

Este artículo describe la evolución en los conceptos de validación que emanan de las guías vigentes, tanto en el ámbito americano como en el europeo, y como la nueva "Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices" ^[1] del 2008 **ha introducido los conceptos de "Quality by Design" (QbD) de las ICH Q8, Q9 y Q10 en lo que probablemente será diseñar y validar los procesos de fabricación de medicamentos** a partir del momento de su aprobación.

■ Alicia Tébar, Development Team Consulting, s.l.

Nuevas perspectivas en la validación de procesos: ¿Cómo conciliar calidad con productividad?

La iniciativa "Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach" ^[2], que lanzó la FDA en el año 2002 se ha consolidado durante estos años. El esfuerzo en modernizar y armonizar los sistemas de gestión de calidad farmacéuticos, que ha liderado la International Conference on Harmonization ICH, se ha concretado en las tres Guías ICH Q8 ^[3], Q9 ^[4] y Q10 ^[5].

Estas guías son actualmente la referencia para situar el desarrollo y la fabricación de medicamentos en el nivel técnico y científico que merece, un sector en el que la innovación ha de ser continua y clave para su supervivencia.

El objetivo de estas guías se resume en la transformación de los sistemas de garantía de calidad basados en la inspección, a sistemas basados en garantizar la calidad del producto en base a un diseño de proceso robusto.

La calidad basada en la inspección o análisis de las unidades producidas es cara e ineficiente. El sector farmacéutico tiene una regulación muy estricta al respecto que no se puede obviar, pero estas guías promueven una aproximación más flexible que permita modernizar los sistemas productivos y de gestión de la calidad sin poner en riesgo la calidad de los medicamentos fabricados.

Todo ello permite:

- Fomentar la incorporación de avances tecnológicos en las empresas. Evitar que el cumplimiento normativo suponga un

documento	año	ámbito	critero
Guideline on general principles of process validation	1987	FDA	"it may be insufficient to assess the process solely on the basis of lot by lot conformance to specifications if test results are merely expressed in terms of pass/fail. Specific results, on the other hand, can be statistically analyzed"
Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice	2001	EMEA	"Generalmente se considera como validación aceptable para proceso tres lotes/repeticiones consecutivas que cumplan los parámetros definitivos acordados."
Note for Guidance on Process Validation EMEA/CVMP/598/99	2001	EMEA	"formal process validation studies to be conducted on production scale batches (usually 3 consecutive batches)"
Process Validation Requirements (CPG7132c.08)	2004	FDA	"The manufacture of the initial conformance batches should be successfully completed prior to commercial distribution"
Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices	2008 (draft)	FDA	"The number of samples should be adequate to provide sufficient statistical confidence of quality both within a batch and between batches."

Tabla 1. Cronología Guías validación de procesos.

freno para la innovación y la mejora.

- Facilitar la aplicación de las herramientas de los modernos Sistemas de Gestión de Calidad a todo el ciclo de vida del medicamento. En especial la gestión de riesgos que permite focalizar los esfuerzos en los aspectos críticos.

Ante este cambio de paradigma, uno de los pilares básicos de la garantía de calidad

como es la validación de los procesos, tenía que ser revisado y actualizado para hacerlo congruente con las nuevas oportunidades. Esto es lo que pretende la nueva Guía de la FDA.

Evolución de las guías de validación de procesos

En la Tabla 1 se puede ver la cronología de

Validación clásica	Verificación continua del proceso
Basada en la fabricación de tres lotes a escala comercial en las condiciones fijadas en la guía de fabricación.	La validación empieza en desarrollo donde hay mayor oportunidad de hacer un diseño experimental para estudiar el proceso a fondo (design space). El conocimiento del proceso progresa y continua durante la fabricación comercial de lotes (continuous improvement)
La prueba de validación es que los tres lotes cumplen especificaciones. No se conocen, ni se controlan las fuentes de variabilidad. Se asume que se trabaja siempre 'igual' que durante los tres lotes de validación.	La verificación del proceso se realiza de manera continuada. Se conocen, monitorizan y controlan las fuentes de variabilidad, e incluso se auto-regula el proceso (PAT).
En caso de desviación de un proceso "validado" es difícil identificar la causa raíz porque desconocemos los mecanismos	Las desviaciones en un proceso están previstas mediante un análisis de riesgos, la causa raíz es conocida y se pueden tomar las acciones correctivas de manera ágil

Tabla 2. Visión "clásica" vs. ciclo de vida.

las guías de validación de procesos promovidas por las agencias americana FDA y europea EMEA.

En cada una de ellas se destaca una frase que resume la orientación de la guía.

En términos generales podemos aventurar que las guías del ámbito FDA han sido siempre más orientadas a proceso que las europeas. La frase que se destaca de la guía original de 1987 "Guideline on general principles of process validation" [6] viene a decir que: la "calidad" del proceso no se puede evaluar solamente a partir del cumplimiento de especificaciones "pasa- no pasa" de unos pocos lotes fabricados.

Este es el concepto se está cuestionando. La práctica habitual de validar un proceso en base al cumplimiento de especificaciones de tres lotes industriales fabricados uno detrás del otro ya no se sostiene.

La realidad del día a día de la fabricación a escala comercial demuestra que tras la validación, suelen haber muchos factores de variabilidad desconocidos que hacen que, a pesar de los procedimientos y las guías de fabricación que en teoría nos llevan a fabricar siempre igual, la calidad de los productos no es siempre la deseada.

El tema controvertido de los tres lotes aparece de manera más explícita en las guías europeas. Se puede ver en la Tabla 1 las frases asociadas a la "Note for Guidance on Process Validation EMEA/CVMP/598/99"[7] así como al mismo Anexo 15 de las EU GMP's. Esto es lo que probablemente ha conducido a esta práctica tan extendida de utilizar tres lotes para la validación.

Siguiendo el orden cronológico, del año 2004 data un documento también de la FDA "Process Validation Requirements

(CPG7132c.08" [8] que es un claro precedente del documento del 2008.

En el 2004 en EU ya estaba bastante desarrollado el nuevo concepto de calidad ICH, por lo que esta guía ya hace referencia de manera explícita a las PAT "Process Analytical Technologies" con frases como (traducción):

"El uso de principios y tecnologías de control basados

en el conocimiento científico proveen un alto nivel de aseguramiento de la calidad a través de una monitorización continua y ajuste del proceso."

La nueva guía de la FDA: Validación de procesos QbD

El borrador de esta nueva guía de validación de procesos cuando sea aprobado va a cambiar sustancialmente las prácticas asociadas a las actividades de validación.

El cambio fundamental es que la validación de procesos deja de ser un evento puntual y pasa a ser un proceso más del sistema de gestión de calidad, que seguirá todo el ciclo de vida del producto, desde su desarrollo a su discontinuación.

En la Tabla 2 se destacan las diferencias más relevantes entre lo que podemos llamar "validación clásica" a lo que se va a llamar la "verificación continua del proceso".

Estas diferencias se pueden percibir fácilmente mirando la definición de validación de procesos que dan la antigua guía y la nueva:

- 1987: "Process validation is establishing documented evidence which produces a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality characteristics"
- 2008: "Process validation is the collection and evaluation of data, from the process design stage through production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality products
Esta referencia a la capacidad del proceso es la clave para comprender que el objetivo de la validación será demostrar que

el proceso es robusto. Lo cual requiere un diseño del protocolo de validación y una evaluación estadística que es, si más no, diferente, de las que hemos utilizado hasta ahora para demostrar simplemente "repetitividad".

La propuesta de validación de procesos de la nueva guía se presenta de manera esquemática en las Figuras 1 y 2.



Figs. 1 y 2. Guía FDA validación procesos 2008.

En la Figura 1 aparecen las actividades asociadas a cada una de las etapas:

- Etapa 1: Diseño
- Etapa 2: Cualificación
- Etapa 3: Verificación continuada.

La validación tal como la entendíamos hasta ahora se corresponde con la etapa 2 de cualificación, que continúa siendo necesaria antes de comercializar el producto.

La etapa de diseño se corresponde con el desarrollo y definición del proceso. Es precisamente en esta etapa en la es preferible realizar el diseño experimental necesario para conocer a fondo los parámetros críticos de proceso. Por razones económicas no suele ser factible realizarlo a escala industrial.

La diferencia con la situación actual es que estas actividades, que normalmente realizan departamentos de desarrollo, deberán ser integradas en los protocolos de validación porque formarán parte de la misma.

La etapa de verificación continuada se realiza durante toda la vida comercial del

REGULACIÓN

producto y no es más que implantar el control estadístico necesario para verificar que el proceso no pierde su estado de "control" para los atributos críticos de calidad del producto y que por tanto podemos asegurar su calidad de manera continuada.

Herramientas necesarias para la nueva validación

En la figura 3 se mencionan algunas de las herramientas y metodologías que serán cada vez más necesarias para la nueva dinámica de la validación del proceso. Son fundamentalmente:

- Diseño de experimentos DoE.
- Metodologías estadísticas.

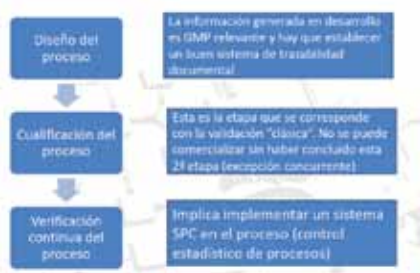


Fig. 3. Herramientas necesarias para la nueva validación.

El DoE se aplica principalmente en la fase de diseño del proceso. Los procesos de fabricación de medicamentos, en especial las formas sólidas, son complejos. En cada operación unitaria existen un número elevado de factores que pueden influir en un determinado atributo de calidad del producto. Estos factores provienen tanto de las características de las materias primas utilizadas, como de los parámetros propios del proceso.

Determinar cuáles de esos factores son críticos, y tener una estimación de su grado de influencia puede ser una tarea compleja si utilizamos el "trial & error". El diseño de experimentos es una técnica que ayuda a optimizar, es decir, a obtener la máxima información con el menor número de experimentos posible.

La estadística es una disciplina mucho más extendida, aunque hay que evitar utilizar la estadística como el borracho la farola: para sostenerse más que para iluminarse (frase atribuida a Andrew Lang).

La estadística es imprescindible para interpretar correctamente los resultados del DoE y una vez se han establecido los parámetros críticos a monitorizar, se utiliza para

establecer el control estadístico SPC del proceso en la etapa de verificación continua.

Para procesos diseñados o rediseñados con QbD se hace necesario utilizar la estadística multivariable. Concretamente la quimiometría es la aplicación de métodos matemáticos y estadísticos sobre los datos, que permiten modelar el comportamiento de los procesos. Estos métodos son capaces de "ver" las interacciones que pueden existir entre los factores por lo que tienen una potencia de predicción superior que los convencionales.

Esta estrategia aplicada a producción coincide totalmente con las iniciativas tipo OPEX (Excelencia Operacional) como Six Sigma que están precisamente orientadas a disminuir y controlar la variación para conseguir procesos más capaces.

Vemos pues, que trabajando en la dirección que marca esta nueva guía de validación de procesos, también se consigue iniciar una manera de trabajar alineada con las últimas tendencias que tratan de conciliar la calidad con la productividad.

Comentarios y preguntas de los fabricantes

El borrador de la nueva guía de validación de procesos ha suscitado reacciones y comentarios a todos los niveles.

Buena prueba de ello son el centenar de comentarios presentados a la guía en la página web de la FDA. La mayoría de grandes empresas farmacéuticas y asociaciones relacionadas con el sector, han querido manifestar su opinión en torno a la aplicación práctica de esta aproximación a la validación.

Algunas de las propuestas presentadas han sido:

- Mayor concreción sobre el inicio/final de las fases 1 (diseño) y 2 (verificación) dado el impacto normativo.
- Contemplar la posibilidad de procesos no desarrollados con QbD (minimal approach ICH Q8 (R2), procesos existentes y genéricos.
- Concretar la aplicación a la fabricación de productos estériles.
- Procesos con PAT: Mayor clarificación sobre las posibilidades de reducir/substituir controles finales mediante medidas on-line de parámetros críticos y del impacto de esto en las fases 2 y 3 de la validación.
- Clarificación o adición de un apéndice con ejemplos de la metodología esta-

dística que sería aceptable por la Agencia para demostrar "confianza estadística" en la robustez del proceso.

- Clarificación o adición de un apéndice con ejemplos de la metodología de análisis de riesgos de proceso que sería aceptable por la Agencia para identificar los parámetros críticos.

Criterios FDA y su aplicación en warning letters

Durante este año 2009 destacados representantes de la Agencia americana han hecho declaraciones en presentaciones sobre el contenido de la guía y sobre el nivel de exigencia tanto en los registros como en las inspecciones a fabricantes.

Algunas de las líneas generales son:

- Aplicar la nueva guía a productos existentes en base a un análisis de riesgos. No se trata de rediseñar un proceso que funciona bien pero si aprovechar la revalidación periódica para "mejorar" un proceso de baja capacidad y/o elevado nº de desviaciones.
- Realizar las pruebas "worst case" o de definición de límites operativos del proceso en la fase de diseño. Evita pruebas a escala industrial.

Es probable que la Agencia no defina el mínimo nº de lotes de la fase 2 (cualificación). El criterio es que los datos presentados demuestren que el proceso se comporta de manera "reproducible" en base a criterios estadísticos objetivos.

En cuanto a las inspecciones, la agencia americana publica las no conformidades encontradas en forma de las famosas "warning letters" o 483's. Se pueden encontrar ejemplos de aplicación de los conceptos de la nueva guía en una 483 emitida en agosto de 2008 [8].

La deficiencia se refería concretamente a una validación inapropiada del proceso de fabricación de unos comprimidos de liberación controlada.

La "warning letter" describe con detalle cuales son las circunstancias por las cuales se valoró esta validación como insuficiente, pero algunos de los comentarios de la FDA fueron:

- El proceso no está validado porque se desconoce la relación entre la fuerza de compresión, la dureza y el perfil de disolución.
- Que unos lotes cumplan y otros no es la prueba de que se desconocen las fuentes de variabilidad y de que el proceso no es robusto.

Esto apunta con claridad a que una falta de conocimiento del proceso que se manifiesta en la validación es causa suficiente para invalidarla, lo cual se considera un incumplimiento GMP.

Conclusiones

Hay que esperar a la versión definitiva de la Guía que puede haber incorporado algunos de los numerosos comentarios y sugerencias realizados, que pueden contribuir a clarificar muchos aspectos de su aplicación práctica.

Dado el origen ICH de estas iniciativas es de esperar que la EMEA introduzca una guía equivalente. Ello no impide que ya se puedan identificar algunas recomendaciones para estar preparados para cuando la guía entre en vigor.

- Integrar las actividades de desarrollo en el ciclo GMP: el diseño del proceso será la primera fase de la validación.
- Realizar un análisis de riesgo "formal" para la etapa 2 de cualificación: de aquí se derivan los parámetros críticos de proceso y los atributos críticos del producto. En empresas sin I&D formal, esto puede sustituir a la etapa 1 de diseño.
- Implantar control estadístico del proceso SPC: gráficos de control y Cpk son los más sencillos de momento.

Esta iniciativas, además de preparar el camino para el cumplimiento normativo, también redundan en una mayor productividad, ya que permiten disminuir los costes de no calidad durante el periodo de explotación comercial del producto. No es una mala estrategia para los tiempos que corren.

Referencias

1. "Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices" November 2008 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf>
2. "Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach" http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP_finalreport2004.htm
3. ICH Q8 (R2) "Pharmaceutical Development". Step 5, noviembre 2005. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4986.pdf>
4. ICH Q9 "Quality Risk Management". Step 5, noviembre 2005. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf>
5. "Q10: Pharmaceutical Quality Systems". Step 5, noviembre 2008 <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3917.pdf>
6. "Guideline on general principles of process validation", may 1987 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124720.htm>
7. Note for Guidance on Process Validation EMEA/CVMP/598/99 March 2001 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/084896en.pdf>
8. Process Validation Requirements (CPG7132c.08) <http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/ucm074411.htm>