y 190. Cubanacán, Cuba. E-mail: [mayte.perez@cigb.edu.cu](mailto:mayte.perez@cigb.edu.cu)

2- Denis Álvarez Betancourt. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave 31 entre 158 y 190. Cubanacán, Cuba. E-mail: denis.alvarez[@cigb.edu.cu](mailto:livan.maseda@cigb.edu.cu)

3- Ivonne Rodríguez Lima. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave 31 entre 158 y 190. Cubanacán, Cuba. E-mail: ivonne.rodriguez[@cigb.edu.cu](mailto:oscar.ruiz@cigb.edu.cu)

4-Danelis Velázquez Cabrera. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave 31 entre 158 y 190. Cubanacán, Cuba. E-mail: [danelis.velazquez@cigb.edu.cu](mailto:danelis.velazquez@cigb.edu.cu)

5- Yurisleydis Aldama Casas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave 31 entre 158 y 190. Cubanacán, Cuba. E-mail: [yurisleydis,aldama@cigb.edu.cu](mailto:luciano.hernández@cigb.edu.cu)

6- Lourdes Costa Anguiano. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave 31 entre 158 y 190. Cubanacán, Cuba. E-mail: [lourdes.costa@cigb.edu.cu](mailto:lourdes.costa@cigb.edu.cu)

7- Yair Quiñones Maya. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave 31 entre 158 y 190. Cubanacán, Cuba. E-mail: [yair.quiñones@cigb.edu.cu](mailto:yair.quiñones@cigb.edu.cu)

8- Jorge Luis Vega Elias. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave 31 entre 158 y 190. Cubanacán, Cuba. E-mail: [jorge.vega@cigb.edu.cu](mailto:jorge.vega@cigb.edu.cu)

**Resumen:**

 **Problemática:** El proceso de fabricación de biofármacos con frecuencia experimenta cambios, en estos casos, el fabricante debe demostrar la similitud entre el medicamento producido antes y después de introducir el cambio. En el CIGB se realizó una inversión para aumentar el estándar productivo y regulatorio de una de sus plantas productivas, constituyendo una alternativa viable para la producción de los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) de productos farmacéuticos ya registrados.

 **Objetivo(s):** Establecer el protocolo de comparabilidad analítica conforme a las regulaciones vigentes basándonos en un enfoque de riesgos.

 **Metodología:** Se elaboró la matriz de riesgo por un grupo de expertos para facilitar el diseño del protocolo. Se elaboró el protocolo de comparabilidad que deberá transcurrir durante la implementación del proceso conforme a las regulaciones vigentes (CECMED, ICH y EMA).

 **Resultados y discusión:** La matriz de riesgo permitió determinar que los atributos críticos de la calidad relacionados con la seguridad, identidad y pureza de la molécula son los más importantes. Se diseñó un protocolo de comparabilidad que incluyó un programa exhaustivo de caracterización, para comparar los atributos de calidad fisicoquímica y biológica con el producto de referencia antes de introducir el cambio. El protocolo propuesto cumple con lo establecido por las agencias reguladoras consultadas: CECMED, INVIMA .

 **Conclusiones:** El programa comparativo propuesto es amplio y riguroso entre el candidato y el producto de referencia, cuyas bases son una evaluación comparativa para demostrar que el producto en evaluación y el producto biológico de referencia son altamente similares.

***Summary:***

 ***Problematic:*** *The process of manufacturing biopharmaceuticals often undergoes changes, in these cases, the manufacturer must demonstrate the similarity between the medication produced before and after introducing the change. In the CIGB, an investment was made to increase the production and regulatory standard of one of its production plants, constituting a viable alternative for the production of active pharmaceutical ingredients (APIs) of already registered pharmaceutical product.*

 ***Objective (s):*** *Establish the analytical comparability protocol in accordance with current regulations based on a risk approach.*

 ***Methodology:*** *The risk matrix was elaborated by a group of experts to facilitate the design of the protocol. The comparability protocol was made, which must be carried out during the implementation of the process in accordance with the regulations in force (CECMED, ICH and EMA).*

 ***Results and discussion:*** *The risk matrix allowed determining that the critical quality attributes related to the safety, identity and purity of the molecule are the most important. A comparability protocol was designed that includes a comprehensive characterization program, to compare the physico-chemical and biological quality attributes with the reference product. The protocol complies with that established by the regulatory agencies consulted: CECMED, INVIMA*

 ***Conclusions:*** *The proposed comparative program is broad and rigorous between the candidate and the reference product, whose bases are a comparative evaluation to demonstrate that the product under evaluation and the biological reference product are highly similar.*

**Palabras Clave:** Comparabilidad; Cambios de proceso; IFA; Biofármacos; Riesgos

***Keywords:*** *Comparability; Process changes, API; Biopharmaceuticals****;*** *Risk*