

La nueva versión del anexo 15 de las NCF. La validación en continuo.

Xavier Casterat Espluga
Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios

Dirección General de Ordenación y Regulación Sanitarias



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

En Julio de 2001 entró en vigor la primera versión del anexo 15 NCF. Entonces el impacto fue importante porque hasta entonces, en muchos casos las validaciones de proceso consistían, simplemente, en la fabricación de tres lotes consecutivos que debían cumplir especificaciones.

En febrero de 2014 se abrió la consulta pública de un nuevo borrador del anexo 15 de las NCF que sigue los pasos de la *Guideline on process validation for finished products* (EMA, Febrero 2014) y de la *Process validation: general principles and practices* (Gen 2011).

En octubre de 2014 se cerró la consulta pública, y el 1 de octubre de 2015 ha entrado en vigor.



Antecedentes

A pesar de los avances conseguidos con el cumplimiento de las NCF seguían dándose situaciones complejas que no tenían encaje en las normas.

Una vez alcanzada la implantación de un sistema de calidad debía utilizarse aun un gran número de recursos en aspectos poco relevantes en lugar de centrarse en los ámbitos de mayor riesgo con un elevado coste de mantenimiento y una baja eficiencia.

Las EU GMP no podían aplicarse de manera automática en ámbitos o procesos innovadores.

La rigidez de los sistemas de autorización no favorecen la mejora continua de los procesos.

ICH Q10

- De cumplimiento voluntario como anexo 21 de las GMP pero de obligado cumplimiento al entrar en vigor las nuevas versiones de los capítulos 1 (2008), 2, 3 (2009), 5, 7 (2009), anexo 1, anexo 6 y anexo 13 (2010) y ahora el anexo 15.
- Un sistema de calidad basado en evidencias.
- Gestión del conocimiento adquirido a lo largo de todo el ciclo de vida del medicamento.



Novedades Anexo 15 NCF

<ol style="list-style-type: none">1. Qualification and Validation2. Planning for Validation3. Documentation4. Qualification5. Process Validation6. Cleaning Validation7. Change Control8. Revalidation9. Glossary	<ol style="list-style-type: none">1. Organizing and Planning for Qualification and Validation2. Documentation including VMP3. Qualification stages for equipment, facilities and utilities4. Process Validation<ol style="list-style-type: none">GeneralConcurrent validationTraditional ApproachContinuous process verificationOngoing process verification5. Verification of Transportation6. Validation of Packaging7. Qualification of Utilities8. Validation of Test methods9. Cleaning validation10. Re-qualification11. Change Control12. Glossary
---	--



Novedades Anexo 15 NCF

La nueva versión del anexo propone dos modelos básicos de validación de procesos:

- ❑ La validación continua del proceso.
- ❑ El enfoque tradicional con algunos cambios.

Y cuatro aspectos nuevos de la validación:

- ❑ Verificación de transporte
- ❑ Validación del acondicionado
- ❑ Cualificación de los servicios
- ❑ Validación de los métodos analíticos



Novedades Anexo 15 NCF

Ya no se considera como una posibilidad la validación retrospectiva de procesos.

La única mención a los "legacy products" es que su transferencia debe cumplir con las especificaciones y con los estándares de las transferencias de todos los productos del mismo tipo.



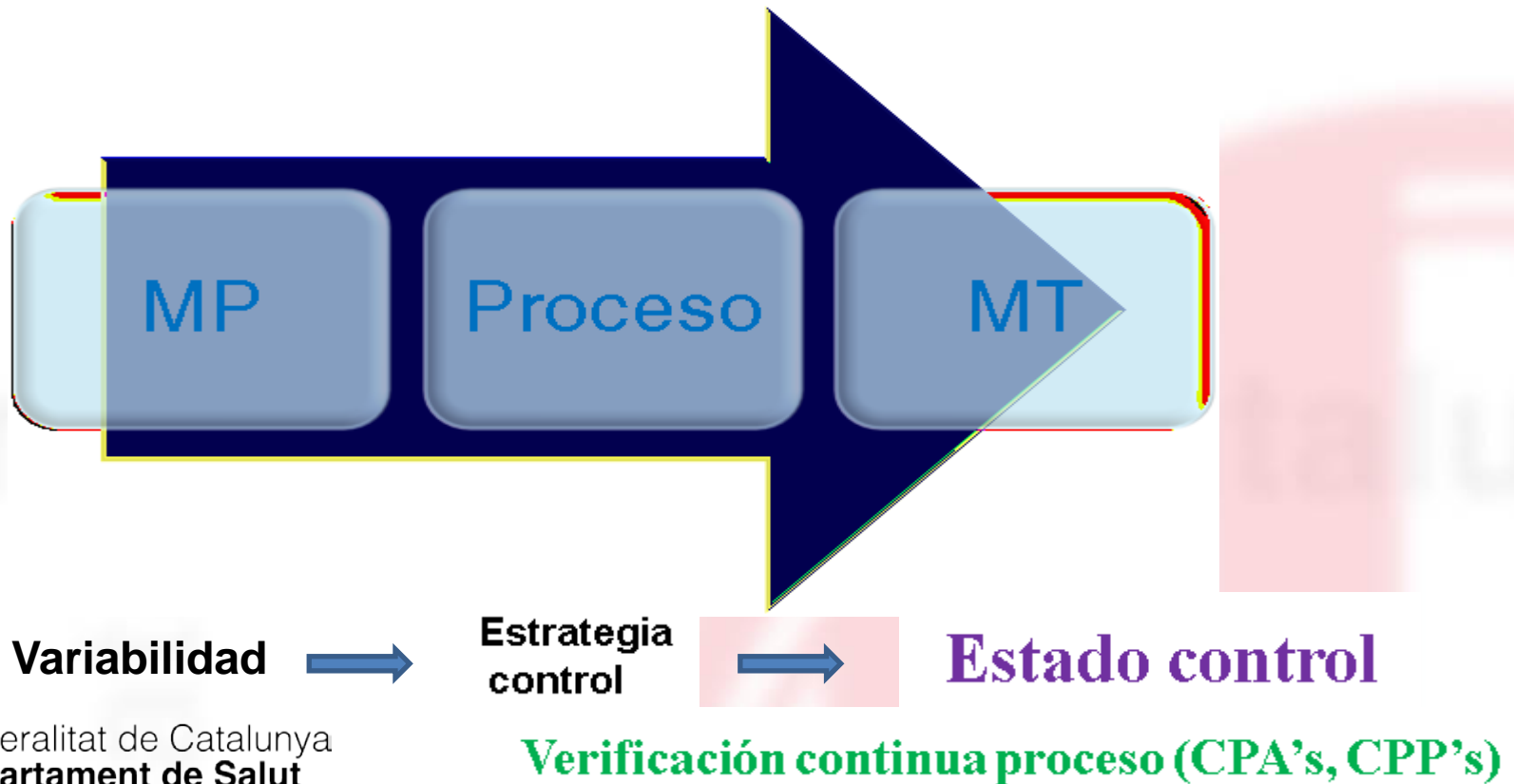
Novedades Anexo 15 NCF

1.7 Las actividades de validación deben estar basadas en un análisis del riesgo, repitiéndolo a la luz de los nuevos conocimientos y la mejor comprensión del proceso que se vaya adquiriendo. El modo como el resultado de los nuevos análisis de riesgo modifican el plan de validación deben estar claramente documentados.



Novedades Anexo 15 NCF

La gestión de riesgos debería aplicarse al largo de toda la vida del medicamento (teniendo en cuenta instalaciones, equipos, servicios y procesos).



La nueva cualificación: URS, FAT y SAT

Las especificaciones para las nuevas instalaciones, sistemas o equipos deben definirse en unos URS (Requerimientos de Usuario).

Los URS deben ser un punto de referencia a lo largo de todo ciclo de validación.

Esta fase debe constar de una serie de pruebas de aceptación en el fabricante (FAT) del equipo, así como unas pruebas de verificación una vez instalado el equipo en su emplazamiento definitivo (SAT).



La nueva cualificación: URS, FAT y SAT

3.6 Cuando sea apropiado y justificado, algunos ensayos podrían realizarse en la fase FAT sin la necesidad de repetirlos una vez instalado el equipo en el lugar definitivo si se puede demostrar que la funcionalidad no se ve afectada por el transporte y la instalación.

3.10. Normalmente la OQ sigue a la IQ pero, dependiendo de la complejidad del equipo, se puede realizar como una cualificación combinada (IOQ).

VALIDACION DEL PROCESO

La validación del proceso debe ser hecha en línea con la guía publicada por la EMA, es decir, debe aplicarse durante el ciclo de vida del producto incluyendo las fases de desarrollo.

La guía se refiere a los datos que hay que presentar al solicitar el registro pero se puede extender a las fases de desarrollo y a las actividades de revalidación encaminadas a demostrar que se mantiene el estado de control.

Este es el concepto fundamental: la nueva validación de proceso consiste en la obtención de evidencias de que el estado de control implantado es el adecuado.



¿Qué es el estado de control?

La condición según la cual el conjunto de controles que se aplican permiten garantizar la excelencia continua del proceso y la calidad del producto.

No sólo hay que verificar que los controles puestos en marcha permiten garantizar la calidad del producto sino que el proceso ha alcanzado las condiciones esperadas y predefinidas.

No sólo CQA (Atributos Críticos de Calidad) sino también CPP (Parámetros Críticos de Proceso).

Las bases según las cuales CPP y CQA son identificados como críticos o no críticos deben estar documentadas en base a los resultados de los análisis de riesgo.



Enfoque tradicional

Para los productos que no han sido desarrollados basándose en una estrategia QbD.

4.28 Es necesario que se ponga en funcionamiento una verificación continua del proceso encaminada a apoyar el estatus de validación.

Esto quiere decir que no se pueden dar de manera repetida tendencias desfavorables sin que se revalide el proceso o se aumente el tamaño de la muestra del control en proceso



Enfoque tradicional

(1.5.j) La validación no se puede cerrar sin establecer los criterios de mantenimiento del estado de validación:

Análisis de tendencias y criterios de aceptación.

Periodicidad de re-validación.



Validación concurrente

Solo es aceptable la validación concurrente si la relación beneficio riesgo es claramente favorable al paciente.

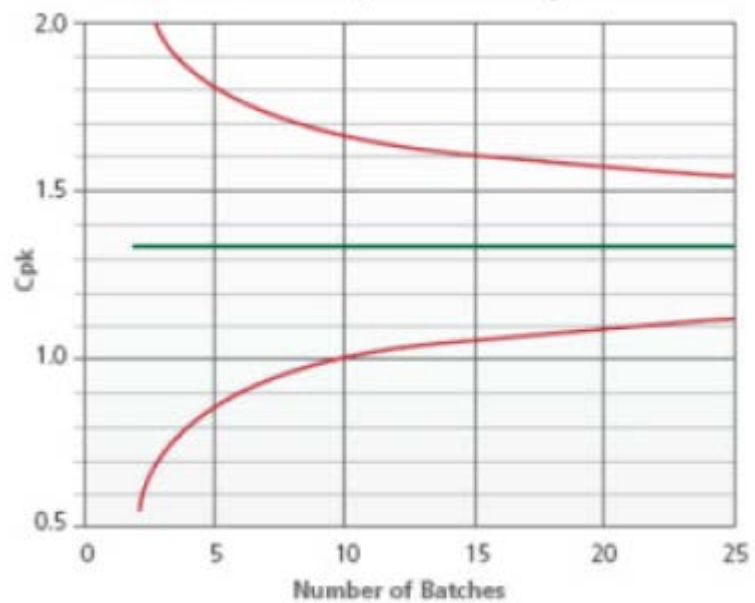
4.17 El número de lotes escogidos para la validación del proceso debe estar basado en los análisis de riesgo e incluir el rango normal de variabilidad y de tendencias y, por tanto, proveer de datos suficientes para la evaluación.

Sólo es aceptable el mínimo número de lotes (3) en el caso de procesos con baja variabilidad y en ausencia de tendencias desfavorables.

Es decir aceptaremos validaciones de proceso con sólo tres lotes sólo si las capacidades de proceso son superiores a 1.

4:18. Una validación inicial con tres lotes puede necesitar ser suplementada con los datos obtenidos con lotes consecutivos como parte de un proceso de verificación continua

Confidence Limits for Cpk with Increasing Batch Number



Los protocolos de validación deben incluir:

- Resumen de los CQA
- Resumen de los CPP y sus límites
- Resumen de los atributos de calidad y los parámetros de proceso no críticos monitorizados durante la validación y las razones de su inclusión.

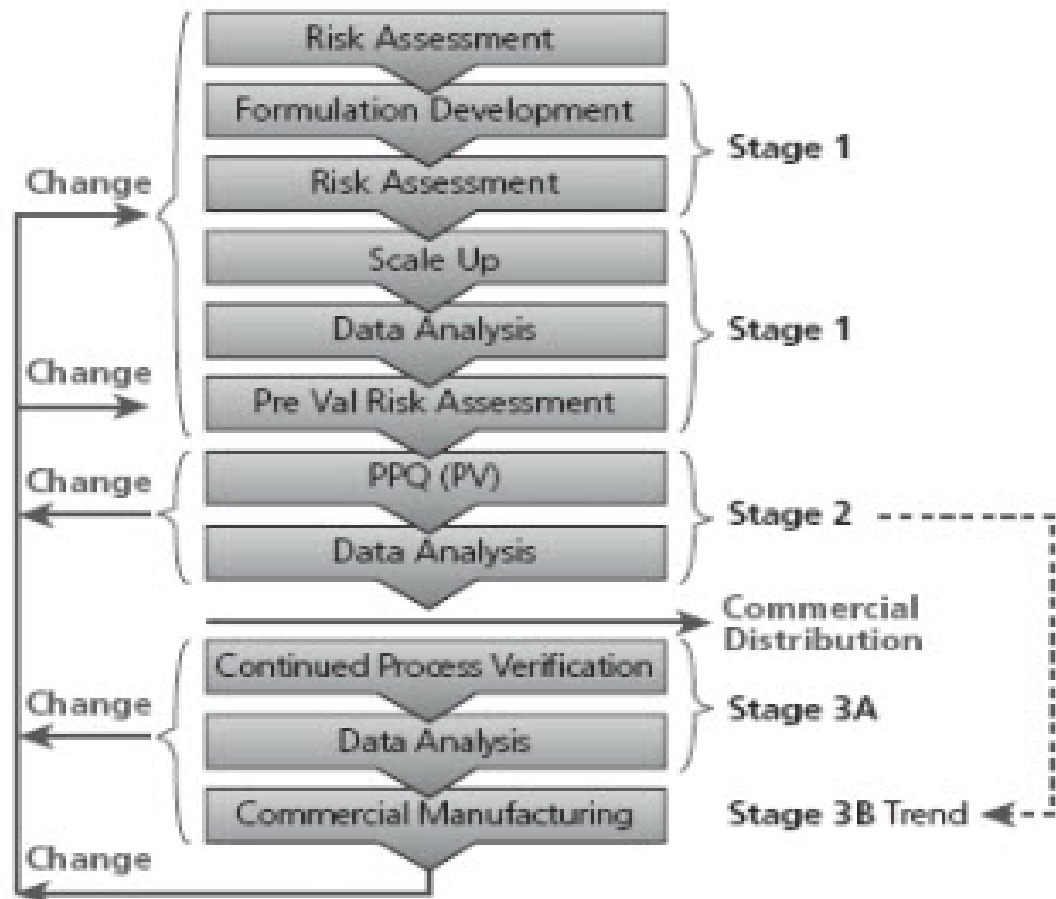


Validación continua

Sólo los productos desarrollados por QbD.

El sistema de validación debe estar definido y disponer de un sistema de control basado en la evidencia de los atributos de los materiales de entrada, los CQA y los CPP y debe incluir una evaluación periódica de la eficacia de la estrategia de control. Este debe disponer de herramientas como el PAT y el análisis multivariable.

El ciclo de vida que diseña la nueva versión del anexo 15



Bracketing

Sistema de validación según el cual si el proceso cumple los criterios de aceptación en las condiciones extremas también puede considerarse validado para las condiciones intermedias: de concentración de principio activo, tamaño de lote o del envase.

Esto solo es aceptable si las condiciones extremas no están muy alejada entre si.



Validación del transporte

El transporte de productos terminados, de los medicamentos en investigación y de los semielaborados debe hacerse de acuerdo con las condiciones de registro o el product specification file.

5.2 La validación del transporte puede ser un ejercicio muy exigente por la concurrencia de factores variables, sin embargo las rutas de transporte deben estar definidas y si el transporte es transcontinental hay que considerar la influencia de las variaciones estacionales.

5.4 Debido a la variabilidad de las condiciones a las que pueden estar expuestos los productos, por ejemplo retrasos en los aeropuertos, hay que disponer el monitoreo continuo de cualquier condición ambiental crítica a la que puedan estar expuestos.



Validación del acondicionamiento

Es la primera vez que en una guía de carácter general se hace mención de la validación del acondicionamiento, salvo en las normas ISO sectoriales

Hace constar que las condiciones en que tiene lugar el acondicionamiento puede tener un impacto muy elevado en la integridad de los blísters, los sobres y de los productos que deben ser estériles al llegar al paciente.

6.2 La calificación de los equipos de acondicionamiento debe ser hecha en todo el rango de funcionamiento definido por los parámetros críticos de la operación como la temperatura, la presión y la velocidad del equipo



Validación de los servicios

La calidad de vapor, agua, aire filtrado y sistemas de enfriamiento se debe verificar siguiendo los pasos descritos en el apartado de cualificación.

Las variaciones estacionales en su caso deben ser incluidas en la planificación de las cualificaciones. Por ejemplo, variabilidad del suministro de agua o niveles de humedad ambiental según la ubicación de la instalación de producción.

Hay que efectuar análisis de riesgo basada en el grado de contacto de estos materiales con el producto, por ejemplo intercambiadores de calor o sistemas de aire destinados a la contención o al aislamiento.



Validación de los métodos analíticos

8.1 Todos los métodos de ensayo utilizados en cualificación, validación de proceso o validación de limpieza deben estar validados con un adecuado límite de detección y de cuantificación, cuando sea necesario, como se describe en el capítulo 6 de la guía de la UE-NCF Parte I.

8.2 Cuando se lleven a cabo análisis microbiológicos de productos, el método debe validarse para confirmar que el producto a ensayar no influye en el resultado.

8.3 En caso de análisis microbiológicos de superficies en salas limpias se debe realizar la validación del método de ensayo para confirmar que los agentes desinfectantes no influyen en el resultado.



Validación de los métodos de limpieza

Los criterios de aceptación visual de la eficacia de la limpieza pueden ser muy recomendables pero no pueden ser el criterio único.

Son aceptables criterios de verificación después de la limpieza que formen parte de un validación de la eficacia de los métodos hasta que no se disponga de evidencias suficientes.

Si se dispone de métodos automáticos de limpieza, los límites del funcionamiento de estos equipos deben estar validados.

En cambio si los métodos son manuales es necesario informar sobre las fuentes de variabilidad (grado de eficiencia de los operarios o tiempo o volumen de aclarado) con los que se llevan a cabo.

Una vez determinadas las fuentes y los rangos de variabilidad, la validación debe efectuarse en las condiciones definidas como las más desfavorables. La validez de las conclusiones alcanzadas debe revalidarse de forma periódica. (10.3)



Validación de los métodos de limpieza

Es necesario determinar los límites de aceptación para la máxima cantidad aceptable de residuo de principio activo en los equipos basándose en criterios toxicológicos. Estos estudios deben estar disponibles.

Es necesario hacer lo mismo para los agentes de limpieza.

Los criterios de aceptación deben tener en cuenta el posible efecto acumulador en los últimos equipos de una serie.



Validación de los métodos de limpieza

Es necesario que la susceptibilidad del sistema a la contaminación microbiológica sea considerado al determinar los límites aceptables de contaminación microbiológica después de la limpieza. Lo mismo cabría esperar para el contenido de endotoxinas, si es necesario.

La validación ha de determinar los máximos intervalos antes de la limpieza y entre la limpieza y el uso.

Si se hacen campañas de producción, el impacto de la duración de estas en la facilidad de la limpieza debe comprobarse.



Aproximación del caso mas desfavorable (Worst case)

Es aceptable utilizar el caso más desfavorable para validar un solo método de limpieza si este se utiliza para limpiar varios productos.

Si no es posible decidir entre el más difícil de limpiar y el más tóxico es necesario determinar los límites máximos aceptables de ambos.

Hay que definir como mínimo un caso más desfavorable para cada método de limpieza.

Muestreo

Los protocolos de validación de los métodos de limpieza deben determinar el racional en que se basa la selección de los puntos en que se muestrea y los límites aceptables de residuo en cada uno de ellos.

Son aceptables los métodos de muestreo en superficie (Swab) y el de enjuague (rinsing) según sea la ubicación.

En caso de rinsing la muestra se tomará del último enjuague. No se debe hacer un enjuague adicional para tomar la muestra.

Es necesario que haya datos que apoyen una recuperación suficiente de todos los materiales con los métodos analíticos que se hayan especificado.

Para la producción de medicamentos en investigación que se fabrican ocasionalmente o que pueden fabricarse gran cantidad de productos diferentes en los mismos equipos es recomendable hacer verificaciones de la limpieza en lugar de utilizar un enfoque tipo caso más desfavorable.

Si no es posible validar los métodos limpieza según los criterios expuestos más arriba hay que utilizar equipos dedicados.



ICH Q10

El enfoque regulatorio sobre un determinado producto o instalación debe ser proporcional al grado de conocimiento del proceso y la efectividad demostrada del sistema de calidad farmacéutico (PhQS).

Cuando un sistema de este tipo haya sido implementado esta efectividad se puede demostrar durante la inspección.

Punto 1.4 ICH Q10



Gràcias por su atención

Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries

Travessera de les Corts, 131-159

Pavelló Ave Maria

08028 BARCELONA

Tel. 93 566.63.88

<http://canalsalut.gencat.cat>

