

"Validación continua y PQR"

Tertúlies Tecnològiques de la Facultat de Farmàcia i Ciències de la Alimentació

(Tertúlies tecnològiques amb els amics del professor Ramon Salazar)

Mariano Castejón

Resumen presentación

- ▶ Referencias legales
- ▶ Contenido APR/PQR
- ▶ Contenido CPV
- ▶ Conclusiones
- ▶ Bibliografía relacionada

Referencias legales PQR



21 CFR
Part 210 & 211
cGMP IN MANUFACTURING,
PROCESSING, PACKING,
OR HOLDING OF DRUGS AND
FINISHED PHARMACEUTICALS

DRUG PREAMBLES

1979
FDA
21 CFR
211.180(e))



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PE 009-13 (Part I)
1 January 2017

GUIDE TO GOOD MANUFACTURING
PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS
PART I

2013
PIC
Product
Quality
Reviews



DEPARTAMENTO DE
INSPECCIÓN Y CONTROL DE
MEDICAMENTOS

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

Capítulo 1
Sistema de Calidad Farmacéutico

Bases legales para la publicación de guías detalladas: El artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE sobre el código comunitario relativo a los medicamentos para uso humano y el artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE sobre el código comunitario relativo a los medicamentos para uso veterinario. Este documento proporciona una ayuda para la interpretación de los principios y guías de las Normas de Correcta Fabricación (en adelante, NCF) de los medicamentos tal como se establecen en la Directiva 2003/94/CE para medicamentos de uso humano y en la Directiva 91/412/CEE para medicamentos de uso veterinario.

Estado del documento: revisión 2
Modificación de los capítulos. Las modificaciones al texto del Capítulo 1 se han realizado para alinearse con los conceptos y la terminología descrita en la guía tripartita ICH Q10 sobre Sistema de Calidad Farmacéutico. El título del capítulo se cambió para reflejar esto.
Fecha de entrada en vigor: 31 de enero de 2013

2006
EMA
Capítulo 1
GMPs

Referencias legales Validación CPV

Guidance for Industry
Process Validation: General Principles and Practices

2011
FDA
Process Validation

2014
EMA
Guideline on Process Validation

2015
EMA
Anexo 15
Qualification & Validation



ICH/CPV

- ▶ Existe una fuerte alineación entre la verificación del funcionamiento o performance del proceso de ICH Q10 y las expectativas de monitorización de la calidad del producto y la Guía de Validación de Procesos 2011 de la FDA en relación con los requisitos de la verificación continua del proceso (CPV) de la Etapa 3. La sección D de la guía de la FDA indica que el objetivo de la tercera etapa de validación es "la garantía continua de que el proceso permanece en un estado de control (el estado validado) durante la fabricación comercial".

APR (US) vs PQR (EU): objetivos

APR

PQR

Tiene por objeto confirmar que cada lote de producto liberado durante el período de revisión cumplió con el proceso y la especificación registrados.

Se centra en el sistema de calidad y el proceso para demostrar que se continúan produciendo consistentemente productos de buena calidad

Los inspectores de la UE esperan discusión y evaluación de los datos presentados y la identificación de mejoras apropiadas en los procesos según sea necesario

Los Inspectores están solicitando PQRs antes, o como punto de partida de sus inspecciones

PQR EU: Cap.1

- ▶ *Revisión de la calidad del producto :*
 - ... 1.10 Se han de realizar revisiones de calidad, **periódicas o continuas**, de todos los medicamentos autorizados, incluyendo aquellos productos destinados exclusivamente a la exportación, con el objetivo de:
 - **verificar la consistencia del proceso** existente,
 - la **pertinencia de las especificaciones** en curso tanto de materiales de partida como de producto terminado,
 - para **destacar cualquier tendencia**,
 - y para **identificar mejoras de proceso y de producto**.
 - Estas revisiones deben hacerse y documentarse, por lo general, **anualmente**, teniendo en cuenta revisiones previas, y han de incluir al menos ...

Contenido del PQR (1)

(i)

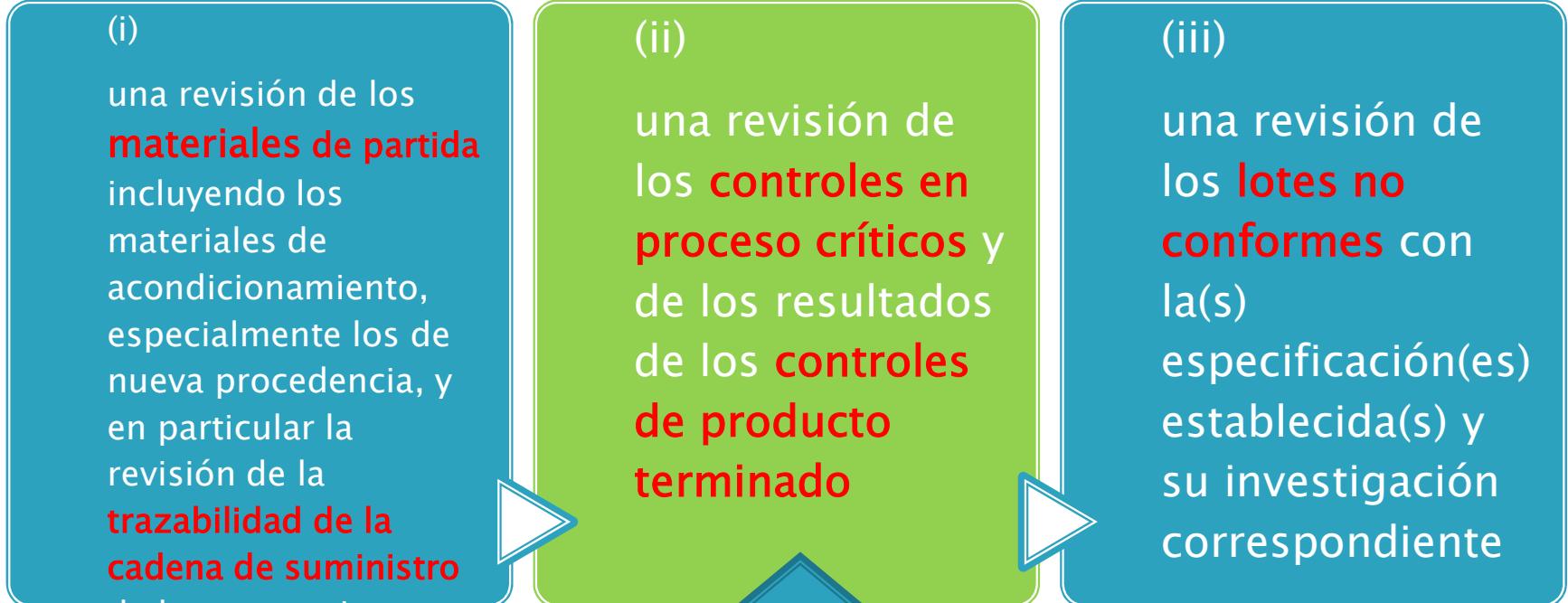
una revisión de los **materiales de partida** incluyendo los materiales de acondicionamiento, especialmente los de nueva procedencia, y en particular la revisión de la **trazabilidad de la cadena de suministro**

(ii)

una revisión de los **controles en proceso críticos** y de los resultados de los **controles de producto terminado**

(iii)

una revisión de los **lotes no conformes** con la(s) especificación(es) establecida(s) y su investigación correspondiente



Relación con CPV

Contenido del PQR (2)

(iv)

una revisión de las **desviaciones** importantes o de los **resultados no conformes**, sus investigaciones y la eficacia de las medidas correctoras y preventivas

(v)

una revisión de todos los **cambios** realizados sobre los **procesos o métodos analíticos**

(vi)

una revisión de las **variaciones** presentadas, concedidas o denegadas, de la Autorización de Comercialización, incluidas las de productos destinados

Contenido del PQR (3)

(vii)

una revisión de los resultados del programa de **estabilidad en curso**, y cualquier tendencia negativa

(viii)

una revisión de todas las **devoluciones** por calidad, **reclamaciones** y **retiradas**, y de las **investigaciones** realizadas

(ix)

una revisión de la idoneidad de cualquier otra **medidas correctoras** anteriormente adoptadas en los equipos o procesos de producción

Contenido del PQR (4)

(x)

solo en el caso de nuevas autorizaciones de comercialización o de variaciones de la autorización de comercialización, una revisión de los **compromisos** posteriores a la comercialización

(xi)

el **estado de cualificación de los principales equipos y servicios**, tales como sistemas de tratamiento de aire (HVAC), agua, de gases comprimidos, etc.

(xii)

una revisión de los **acuerdos contractuales** tal como los define el capítulo 7, con el fin de garantizar que están actualizados

PQR EU: Cap.1

► *Revisión de la calidad del producto :*

- ...1.11 El fabricante y el titular de la autorización de comercialización, si difieren, deben evaluar los resultados de esta revisión, y **valorar la necesidad de adoptar medidas correctoras o preventivas**, o bien de realizar una **revalidación**, conforme al Sistema de Calidad Farmacéutico. Los procedimientos han de describir la gestión y revisión de estas acciones, y la eficacia de estos procedimientos debe verificarse durante las autoinspecciones. Las revisiones de calidad pueden agruparse por tipo de producto, por ejemplo, formas farmacéuticas sólidas, líquidas, productos estériles, etc., cuando así se justifique desde un punto de vista científico ...

Aspectos a revisar PQR



Relación de APR con el Sistema de Calidad



APR vs PQR: diferencias

Objetivos	APR FDA 211.180 (e)	PQR EU Cap.1.
Determinar la idoneidad, o la necesidad de Cambio, de especificaciones del producto	Requerido	Requerido
Igual que el anterior para materiales de partida	No especificado	Requerido
Necesidad de cambiar los procedimientos de fabricación	Requerido	No especificado
Igual que el anterior para controles en proceso	Requerido	No especificado
Verificar consistencia de proceso existente	No especificado	Requerido
Necesidad de revalidar los procesos	No especificado	Requerido
Destacar las tendencias	Esperado	Requerido
Identificar mejoras de producto / proceso	No especificado	Requerido
Identificar acciones correctivas	Esperado	Requerido
Considerar revisiones anteriores	Esperado	Requerido
Agrupación de productos	No permitido	Permitido
Revisión <ul style="list-style-type: none"> • Materiales • estado de cualificación de los principales equipos y servicios • Compromisos autorización • Contratos • ... 	No especificado	Requerido

CPV=Validación...

- ▶ Periódica?
- ▶ Continua?
- ▶ Continuada?



CPV (EU)

- ▶ la verificación **continuada** de procesos, no debe confundirse con el término **Verificación Continua de Procesos**, que es un enfoque alternativo a la validación de procesos tradicional, en el que se supervisa y evalúa continuamente el rendimiento del proceso de fabricación, tal como se define en ICH Q8.
- ▶ La verificación **continua** del proceso también se describe como un enfoque aceptable para la validación de procesos en el Guideline de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre la validación de procesos

Validación Anexo 15 GMP (EU)

▶ Verificación **continua** del proceso

- ...5.23. En el caso de productos diseñados por un enfoque de calidad por diseño (del inglés *Quality by Design*, QbD), donde se ha demostrado científicamente durante la fase de desarrollo que la estrategia de control establecida proporciona un alto grado de garantía de que se obtiene un producto de calidad, se puede, entonces, utilizar la **verificación continua del proceso como una alternativa a la validación tradicional del proceso**.
- 5.24. Debe definirse el método por el cual se verificará el proceso. Debe haber una **estrategia de control**, basada en el conocimiento científico, para los atributos requeridos de los materiales entrantes, atributos de calidad críticos y parámetros de proceso críticos, que confirmen la consecución del producto. Esto también debe incluir una **evaluación periódica de la estrategia de control**. Se pueden utilizar como herramientas la tecnología analítica de procesos (del inglés *Process Analytical Technology*, PAT) y el control estadístico multivariante procesos. Cada fabricante debe determinar y justificar el número de lotes necesarios para demostrar un alto nivel de seguridad de que el proceso es capaz de proporcionar de manera consistente la calidad del producto.
- 5.25. Los principios generales establecidos en las secciones de la 5.1 a la 5.14 siguen siendo aplicables en este caso.

Validación Anexo 15 GMP (EU)

▶ Enfoque híbrido

- 5.26. Puede aplicarse un enfoque **híbrido** entre el enfoque tradicional y el enfoque de la verificación continua del proceso, cuando haya una cantidad sustancial de conocimiento y de entendimiento del producto y del proceso procedente de la experiencia adquirida durante la producción y de los datos históricos de lotes.
- 5.27. Este enfoque también puede usarse para cualquier actividad de validación a realizar como consecuencia de cambios o durante la verificación continua del proceso, incluso aunque el producto fuera inicialmente validado utilizando un enfoque tradicional

Validación Anexo 15 GMP (EU)

▶ Verificación en curso del proceso durante el ciclo de vida (OPV)

- 5.28. Las secciones de la 5.28 a la 5.32 son aplicables a los tres enfoques para el proceso de validación mencionados anteriormente, es decir, **tradicional, verificación continua e híbrido**.
- 5.29. Los fabricantes deben **monitorizar la calidad del producto para asegurar el mantenimiento de un estado de control durante todo el ciclo de vida del producto con una evaluación de las tendencias relevantes del proceso**.
- 5.30. La frecuencia y el alcance de la verificación en curso del proceso deben revisarse periódicamente. En cualquier momento a lo largo de todo el ciclo de vida del producto, puede ser adecuado modificar los requisitos teniendo en cuenta el nivel de comprensión actual del proceso y de su comportamiento.
- 5.31. La verificación en curso del proceso debe llevarse a cabo en virtud de un **protocolo aprobado** o documentos equivalentes y su correspondiente informe debe prepararse para documentar los resultados obtenidos. Deben utilizarse herramientas estadísticas, cuando corresponda, para apoyar cualquier conclusión con respecto a la variabilidad y capacidad de un determinado proceso y para garantizar un estado de control.
- 5.32. La verificación en curso del proceso debe aplicarse durante todo el ciclo de vida del producto para **apoyar el estado validado del producto como se documenta en la revisión de la calidad del producto**. Deben también tenerse en cuenta los cambios progresivos a lo largo del tiempo y debe evaluarse la necesidad de cualquier medida adicional (por ejemplo, muestreo mejorado).

Fase III: Verificación **continuada** del proceso (FDA)

- ▶ El objetivo es asegurar se mantiene validado en la producción rutinaria.
- ▶ Asegurar que el fabricante ha establecido un sistema para la detección de variaciones del proceso no planificadas.
- ▶ Los datos deben ser tratados estadísticamente y las variaciones inter- e intra-lotes deben de tratarse explícitamente mientras se realiza el programa de verificación continuada del proceso.
- ▶ Los cambios han de ser evaluados adecuadamente para que el proceso no esté fuera de control.
- ▶ Los datos han de ser **estudiados estadísticamente y el análisis realizado por una persona formada**.
- ▶ La evaluación y tendencias han de ser realizadas según PNT's, y revisadas por la Unidad de Calidad.
- ▶ En referencia a los cambios de procesos no esperados, se recomienda que el fabricante utilice métodos cuantitativos, estadísticos siempre que sea posible.
- ▶ También dice la Guía que las reclamaciones, resultados fuera de especificaciones (OOS), desviaciones, etc. pueden dar pistas sobre la variabilidad de los procesos.
- ▶ La Guía pautaliza que los cambios deberían ser implementados de manera que la Unidad de Calidad dé la aprobación final.
- ▶ Además destaca la importancia del mantenimiento y la calibración para asegurar que se mantiene el estatus de control de la cualificación.
- ▶ Que los datos del mantenimiento y calibración se revisen periódicamente para ver si hay que recualificar, y si la frecuencia se debe cambiar o ajustar en función del feedback de estas actividades.

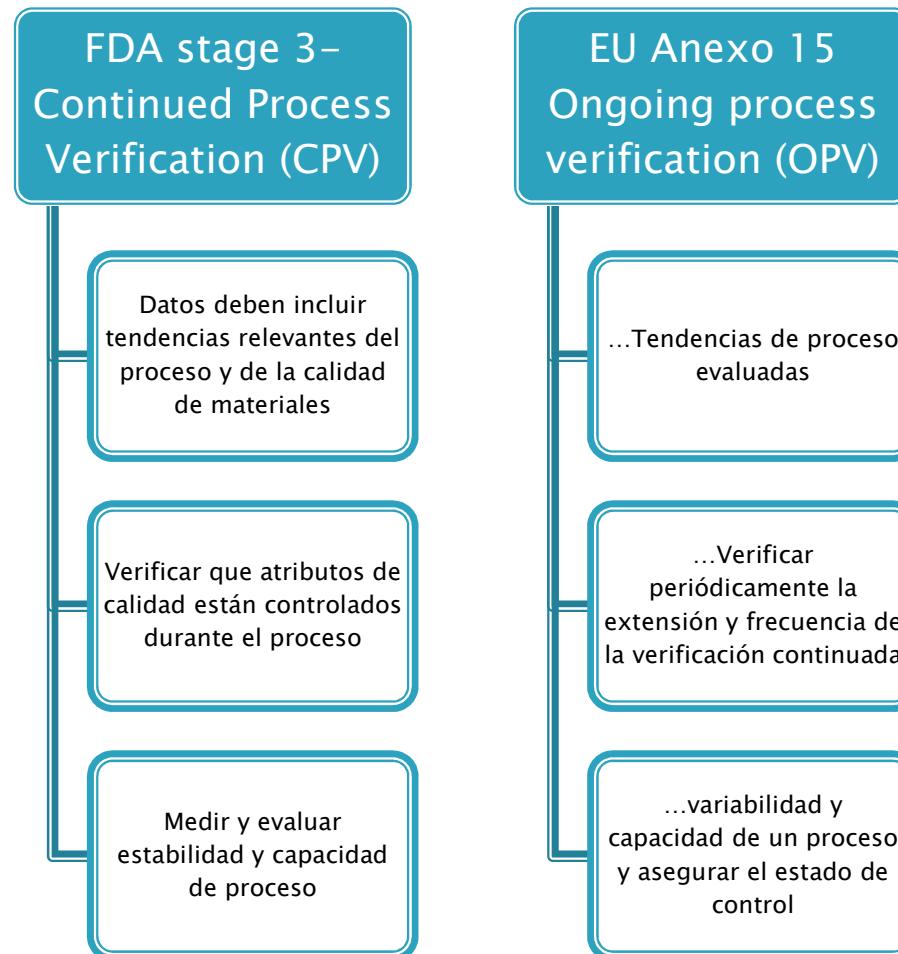
Requerimientos legales CPV (EU)

- ▶ *5.29. Los fabricantes deben **monitorizar la calidad** del producto para asegurar el mantenimiento de un estado de control durante todo el ciclo de vida del producto con una evaluación de las **tendencias** relevantes del proceso*
- ▶ *5.26 Los procesos y procedimientos deben someterse a una **revalidación crítica periódica** para asegurar que siguen siendo **capaces** de proporcionar los resultados previstos*

Según Anexo 15 de las NCF, en el punto Verificación en curso del proceso durante el ciclo de vida: (octubre 2015)

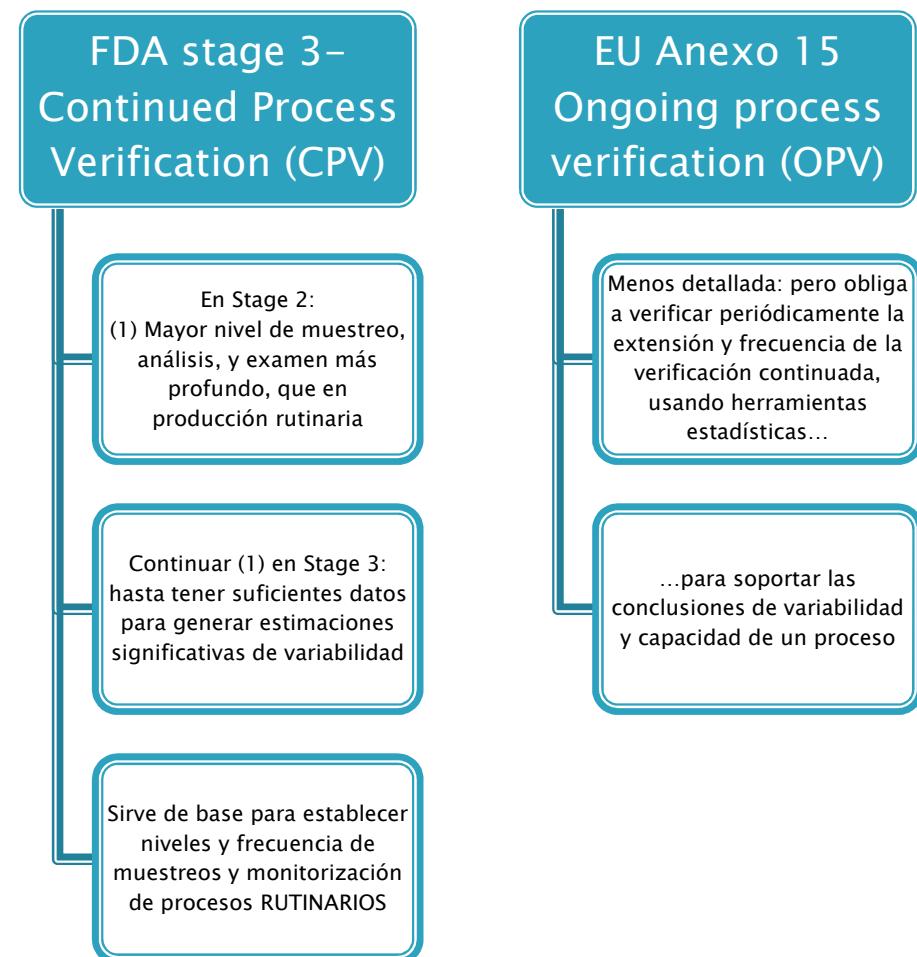
Según Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario, en el Capítulo 5: Producción (Agosto 2014)

Similitudes documentos de validación FDA vs EU



Fuente
Ref. FDA
Grace
McNally

Diferencias documentos de validación FDA vs EU



Diferencias en tratamiento de estadísticas y variación en STAGE 3

Fuente
Ref. FDA
Grace
McNally

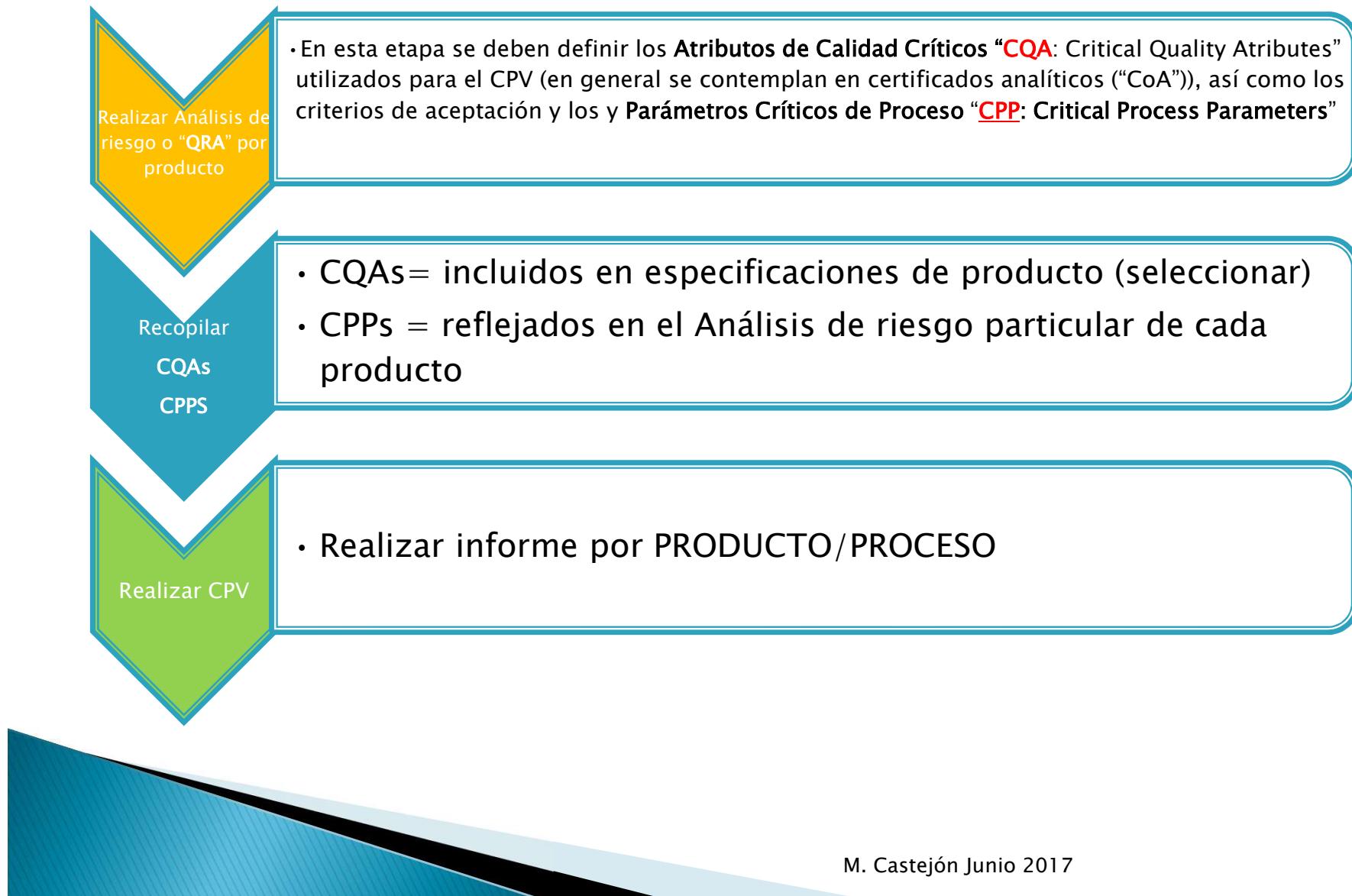
Objetivos CPV

Verificar y demostrar que un proceso que opera dentro de los parámetros críticos especificados predefinidos (**CPPs**), produce constantemente producto que cumpla con todos sus atributos de calidad críticos (**CQAs**) y los requisitos de la estrategia de control, es decir, que se cumplen los controles establecidos en cuanto a tipos de controles, frecuencias, especificaciones, etc..

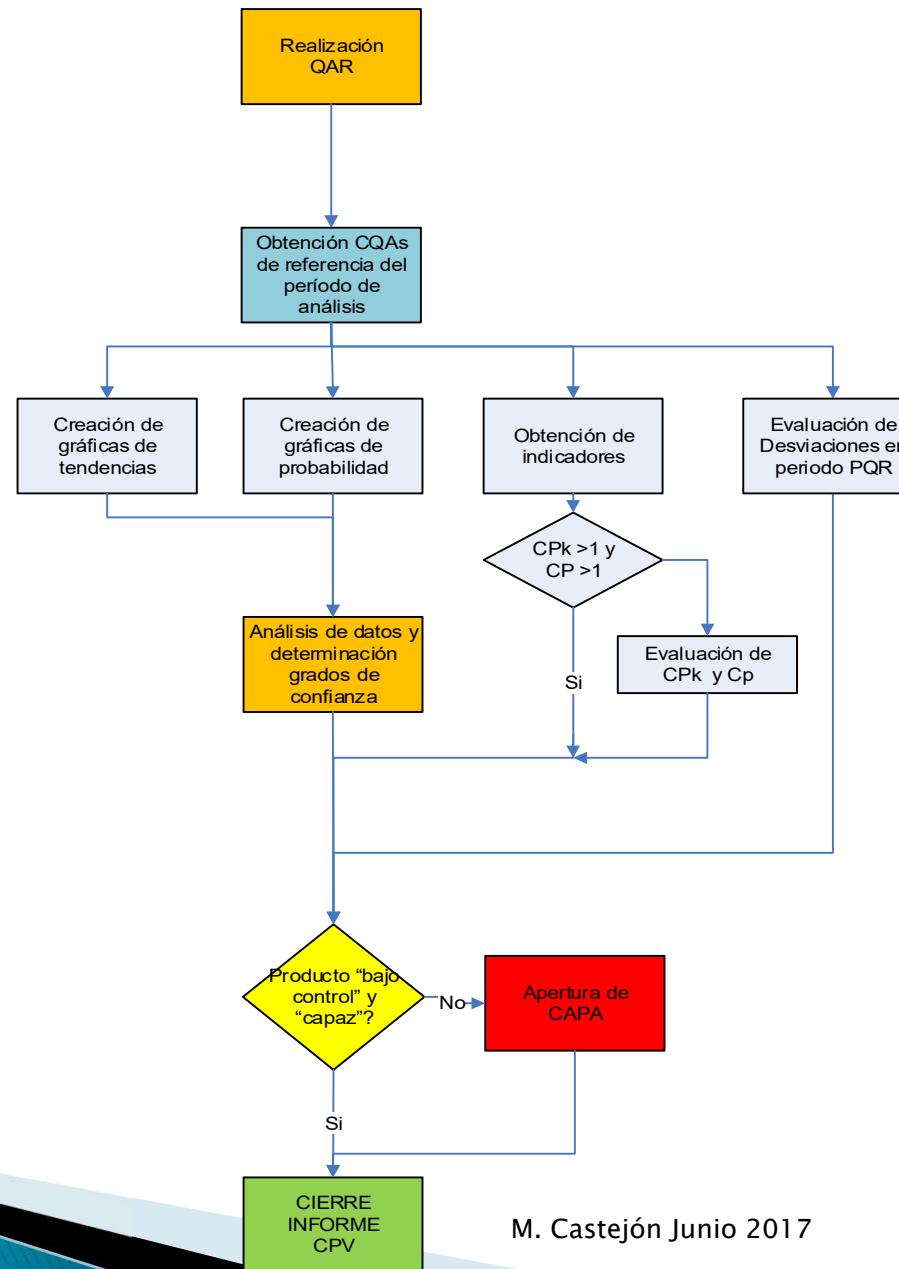
Demostrar que el **proceso permanece bajo control** (en estado validado) durante la etapa de fabricación de lotes comerciales

Demostrar, y asegurar, la validez del espacio de diseño en todo el ciclo de vida del producto,
(si se ha llevado a cabo un espacio de diseño para el desarrollo del producto)

Secuencia de implantación CPV



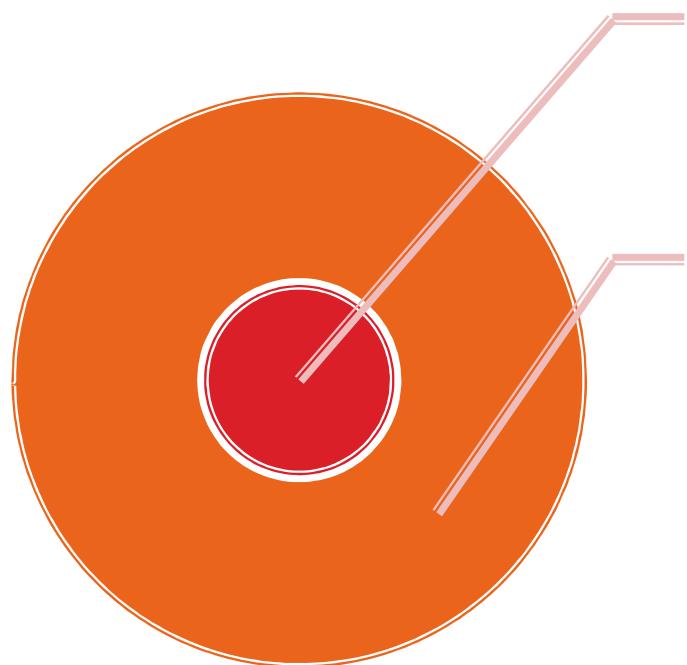
Ejemplo desarrollo CPV



Contenido del QRA (doc análisis de riesgo)



CPPs



- ▶ Parámetros que afectan a atributos **críticos** de calidad (**CQAs**)
- ▶ No confundir con parámetros que afecten a:
 - Eficiencia
 - Rendimiento
 - Seguridad del trabajador
 - U otros objetivos de negocio
- ▶ Si no impactan en la calidad del producto

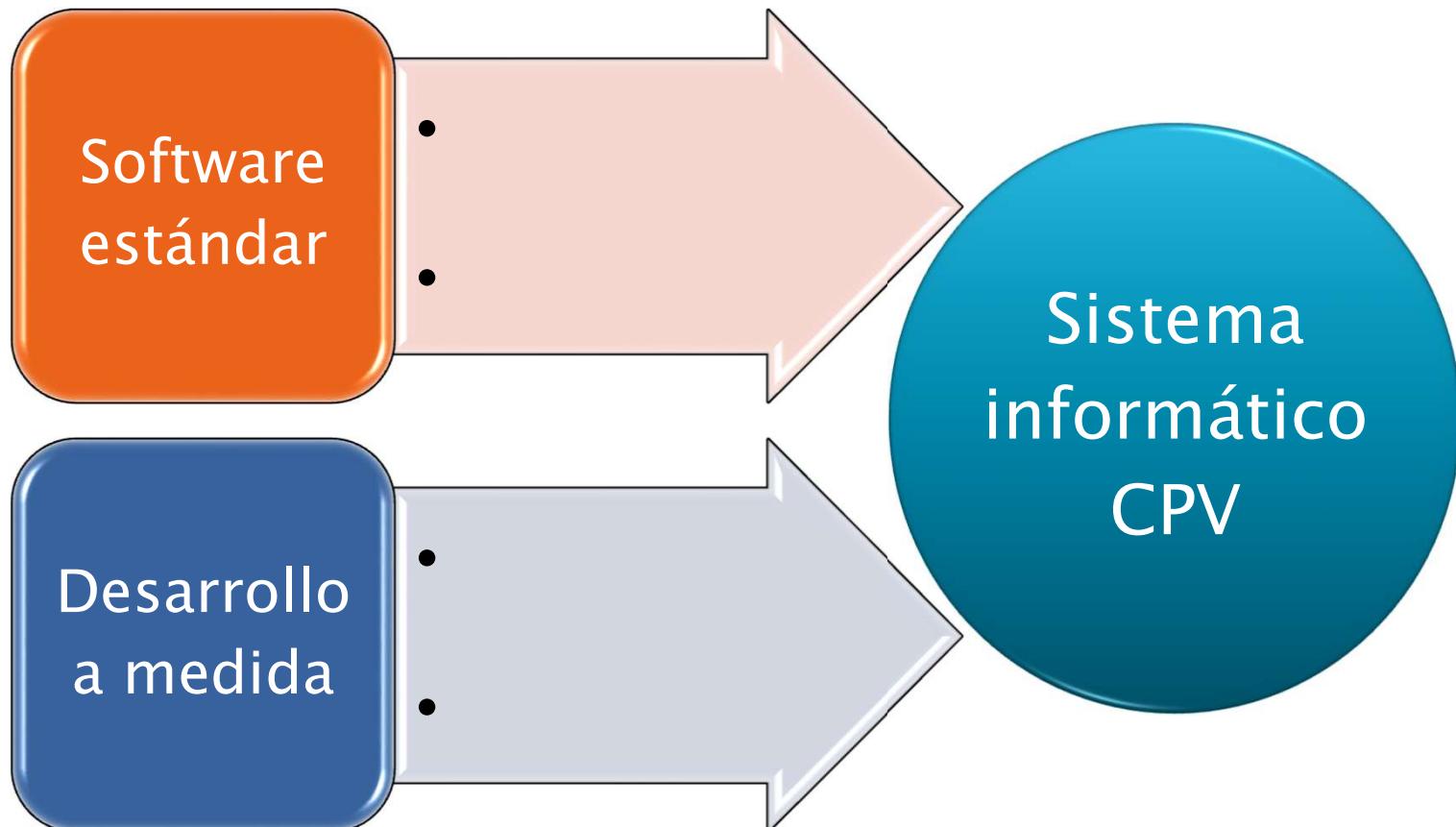
Fuentes de datos a monitorizar en CPV



Contenido del CPV



Herramientas necesarias CPV



Requerimientos repositorio CPV

- ▶ Requerimientos **repositorio CPV**
 - Consulta / exportación de datos
 - Gestión automatizada de avisos
 - Aspectos a considerar Gestión automatizada de avisos (REGLAS GRÁFICOS CONTROL)
 - Sistema validado
 - interfaces con otros sistemas
 - Integridad de datos (Data integrity)

Requerimientos repositorio CPV

- ▶ Creación de **rutinas de avisos** de monitorización
- ▶ p.ej. riqueza lote
 - por equipos concretos
 - en conjunto de equipos

Las 8 reglas de gráficos de control

- ▶ Si un proceso está **en control estadístico**:
 - la mayoría de los puntos estarán cerca del promedio,
 - algunos estarán más cerca de los límites de control,
 - y ningún punto estará más allá de los límites de control.
- ▶ Las 8 reglas de tablas de control listadas en la Tabla dan indicaciones de que existen causas especiales de **variación** presentes. Representan **patrones**



Las 8 reglas de gráficos de control

Regla	Nombre	Patrones
1	Mas allá de los límites	Uno o más puntos más allá de los límites de control
2	Zona A	2 de 3 puntos consecutivos en la Zona A o más allá
3	Zona B	4 de 5 puntos consecutivos en la Zona B o más allá
4	Zona C	7 o más puntos consecutivos en un lado del promedio (en la Zona C o más allá)
5	Tendencia	7 puntos consecutivos tendiendo hacia arriba o hacia abajo
6	Mezcla	8 puntos consecutivos sin puntos en la Zona C
7	Estratificación	15 puntos consecutivos en la Zona C
8	Sobre control	14 puntos consecutivos alternando arriba y abajo

Conclusiones CPV

Futuro de la validación

- Para alguna opiniones de personal de la FDA, la “nueva filosofía”:

ANTES validación era:

Validación = 3 lotes = El principio del fin

Conclusiones CPV

Futuro de la validación

- Para alguna opiniones de personal de la FDA, la “nueva filosofía”:

Filosofía de la Nueva Guía:

Validación (PPQ) = El fin del principio

Validación = Proceso continuo (CPV)

Conclusiones CPV

validación= 3 lotes?
(PPQ)

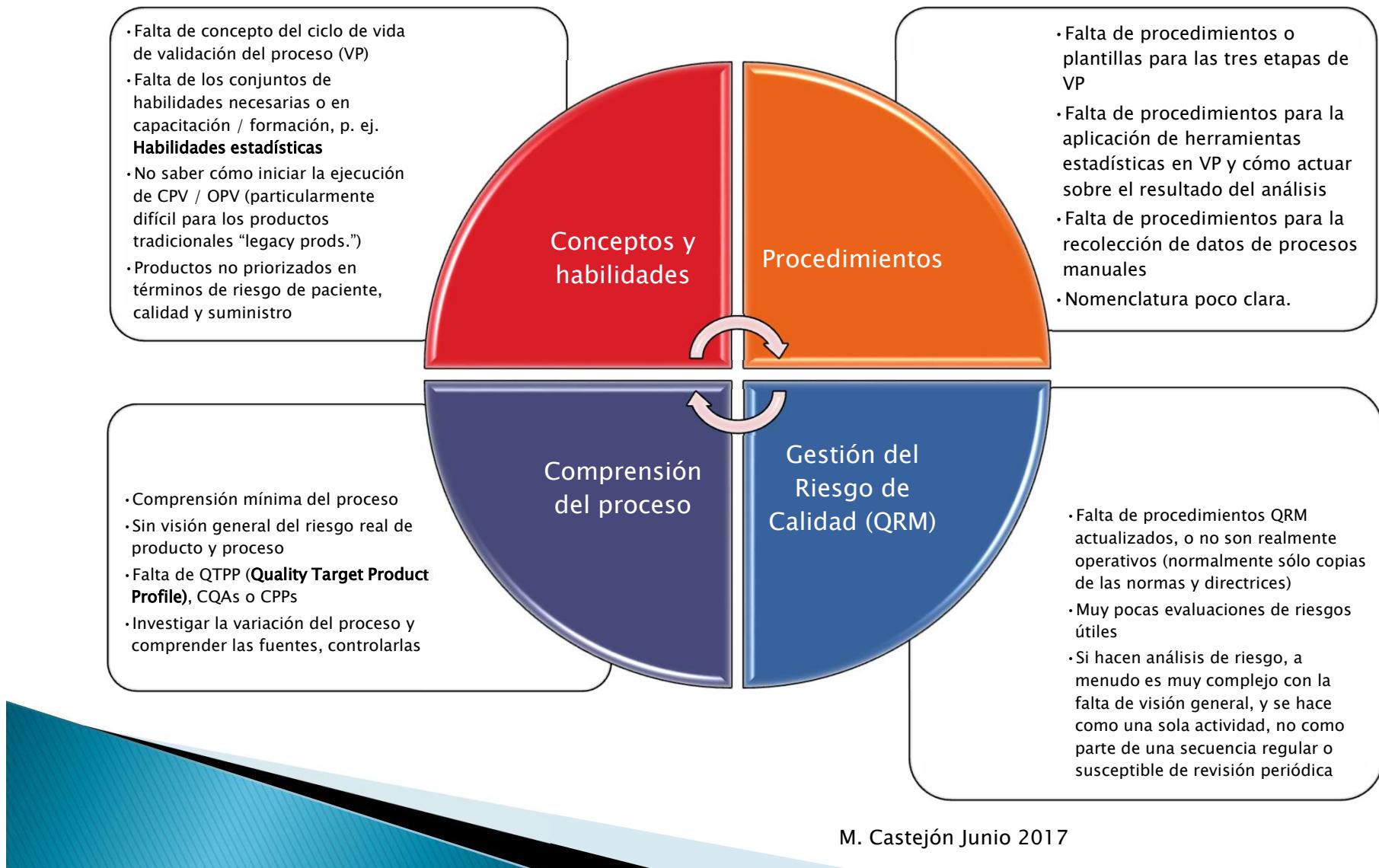


Significado validación CPV

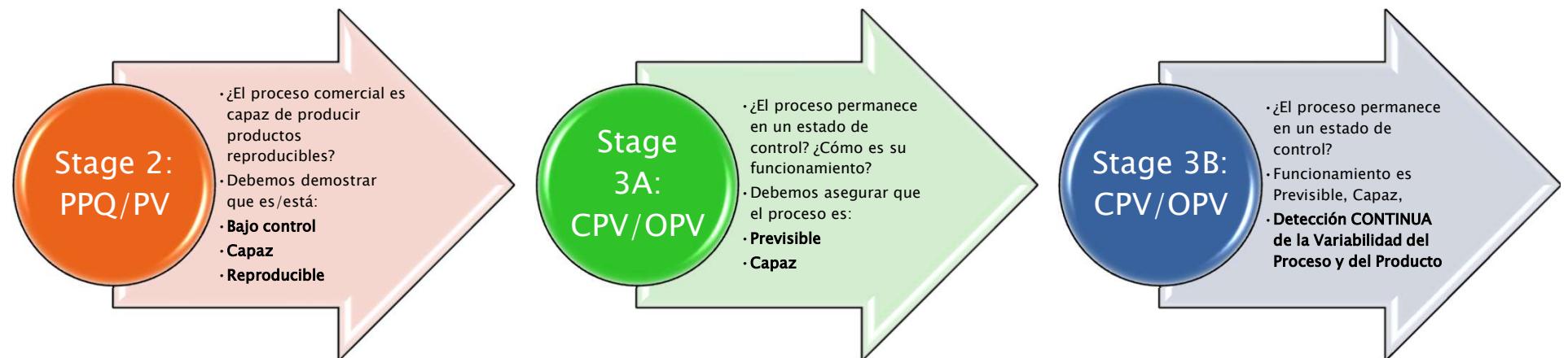
CPV= CONOCIMIENTO

- DEL PROCESO
- DEL PRODUCTO

CPV: desafíos (tal vez no sólo en Europa ...)



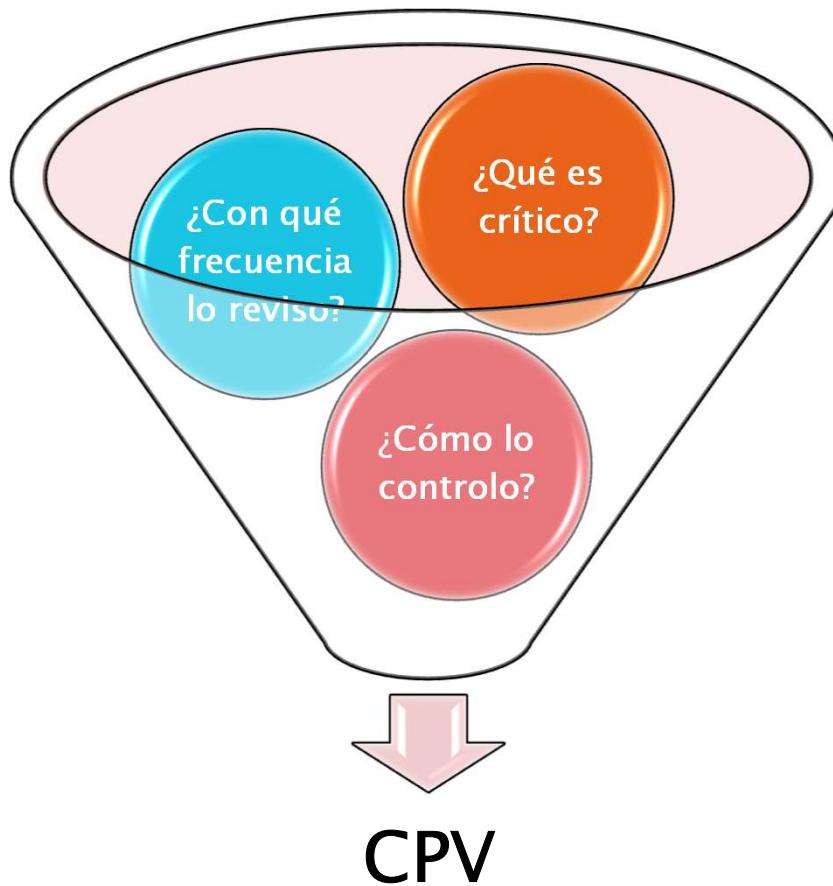
Ciclo de vida de validación de procesos



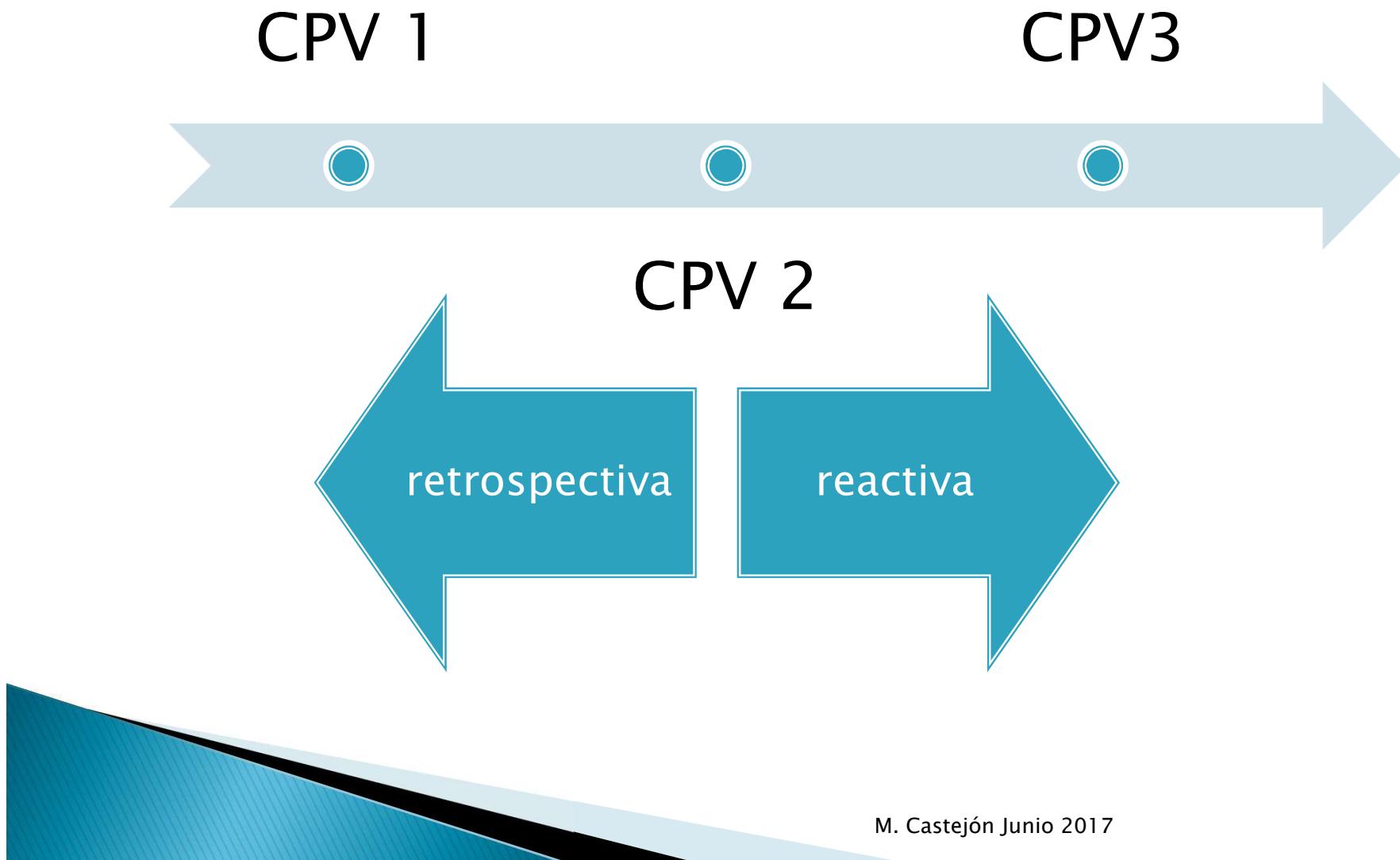
CPV y mejora continua



CPV, todo se resume en:



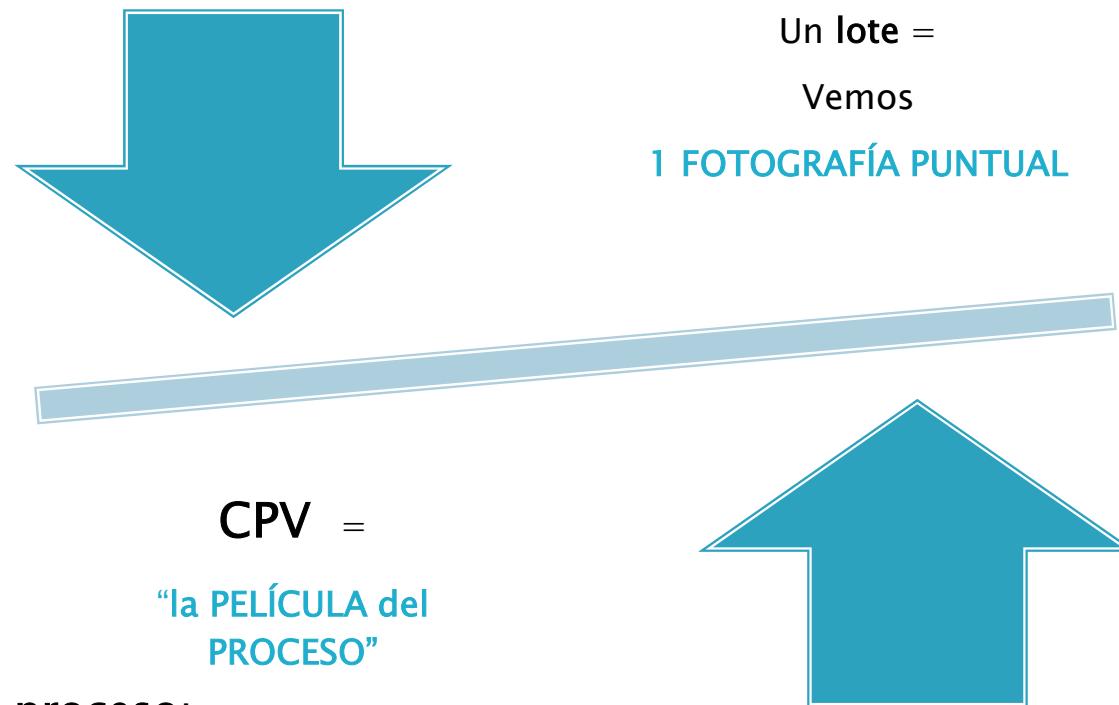
CPV CONTINUADA Stage 3A:



CPV CONTINUA Stage 3B:

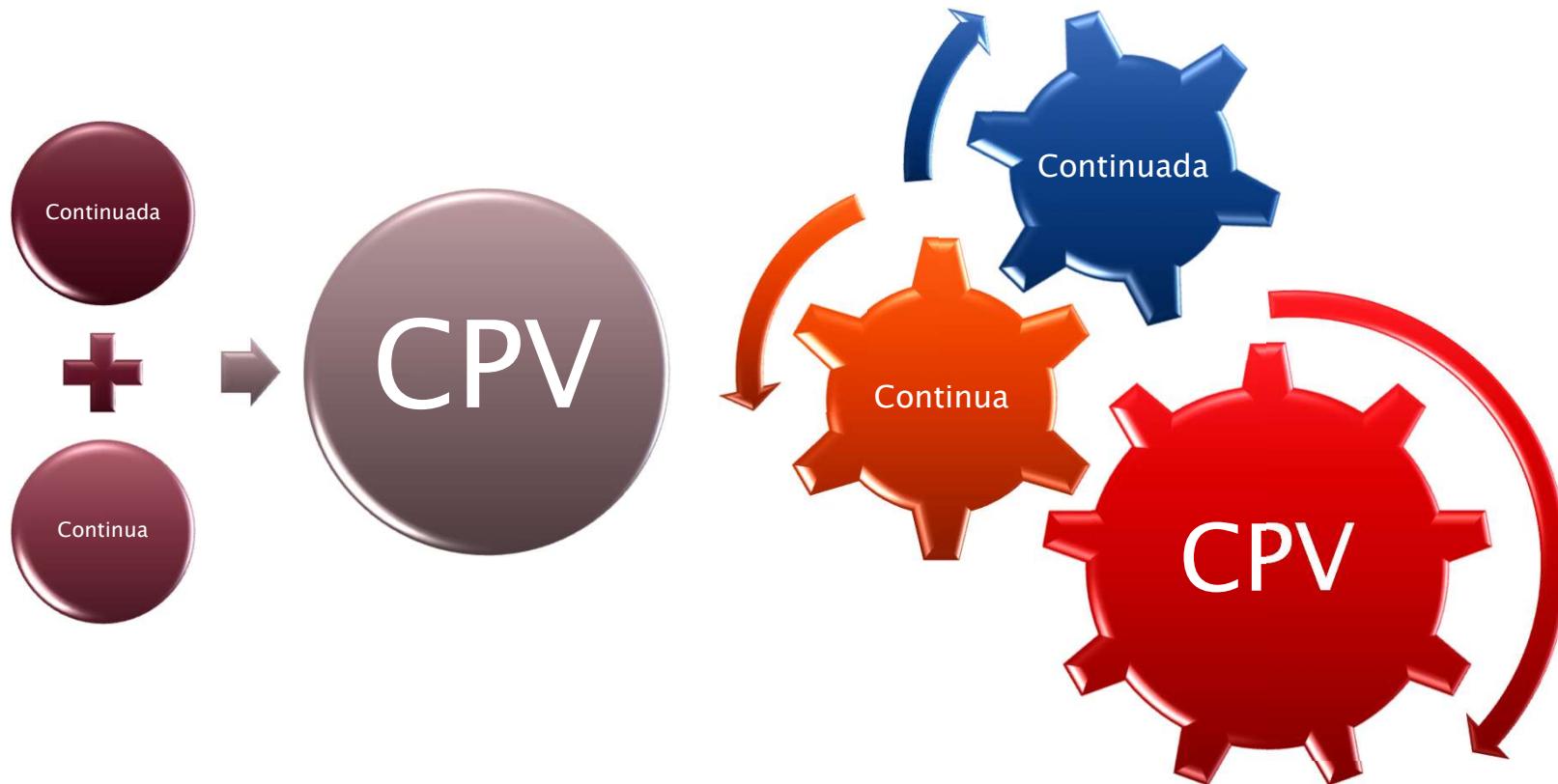


Importancia CPV



Detección de la Variabilidad del Proceso y del Producto
Actuación PREVIA PROACTIVO/ NO REACTIVO

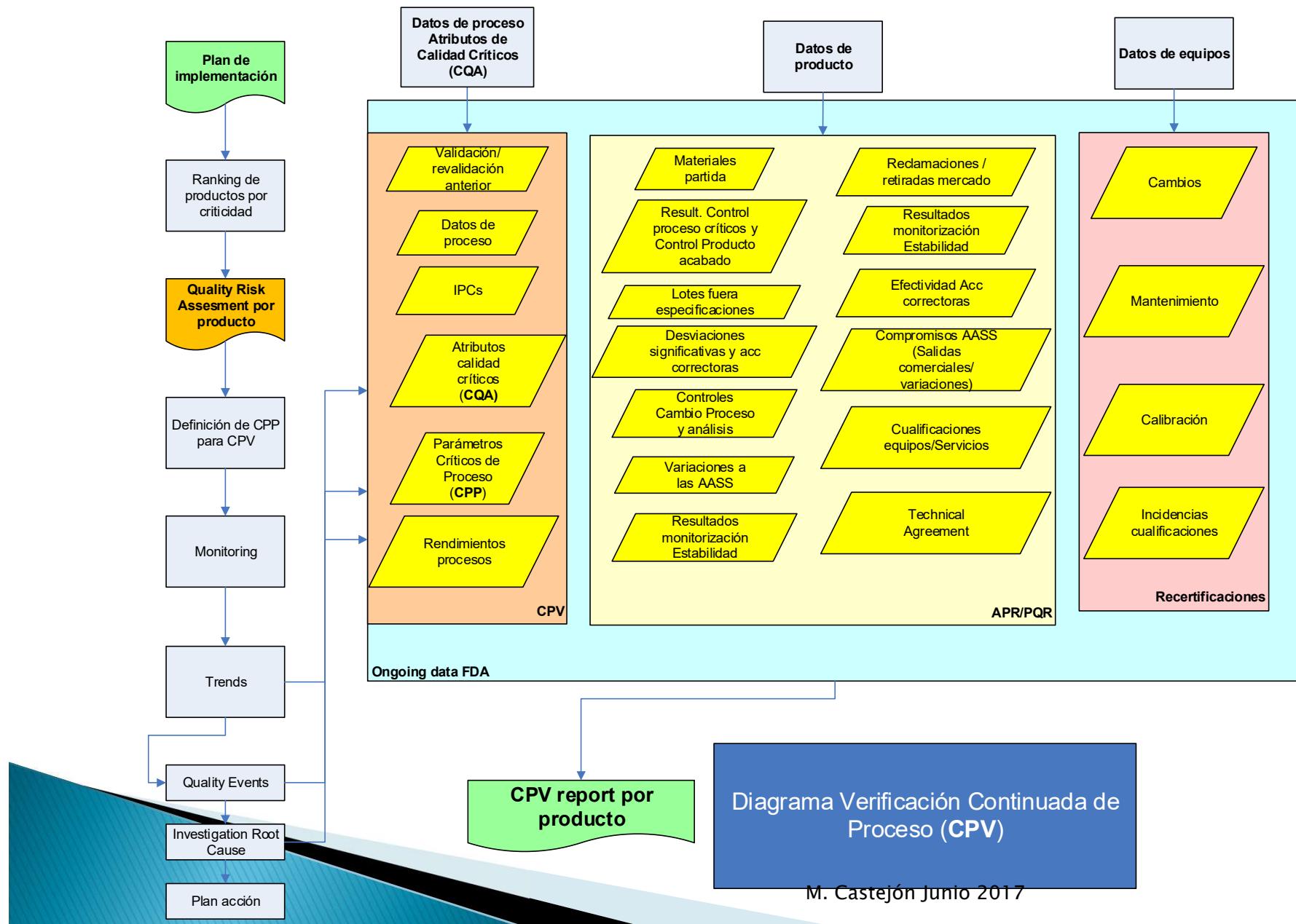
Cómo ha de ser CPV



Relación CPV / PQR



Relación CPV/PQR



Bibliografía

- ▶ A.Reinés, Jornades NCF:Validació de processos d'acord amb el nou annex 15 de les NCF cas pràctic
- ▶ AEMPS: Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario
- ▶ Anne Greene , Dawn Ryan, Nuala Calnan: Process Validation– Begin with the End in Mind—An Industry Survey
- ▶ Arne Zilian: Implementation of a CPV program and how challenges are addressed
- ▶ BPI Consulting, LLC www.spcforexcel.com: Control Chart Rules and Interpretation
- ▶ Christian Gausepohl: Product Quality Review and Annual Product Review
- ▶ Ciaran Brady: Design of a Process Qualification and Continued Process Verification Program within an Enhanced Development Framework
- ▶ Deborah Baly: Pharmaceutical Quality System Elements: Process Performance and Product Quality Monitoring System
- ▶ Drug Office Dept.of Health: Guidance for industry_PQR
- ▶ ECA Academy: The GMP Question and Answer-Guide
- ▶ Health Sciences Authority – Health Product Regulation Group Guide-MQA-024-004: Guidance notes on product quality review
- ▶ Heather Schwalje: Trust but Verify (Continuosly)

Bibliografía

- ▶ ISPE: Topic 2 – Stage 3 Process Validation: Applying Continued Process Verification Expectations to New and Existing Products
- ▶ J. Gampfer: Principal approach to CPV : Integration with Quality Systems & Operating Mechanisms Continued process
- ▶ John G. Grazal, John Y. Lee: Product Annual/Quality Review: US-EU Comparative Analysis and Interpretations – Pharmaceutical Technology Volume 32, Issue 3.
- ▶ John McShane: Establishing and Maintaining a State of Control
- ▶ Khushboo Mayurbhai Vora, Jignesh Shah, Dilip. G. Maheshwari: Annual product quality review: regulatory aspect
- ▶ Leon Rebollo, IL3: CPV y protocolos de monitorización de procesos. Adaptación al nuevo Anexo 15 de las GMPs. De la estadística al control de procesos. Como integrar los requisitos del anexo 15 dentro de una herramienta informática robusta
- ▶ Liz Coulson, Jean-Louis Robert, Lina Ertle: Continuous Quality Verification An Approach to Process Validation
- ▶ Lundsberg, Jensen & Hueg, ISPE Nordic May 2016, Implementing CPV in Smaller organisations
- ▶ McGee Pharma International: EU and US GMP/GDP similarities and differences.

Bibliografía

- ▶ Michael Rommerskirchen: Verification – a challenge for the pharmaceutical industry?
- ▶ Paula Katz and Cliff Campbell: FDA 2011 Process Validation Guidance: Process Validation Revisited
- ▶ PQRI Work Group: Process robustness– A PQRI white paper
- ▶ Steve Williams: Annual Product Review Developing an SOP
- ▶ Susanne Sayler: LOGFILE-28-Process Validation Trends
- ▶ U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Center for Veterinary Medicine (CVM) Office of Regulatory Affairs (ORA) September 2006 Pharmaceutical CGMPs: Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations
- ▶

Glosario de términos/acrónimos

- ▶ APR: Annual Product Review
- ▶ CAPA: Corrective and Preventive Action
- ▶ CPK: Índice de Capacidad de Proceso
- ▶ CPP: Critical Process Parameters
- ▶ CPV: Continued/Continous Process Verification
- ▶ CQA: Critical Quality Attributes
- ▶ ERP: Enterprise Resource Planning
- ▶ HVAC: Heating, ventilation and air conditioning
- ▶ NCF=GMP
- ▶ OPV: Ongoing Process Validation/Verification= Verificación en curso del proceso durante el ciclo de vida
- ▶ PQR: Producto Quality Review
- ▶ QRA: Quality Risk Assesment
- ▶ VMP: Validation Master Plan

¿Alguna pregunta más?

Moltes gràcies!!