

## **RESUMEN CHARLA MARTÍ PUJOL 17 SEPTIEMBRE 2015 Y POSTERIOR DEBATE**

### **"Importancia de la validación para evitar/mejorar los problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos".**

#### **La primera parte de la charla trata de la validación en general:**

- Importancia de la validación,
- ¿Por qué hay que validar? insistiendo en la idea de que la validación ayuda a evitar muchos problemas tecnológicos y a resolver muchas incidencias del día a día de las plantas de fabricación
- Ámbito de las validaciones
- Etapas de la validación clásica (GMPs siglo XX) y críticas a la misma
- Conceptos clave de la validación moderna (GMPs siglo XXI): Guías ICH Q8 (desarrollo según Qbd, espacio de diseño), Q9 (Análisis de riesgos), Q10 (sistema de calidad), Q11 (sistema de calidad para APIS), Q12 (gestión de cambios a lo largo del ciclo de vida), enfoque por procesos, gestión del conocimiento, toma de decisiones en base a criterios científicos.
- Las tres fases de la validación moderna: diseño, cualificación y verificación continua del proceso
- Puntos a destacar del nuevo anexo 15 sobre cualificación y validación (Octubre 2015)
- Situación actual respecto a las validaciones. ¿Por qué la validación moderna tiene tantas dificultades para su implantación?

#### **La segunda parte de la charla trata de las validaciones de limpieza:**

- **-Objetivos de la limpieza**
- **-Nuevas guías: Validación moderna de la limpieza y medidas para reducir la contaminación cruzada: nuevos capítulos 3 (locales), 5 (Producción) y anexo 15 (cualificación y validación) de las GMPs europeas. Nueva guía EMA sobre definición de límites de exposición para análisis de riesgo en instalaciones multiproducto basada en criterios toxicológicos.**
- **-Objetivos de la validación de la limpieza en una instalación multiproducto**
- **-Protocolo de validación de limpieza: Análisis de riesgos inicial** a partir de la fórmula
- $RPN = S \times P \times D$  = Severidad o peligrosidad de los residuos de limpieza x Nivel de residuos presentes x Detectabilidad de los residuos. Esta fórmula se aplicará a los factores de riesgo a considerar en cada producto (del equipo a limpiar, del producto, del proceso de fabricación y limpieza, de locales e instalaciones, de personal, de controles).
- **-Clasificación de los riesgos: altos, intermedios, bajos. Medidas de actuación para mitigar o controlar los riesgos altos** ya que no se puede fabricar un producto de alto riesgo en una instalación multiproducto. Por lo general no se puede actuar sobre la severidad y se puede actuar sobre el nivel de residuos presentes mejorando el método de limpieza y sobre la detectabilidad (PAT ON LINE de conductividad, TOC, pH, NIR...). En casos extremos habrá que pensar en instalaciones dedicadas y/o fabricación por campañas.
- **-Definición del protocolo de validación.** El protocolo explica paso a paso como se debe diseñar y posteriormente efectuar la validación de la limpieza y puede estar dentro del Plan Maestro de Validación. Entre los puntos clave del protocolo destacan:
  - **Estudio del peor caso entre los productos que se fabrican en el equipo** teniendo en cuenta la solubilidad, la dificultad de limpiar, actividad, toxicidad, tamaño de lote y dosis terapéutica. Elección del prototipo para la validación de la limpieza.

- **Criterios de aceptación** o límite máximo de residuos: criterio organoléptico, criterio de presencia de cantidades clasificables como trazas, criterio de fracción de dosis terapéutica, criterio toxicológico.
- **Métodos de muestreo a utilizar para controles F-Q y microbiológicos.** Muestreo de superficies o de aguas de aclarado.
- **Métodos analíticos a utilizar para controles F-Q y microbiológicos.** Validación de métodos analíticos. Importancia especial de los estudios de recuperación.
- **Estudios especiales para determinar el holding time** (tiempo de espera máximo entre la finalización de un lote y la limpieza del equipo) y el **período de validez de la limpieza** (tiempo máximo entre limpieza y uso del equipo)
- **Formación y cualificación del personal**

(En la validación moderna todos los puntos de la definición del protocolo de validación forman parte de la cualificación de diseño y de la construcción del espacio de diseño a partir de los CMA (critical material attributes), CPPs (critical process parameters) y CQAs (critical Quality attributes). Las variables significativas en el proceso de limpieza se expresan por ecuaciones matemáticas. El conjunto de todas ellas es el espacio de diseño. Utilizar las herramientas de diseño de experimentos DOE

➤ **Fórmulas a utilizar según criterios toxicológicos.**

**NOAEL = DL 50 / SF (Valores habituales de SF: 1000, 2000)**

**PDE = NOAEL x Peso / F1 x F2 x F3 x F4 x F5**

(En el caso de impurezas genotóxicas se utiliza el concepto de TTC, threshold of the toxicological concern en lugar de PDE.  $TTC = 1,5 \mu\text{g}/\text{día}$ ).

**MACO (ARL, LAR)  $\mu\text{g} = \text{PDE } \mu\text{g}/\text{día} \times T \text{ min (g, ml) / D (g/día)}$**

**MACO  $\mu\text{g} = \text{Maximum Carryover (MC) } \mu\text{g/g, ppm} \times T \text{ min (g, ml)}$**

**LAR /cm<sup>2</sup> (Límite por unidad de superficie) = MACO  $\mu\text{g} / \text{Area cm}^2$**

**Cpk = (LAR/cm<sup>2</sup> - Resultados RAR /cm<sup>2</sup>) / 3s**

(Para determinar los valores MACO  $\mu\text{g}$  y el límite de aceptación LAR /cm<sup>2</sup>, se prepara una matriz con los datos de todos los productos que se fabrican en el equipo. En las fórmulas se utilizan:

-El valor mínimo de Permitted daily intake PDE

-El valor mínimo del tamaño del lote T min

-El valor máximo de Dosis terapéutica D

-El valor máximo del Area

Los valores MACO  $\mu\text{g}$  (cantidad máxima de contaminante que puede pasar al lote siguiente) y el límite de aceptación de residuos LAR /cm<sup>2</sup>, corresponden al peor caso de la matriz de datos que resume el conjunto de productos que se fabrican en el equipo o cadena de equipos).

- **Ejecución del Protocolo (Fase de cualificación).** En la validación clásica  $n=3$ . Si los resultados de residuos RAR están por debajo de los límites de aceptación LAR ya se considera suficiente. En la validación moderna  $n=$  número de ciclos necesario para demostrar la fiabilidad del espacio de diseño construido. Se debe establecer una especificación de Cpk capacidad de proceso analítico, en principio más rigurosa que las habituales para los controles de proceso rutinarios. (Por ejemplo superior a 1,5 o igual o superior a 2). COMENTARLO.
- **Recogida de resultados. Informe de validación**
- **Verificación continua del proceso (Tercera fase de la validación moderna)**
- **Cambios en el proceso. Revalidaciones periódicas. Incorporación de un nuevo producto a la lista de los que se pueden fabricar en el equipo. Casos que pueden presentarse.**

- **Posibles soluciones con resultados insatisfactorios (productos de riesgo medio o alto):**
  - **Mejora del método de limpieza** para disminuir el valor medio de residuos RAR
  - **Mejora del método analítico** si el problema es un límite de cuantificación por encima del de aceptación LAR. Uso de métodos ON LINE (PAT ON LINE) que permiten resultados analíticos en la propia línea sin tiempo de espera.
  - **Incremento del valor LAR por disminución de la superficie** en contacto con el producto (por ejemplo con partes de equipo dedicados) o por **aumento del tamaño de lote mínimo** del producto siguiente.

## ➤ **Debate: Preguntas que surgieron durante la consulta**

### ➤ **1.-TRANSPARENCIA Nº 15. FASE DE CUALIFICACIÓN DE OPERACIONES.**

La línea final dice: "En esta fase se efectúan las actividades de cualificación de locales y equipos". Esto es falso y debería decir "En esta fase de la cualificación del proceso deberían haberse efectuado ya todas las actividades de cualificación de locales, equipos e instalaciones."

### ➤ **2.-Fórmula del Cpk de varias transparencias.**

La fórmula del Cpk

$$\text{Cpk} = (\text{Límite máximo de residuos aceptable} - \text{Media}) / 3s$$

- corresponde a una distribución gaussiana cuando sólo hay un límite superior. Como dijo un tertuliano la distribución de residuos tras una limpieza no sigue una distribución normal y más bien es de tipo exponencial con lo cual lo apropiado es calcular la Cpk por métodos no paramétricos.

### ➤ **3.-Holding time.** (-)

El nuevo anexo 15 sobre cualificación y validación dice que hay que validar el **dirty holding time** (máximo tiempo de espera entre fabricación y limpieza del equipo) y el **clean holding time** (máximo tiempo de espera entre la limpieza del equipo y su uso posterior tras un tiempo de reposo). Si siempre se limpia inmediatamente después de fabricar el dirty holding time es cero y no sería necesario validarlo si bien se aconseja determinar un máximo tiempo de espera del equipo sucio para prevenir incidencias y situaciones excepcionales.

- **4.-Data Integrity.** Es un tema que está de moda por parte de la FDA y las Agencias y no nos pusimos demasiado de acuerdo en su definición: ¿se trata sólo de demostrar la trazabilidad al máximo de todos los datos (que son completos, consistentes y exactos, sin errores) o que no han sido modificados de forma impropia o fraudulenta? ¿O que personas no autorizadas pueden modificar datos o programas informáticos? Realmente se trata de TODO esto ya que en el Programa de los cursos que se hacen por Europa se trata de todos estos ítems y más cosas, por ejemplo la problemática de los registros híbridos (parte manuales, parte informáticos). Os recomiendo el curso de IL3 sobre este tema en 2016.

- **5.-Validez de la limpieza microbiológica.** La demostración del período de validez de la limpieza de un equipo o clean holding time se debe basar fundamentalmente en datos microbiológicos. Se constata que existe un déficit evidente en este aspecto por parte de algunos laboratorios. Si este plazo es de 15 días hay que demostrar estadísticamente con

un número de repeticiones adecuado que, tras 15 días de la limpieza y estando el equipo inactivo, los resultados microbiológicos de superficies/aguas de lavado son correctos.

- **6.-Espacio de diseño.** Si se hace un desarrollo para conseguir un registro "rápido" es evidente que no se utilizará espacio de diseño y los problemas saldrán después en la fabricación industrial. Si se hace un desarrollo pausado según espacio de diseño y Qbd la fase de diseño del ciclo de vida es más larga y supone más trabajo experimental pero una vez establecido el espacio de diseño se evitarán problemas industriales y será fácil de justificar un cambio de parámetros de calidad o de proceso. (Si estos parámetros entran dentro del espacio de diseño **no** hay que presentar una variación de Registros, por lo menos teóricamente). Sigue siendo un tema controvertido tanto por parte de las agencias de evaluación como de la propia industria. Había tertulianos convencidos, otros semiconvencidos y otros nada convencidos. Yo pienso que este tema es un poco tabú por desconocimiento de las herramientas de diseño de experimentos y de su tratamiento estadístico. Al fin y al cabo las herramientas para Farmacocinética y Biofarmacia también son complicadas y hoy día todos las aceptamos. O sea, pienso que hay que ponerse las pilas y subirnos todos el tren: administración, técnicos de industria y gerencia de Laboratorios.

- **7.-Area de los equipos.** (Cuando un producto pasa por equipos sucesivos puede ocurrir que el Area sea tan grande que el limite de aceptación final de residuos (LAR/cm<sup>2</sup>) sea tan bajo que no se alcance con la limpieza o que no se llegue a detectar por el método analítico validado.  
En la fórmula que comentamos del peor caso de una matriz de datos de una instalación multiproducto:

- $$\text{LAR } (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = \text{PDE } (\mu\text{g}/\text{dia}) \times \text{T min } (\text{g}) / \text{D } (\text{g}/\text{dia}) \times \text{Area } (\text{cm}^2)$$

- el valor **LAR (μg/cm<sup>2</sup>)** se obtiene a partir de los valores mínimos de **PDE y Tmin**; y a partir de los valores máximos (porque están en el denominador) de **D y Area**.

No se pueden considerar a los equipos de una forma individual ya que el producto pasa sucesivamente por todos ellos.

- ¿Posibles soluciones?
- -Mejora del método de limpieza si el problema está en que los resultados analíticos superan el LAR (μg/cm<sup>2</sup>).
- -Cambio del método analítico a otro más sensible si el problema está en que los resultados analíticos están por debajo del límite de cuantificación.
- -Aumento del tamaño de lote mínimo Tmin (esta medida tiene un alcance limitado)
- -Disminución del área por uso de equipos o partes de equipos dedicados ya que a efectos de contaminación cruzada sobre el producto siguiente el Area de estos equipos es cero.
- **8.-Fórmulas de los ejemplos de análisis de riesgos (Transparencias 71, 72).** En estos ejemplos se utiliza siempre 29 μg/cm<sup>2</sup> como valor medio de residuos obtenidos o valor RAR. Sirve como ejemplo pero el caso es poco real ya que es evidente que este valor medio no puede ser el mismo después de incorporar un nuevo producto. (Sería mucha casualidad que tras una nueva serie de análisis el resultado medio de los residuos continúe siendo el mismo).