

Aspectos regulatorios espectroscopia NIR

**Jornada NIR: Soluciones Innovadoras
para Control de Calidad y Proceso**

Dr. Antoni Ruiz Puigdomènech
Barcelona, 29 de septiembre de 2009

- Legislación, normativas y guías
- Documentación de referencia
- Entorno EMEA
 - Guideline on the Use of Near Infrared Spectroscopy by Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for New Submissions and Variations
 - EMEA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 1
 - Release consultation (CHMP: 22 Jan 2009; CVMP: 12 Feb 2009)
 - Deadline consultation (31 august 2009)

Entorno regulador

- Impulso regulador propiciado por la publicación de las guías ICH
 - ICH Q8 (R2) “Pharmaceutical Development”
 - ICH Q9 “Quality Risk Management”
 - ICH Q10 “Pharmaceutical Quality Systems”
 - *ICH Q11 “Development and Manufacture of Drug Substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)”*

Entorno regulador

- Conceptos “novedosos”:
 - Quality by Design
 - Design Space
 - Estrategia de control
 - PAT (Process Analytical Technologies)
 - CQA, CPP, RTR, etc.
 - Tecnología NIR frecuentemente citada a modo de ejemplo

Entorno regulador

- Características y aplicaciones métodos NIR *“differ from usual conventional analytical techniques such as HPLC and GC”*
 - Desarrollo, implementación, validación, ...
 - Aplicación de métodos quimiométricos
 - Determinación de varios parámetros (físicos/químicos) en una misma medida
 - ...

Documentación referencia

- Autoridades sanitarias
 - EMEA
 - FDA
- Farmacopeas
 - PhEu
 - USP
- Organizaciones “técnicas”
 - ASTM
 - PASG (NIR subgroup)

Autoridades sanitarias

- EMEA

- Note for guidance on the use of near infrared spectroscopy by pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations (Aug 2003)
- Concept paper on revision of the note for guidance on the use of near infrared spectroscopy by pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations (Sep 2006)
- <DRAFT> Guideline on the use of near infrared spectroscopy by pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations (Feb 2009 consultation)

Farmacopeas

- Farmacopea Europea
 - 2.2.40 NEAR-INFRARED SPECTROPHOTOMETRY (01/2008:20240)
- Farmacopea USA
 - <1119> NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY

Referencia a la monografía no se considera suficiente para una autorización de comercialización

Organizaciones técnicas

- PASG (Pharmaceutical Analytical Science Group – UK)
 - Guidelines for the development and validation of near infrared (NIR) spectroscopic methods (May 2001)
- ASTM International (American Society for Testing and Materials)
 - Committee E55 on Manufacture of Pharmaceutical Products
 - ASTM E168-06: Standard Practices for General Techniques of Infrared Quantitative Analysis
 - ASTM E1655-97: Standard Practices for infrared multivariate quantitative analysis

Documento EMEA

- Guideline on the Use of Near Infrared Spectroscopy by Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for New Submissions and Variations
 - EMEA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 1
 - Release consultation (CHMP: 22 Jan 2009; CVMP: 12 Feb 2009)
 - Deadline consultation (31 august 2009)

Diferencias

CPMP/QWP/3309/01
EMA/CVMP/961/01

- Agosto 2003
- 14 páginas
- Calibración, validación y mantenimiento
- *"appears to be useful"*
- *"other combinations of chemometrics techniques are only acceptable if justified"*
- *"may be used"*

EMA/CHMP/CVMP/QWP/17760/20
09 Rev 1

- Borrador
- 30 páginas
- Desarrollo, calibración, validación y mantenimiento
- Conceptos Q8, Q9 y Q10
 - Ciclo de vida método NIR
- *"may be used"*

Guía vigente

Topic	To be included in registration file	Changes subject for a variation application	Information to be submitted for a variation
DESCRIPTION OF THE METHOD			
Instrument	Yes		
- Spectrophotometer		No*	
- Light source		No*	
- Monochromator, if applicable		No*	
- Detector		No*	
- Measurement technique, i.e. reflectance, transmission, etc.		Yes	Full description and validation of the changed method
- Other relevant settings		No*	
Software (type and validation)	Yes	No*	

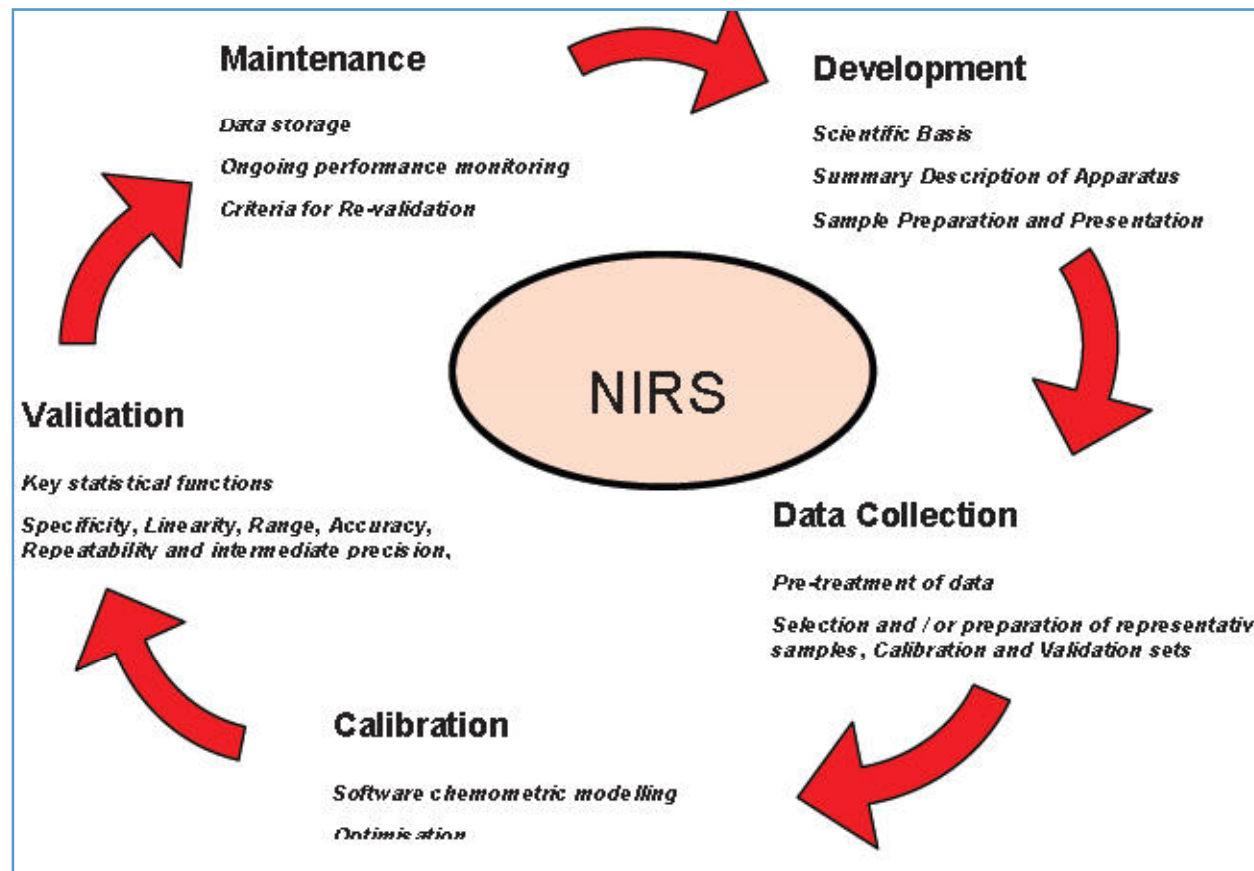
Table 4.1, continued

Topic	To be included in registration file	Changes subject for a variation application	Information to be submitted for a variation
VALIDATION			
Qualitative method	Yes		
<ul style="list-style-type: none"> • Specificity - Composition of the validation sets (both independent batches and potential challenges) - Rationale for the composition of the validation set (challenges) - Results of the validation • Robustness 		No	
		Yes	Description and justification of changed rationale.
		n/a	
		n/a.	
Quantitative method	Yes	n/a.	
<ul style="list-style-type: none"> • Specificity • Linearity • Accuracy • Precision 			

Borrador guía

- Aspectos remarcables
 - Clarifica y discrimina información a incluir en autorización de comercialización o información sujeta a inspección GMP
 - Define un “ciclo de vida” para los métodos NIR
 - Establece una clasificación de métodos NIR
 - Establece recomendaciones generales para el desarrollo de los métodos NIR
 - Establece criterios de mínimos para la validación de los métodos NIR
 - Establece condiciones de control de cambios
 - Aborda transferencia de métodos entre instrumentos NIR

- Ciclo de vida



Introducción

- Software permiten desarrollar fácilmente modelos con un mínimo conocimiento quimiométrico (*alto riesgo de modelos "virtuales"*)
 - Formación y capacidad de los desarrolladores de métodos NIR es crítica y debe reflejarse en la documentación de registro aportada
 - Inspecciones GMP con especial atención a CV, formación y experiencia del personal relacionado con la espectroscopia NIR (*por extensión a cualquier aplicación quimiométrica*)

Introducción

- Modelos NIR están en evolución constante (instrumento, materias primas, equipos, instalaciones, aplicación, etc.)
 - Recomendado como buena práctica su sistematización
 - Desarrollar conjuntamente protocolos de cambios
 - Cambios en el método NIR no necesariamente sujetos a variación
 - Aspectos relacionados con los cambios objeto de particular atención en inspecciones GMP

- Aplicaciones métodos NIR
 - Método primario
 - NIR empleado para la liberación (principio activo o medicamento)
 - Real-Time-Release (guías existentes)
 - Método alternativo
 - NIR como alternativa a método convencional (referencia)
 - Control en proceso
 - NIR forma parte de una estrategia de control (ICH Q8)
 - Conocimiento de proceso (data mining)
 - Definición espacio de diseño, estrategia PAT

Requerimientos generales

- Desarrollo
- Adquisición de datos
- Calibración
- Validación
- Control de cambios y mantenimiento
- Resumen requerimientos información aportada

- Énfasis en los aspectos quimiométricos
 - Selección software, metodología, algoritmos, tratamiento señales, etc.
- Descripción detallada instrumento, su cualificación e idoneidad
- Descripción detallada preparación y presentación de la muestra
- Estudio de viabilidad

Adquisición de datos

- Representatividad de las muestras seleccionadas
- Identificación aspectos críticos que afectan al registro del espectro NIR
- Gestión de “outliers”
- Pre-tratamiento espectral
- Características de las bibliotecas
- Método de referencia
 - Si no forma parte de la autorización de comercialización , se adjuntará la documentación de validación del mismo

Control de cambios y mantenimiento

- Identificación cambios planificados y no planificados
 - Directrices Anexo 15 “Qualification and validation” y Anexo 20 “Quality Risk Management” de las EU-GMP
- Revalidación
- OOS en análisis de rutina
- Extrapolación alcance método NIR
 - Deficiencia GMP grave
 - Modificación de alcance es objeto de variación

Información aportada

- Ámbito del método NIR
- Informe de la viabilidad del método
- Detalles y justificación de los conjuntos de calibración y validación
- Descripción del método de referencia
- Construcción de la biblioteca de referencia
- Informe de calibración
- Informe de validación
- Protocolo/s de control de cambios

Métodos cualitativos

- Desarrollo
 - Identificación (químico)
 - Cualificación (físico-químico)
 - Conformidad (similitud a estándar - PAT)
- Adquisición de datos
 - Representativos práctica rutinaria
 - Número de muestras
 - Mínimo tres o más espectros de al menos 6 lotes
 - Training set, training test set y validation set

Métodos cualitativos

- Calibración
 - Métodos citados: PCA, DA (lineal o cuadrático), SIMCA, Análisis de clusters, kNN-Analysis, Supported Vector Machines (*GA, ANN, etc.*) y sus variantes en función distancias (euclídea, Mahalanobis, etc.)
 - Aplicar el método más sencillo para el fin propuesto
 - Navaja de Occam (*KISS Keep it Small and Simple*)

Métodos cualitativos

- Validación
 - Documentación de la especificidad y robustez
 - Especificidad
 - Análogos, probabilidad de presencia, etc. (EU-GMP Anexo 20)
 - Robustez
 - Corto término (condiciones ambientales, operador, etc.)
 - Largo término (lámpara, proveedores, etc.)

Métodos cuantitativos

- Desarrollo
 - Estudio de viabilidad
 - Concepto NAS (Net Analyte Signal)
 - $NAS > 10$ veces el ruido de la matriz de la muestra
 - No definido en guía y de complejidad de cálculo según método calibración

Métodos cuantitativos

- Adquisición de datos
 - Preparación muestras para linealidad equivalente a muestras de producción
 - Número de muestras en el calibrado función de la complejidad del modelo
 - PLS mínimo 6 muestras por factor hasta 10:1
 - Evitar “punto gordo”
 - Método de referencia determina prestaciones método NIR

Métodos cuantitativos

- Calibración
 - Descripción modelos PCR y/o PLS
 - Incluir racional selección modelo quimiométrico y del número de componentes o factores
 - Justificar ausencia de under-fitting y de over-fitting
 - Estadístico característico del modelo SEC (Standard Error of Calibration)

Métodos cuantitativos

- Calibración
 - Información a aportar
 - Descripción detallada del software y parámetros estadísticos empleados
 - Factores componentes
 - Varianza explicada
 - Relación loadings – Net Analyte Signal
 - Justificación número de componentes
 - Optimización
 - Inclusión muestras calibrado/validación
 - Representación SEP en función componentes
 - Modelo
 - Creación del modelo
 - Confrontación método de referencia – método NIR
 - SEP conjunto de validación

Métodos cuantitativos

- Validación
 - Documentar linealidad, rango, especificidad (selectividad), exactitud, precisión
 - SEP estadístico clave
 - Relación rango/SEP
 - $SEP \leq 1,4 SEL_{ref}$
 - Robustez
 - LOD y LOQ no requeridos, únicamente si el analito es una impureza

Aspectos GMP

- Validación softwares
- Formación, experiencia y CV relativos a NIR
- Protocolos de cualificación y requalificación periódica
- Protocolo de control de cambios e informes relacionados

Control de cambios y requerimientos aprobación reguladora

- Documentación y registro de cambios según protocolo control cambios presentado
 - Cambios sujetos, en principio, sólo a inspección GMP
 - Mantenimiento bibliotecas, reemplazo instrumentación y/o fungibles, actualización softwares
 - Extensiones aplicación precisan variación autorización de comercialización

Transferencia métodos

- Aproximación ideal
 - Incorporar todos los posibles equipos en protocolo de validación
- Transferencia de métodos objeto de variación de autorización con asesoramiento
- Transferencia métodos NIR no está bien establecida
 - Recomendación repetir calibración y validación en nuevo instrumento

Métodos NIR para autorizaciones vigentes

- Todas las nuevas aplicaciones NIR deben cumplir los preceptos de la guía
 - Aplicaciones no críticas pueden solicitarse aportando menos información si se demuestra experiencia en métodos NIR en la ubicación
 - Aplicaciones cualitativas para colorantes o material plástico acondicionamiento primario
 - Método validado según guía
 - Tecnología NIR establecida en la ubicación (aportar referencias) y sujeta a inspecciones GMP

- Glosario bastante detallado donde se describen conceptos quimiométricos y fórmulas para el cálculo de parámetros estadísticos definidos como clave
 - SEP
 - RPD – Ratio Performance Deviation
 - SEL
 - etc.

Gracias por su atención

Tu **calidad** es nuestro compromiso
Soluciones **innovadoras** para la industria farmacéutica



Vía Augusta 59, Edificio Mercuri | E-08006 Barcelona
Tel. +34 932 377 555 | Fax +34 932 174 919

innovación – experiencia – conocimiento – capacidad organizativa