Validación de procesos

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Q.F. María Soledad Ríos Tapia
Q.F. Claudio Badilla Morales

Agencia Nacional de Medicamentos
Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia

INTRODUCCIÓN

Definiciones

Validación:

Acción de probar y documentar que cualquier proceso, procedimiento o método, conduce efectiva y consistentemente a los resultados esperados.

IMPORTANTE: Trabajo interdisciplinario, demanda muchos recursos.

Referencia: Annex 4: Supplementary guidelines on good manufacturing practices: Validation.
Fortieth report. World Healt Organization Geneva. Who technical report series 937 Geneva 2006.

INTRODUCCIÓN

Definiciones

Validación de procesos: Evidencia documentada la cual proporciona un alto grado de seguridad que un proceso específico resultará consistentemente en un producto que reúne sus especificaciones pre-determinadas y sus características de calidad.

Referencia: Annex 4: Supplementary guidelines on good manufacturing practices: Validation. Fortieth report. World Healt Organization Geneva. Who technical report series 937 Geneva 2006.

INTRODUCCIÓN

Definiciones

Tipos de validación:

- Validación prospectiva.
- Validación concurrente.
- Validación retrospectiva.

INTRODUCCIÓN

Definiciones

- Validación prospectiva: Validación que se lleva a cabo durante la etapa de desarrollo en que se realiza un análisis de riesgo de cada etapa del proceso, el cual se divide en pasos individuales, que son luego evaluados basándose en la experiencia pasada a fin de determinar qué pasos pueden llevar a situaciones críticas.

- Validación concurrente: Se lleva a cabo durante la manufactura de rutina de un producto a comercializar.

INTRODUCCIÓN

Definiciones

- Validación retrospectiva: Involucra la evaluación de experiencias pasadas a través de la documentación de producción, bajo la condición de que la composición, procedimientos y equipos permanezcan sin cambios.

Referencia: Annex 4: Supplementary guidelines on good manufacturing practices: Validation. Fortieth report. World Healt Organization Geneva. Who technical report series 937 Geneva 2006.

INTRODUCCIÓN

Definiciones

Re-validación

Validación repetida de un proceso aprobado (o una parte de éste) para asegurar el cumplimiento continuo con los requerimientos establecidos. Se debe establecer en el momento de la validación del proceso, los criterios o condiciones bajo las cuales se realizará una re-validación.

INTRODUCCIÓN

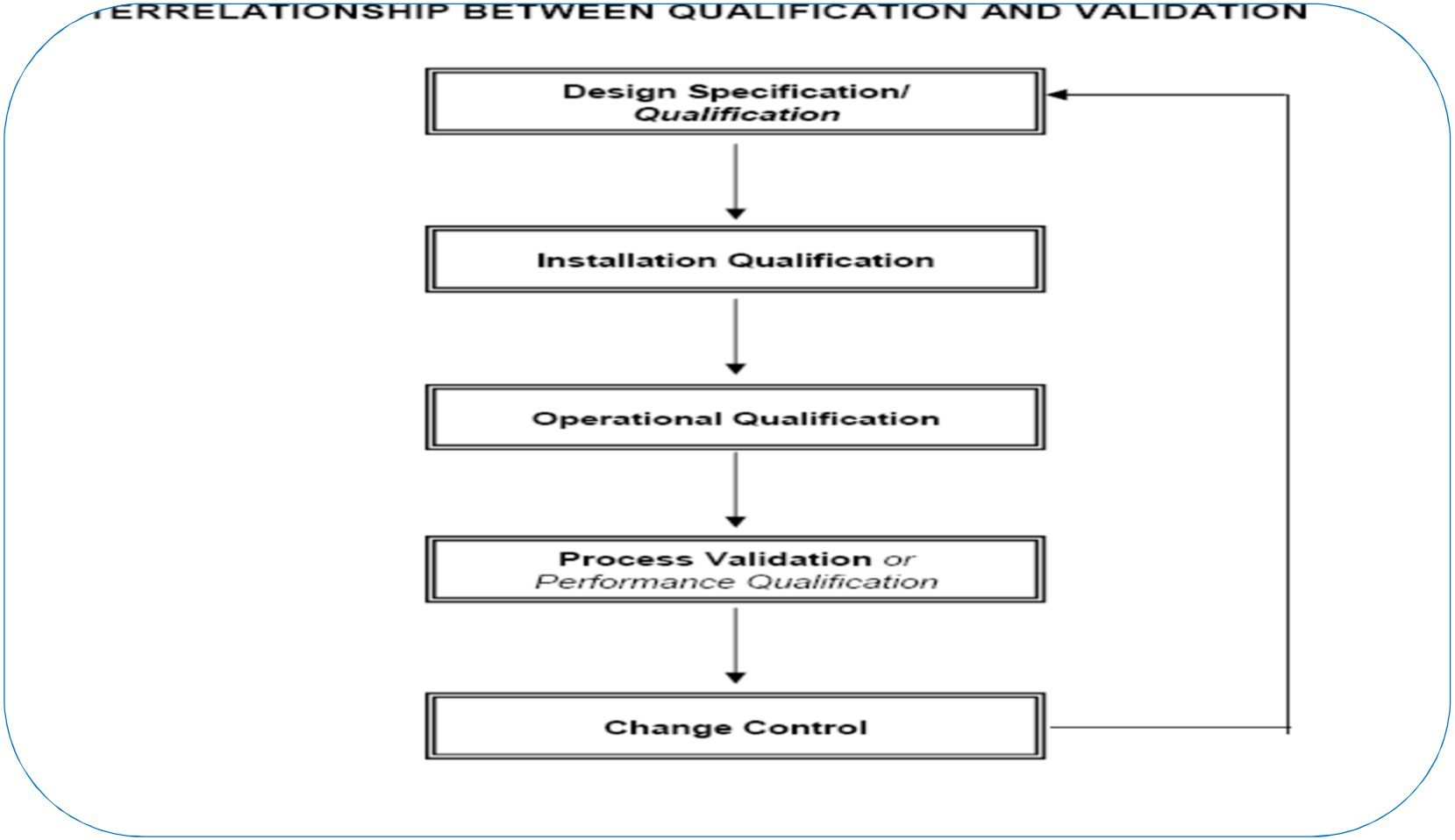
Definiciones

Calificación:

Acción de comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo está instalado apropiadamente y/o funciona correctamente y conduce a los resultados especificados. La calificación comúnmente es parte (la etapa inicial) de la validación, pero las etapas de calificación individuales por si solas, no constituyen el proceso de validación.

Referencia: Annex 4: Supplementary guidelines on good manufacturing practices: Validation. Fortieth report. World Healt Organization Geneva. Who technical report series 937 Geneva 2006.

Interrelación entre calificación y validación



Interrelación entre calificación y validación

Figura 1. Componentes de la calidad de los datos.

VALIDACIÓN Y BIOEQUIVALENCIA

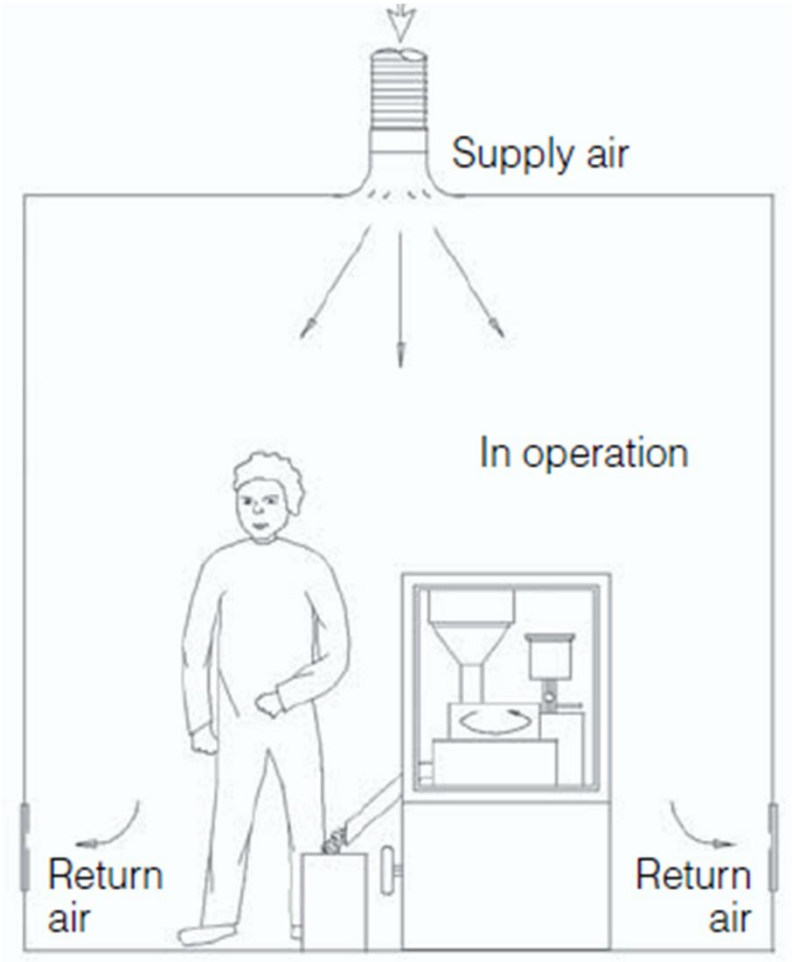
- Validación de los procesos productivos : requisito previo a la demostración de Bioequivalencia.

- Implica el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura en la elaboración del producto bajo investigación y la demostración de que tiene un proceso bajo control y reproducible lote a lote.

- Un producto BE tiene una fórmula ,proceso de manufactura y fabricante definidos, cualquiera de estas características que se modifique, será necesario evaluar si el producto mantiene su condición de BE.

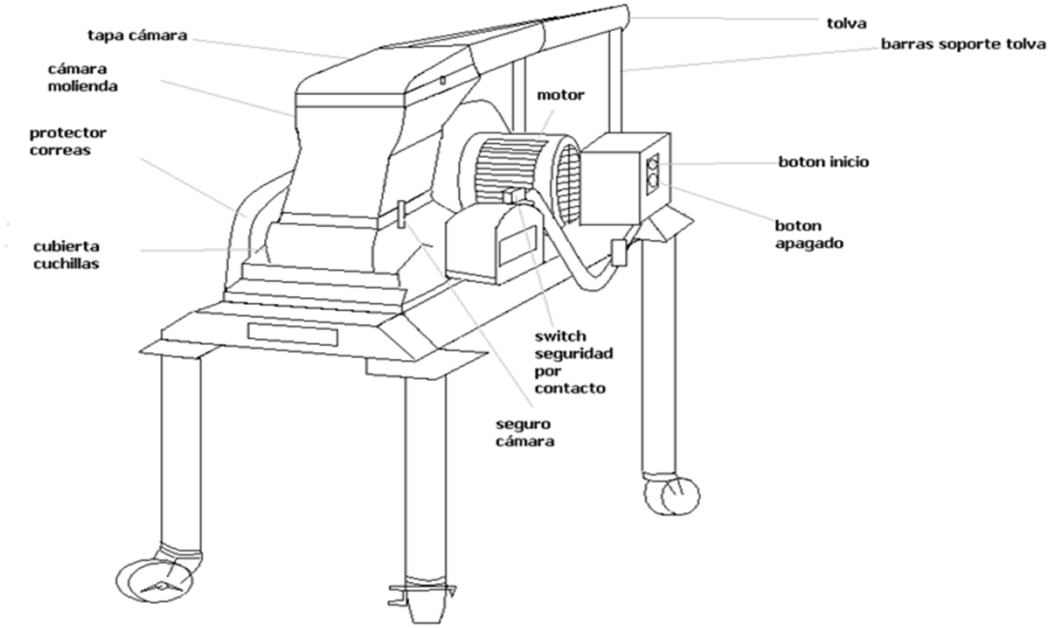
Requisitos para un estudio de validación de procesos

- Personal.
- Documentación.
- Equipos.
- Instrumentos.
- Instalaciones.



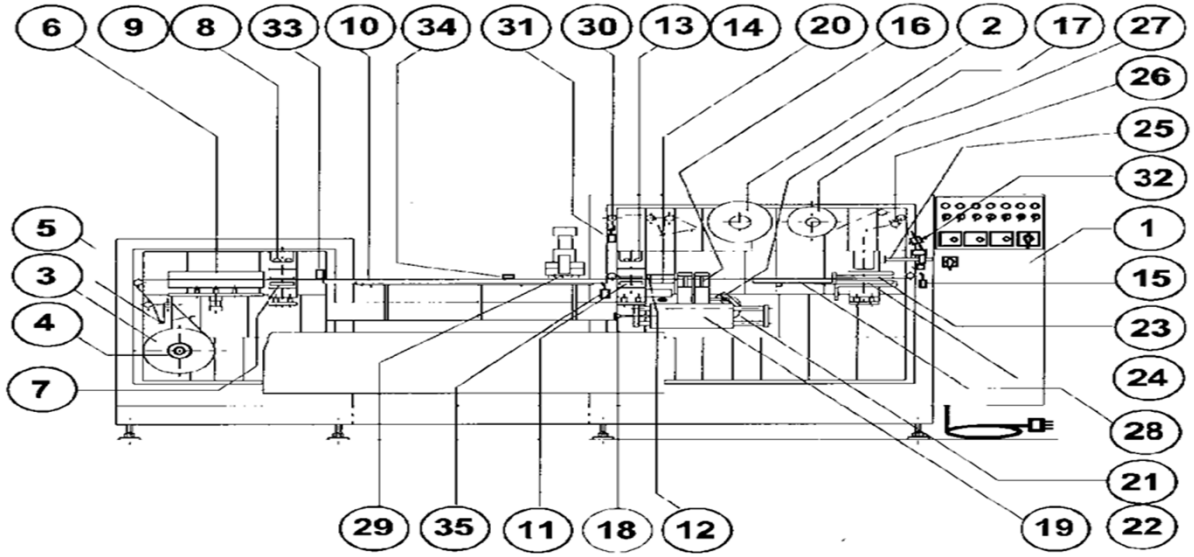
Requisitos: personal

- **Capacitación: El personal debe conocer para qué se realiza la validación del proceso, cuál es su participación, y cómo se realizará. Se debe contar con el registro del proceso de capacitación.**



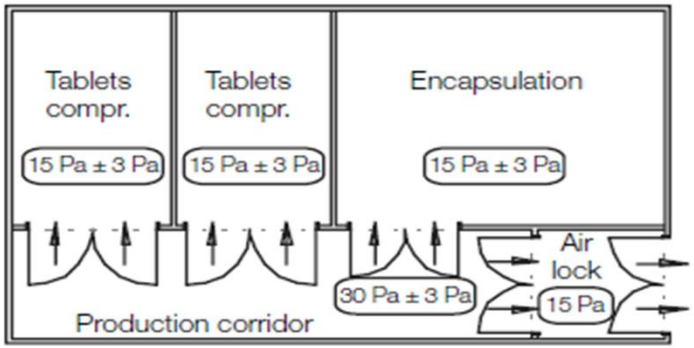
Requisitos Equipos, instrumentos e instalaciones

- Calificación de equipos.
- Calibración de instrumentos
- Mantenimiento contínuo (programa de mantención)

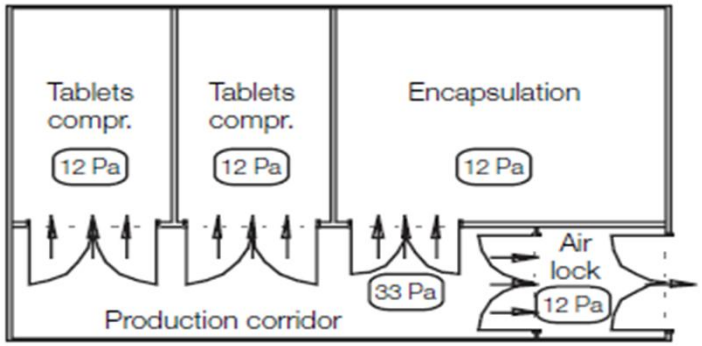


Requisitos: Instalaciones

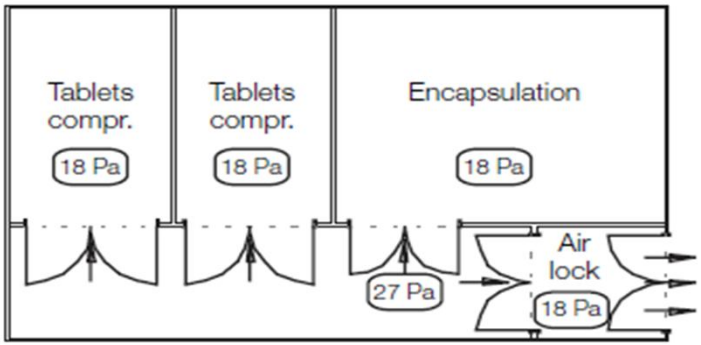
Examples of pressure cascades



Design condition (15 Pa differential)



Maximum differential (21 Pa differential)



Minimum differential (9 Pa differential)

Requisitos Documentación

- Documentación GMP. (POE; Instructivos, versiones vigentes al momento de realizar la validación).
- Documentación de fabricación. (Maestro de fabricación, fórmula Patrón, al día y oficializadas).
- Documentación de validaciones.

- **IMPORTANTE: TRAZABILIDAD.**

Requisitos Documentación

- **Documentación de validaciones**
- Plan Maestro de Validaciones.
- Protocolo de validación de procesos.
- Informe de validación de procesos.

Requisitos Documentación

PLAN DE VALIDACIÓN

VALIDACIÓN DE PROCESOS PRODUCTIVOS

*Elaboración y aprobación de protocolo

*Ejecución del estudio

*Elaboración y aprobación de Informe

Requisitos Documentación

Documentación de validaciones

Protocolo

- **TODO CLARAMENTE DEFINIDO, YA QUE EL OBJETIVO ES DEMOSTRAR CONSISTENCIA DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN.**

- Demostrar solidez en el conocimiento del proceso (análisis de riesgo identificación de puntos críticos).

Requisitos Documentación

Documentación de validaciones

Estructura del protocolo:

- ✓ Introducción.
- ✓ Objetivos.
- ✓ Alcance.
- ✓ Responsabilidad.
- ✓ Pre-requisitos para validación.
- ✓ Tipo de validación.
- ✓ Descripción del proceso.
- ✓ Análisis de riesgo.
- ✓ Definición puntos críticos.

Requisitos Documentación

Estructura del protocolo (continuación):

- ✓ Pruebas a realizar para evaluar puntos críticos.
- ✓ Criterios de aceptación.
- ✓ Plan de muestreo (dibujos, fotografías).
- ✓ Organización resultados.
- ✓ Definición tratamiento estadístico a aplicar.
- ✓ Criterios de re-validación.

Requisitos Documentación

Documentación de validaciones

Protocolo: Pre-requisitos para la validación

- Calificación Equipos: de línea productiva, controles de proceso y control de calidad. (Informes IQ-OQ-PQ codificados con fecha de aprobación)
- Validación de servicios de apoyo crítico (HVAC, Agua, aire comprimido, informes codificados con fecha de aprobación)
- Validación de metodologías analíticas codificadas. (valoración y disolución, informes codificados con fecha de aprobación).
- Validación de limpieza.

Requisitos Documentación

Documentación de validaciones

Protocolos:

- **Detallar cumplimiento de pre-requisitos para iniciar un proceso de validación, ejemplo tabla resumen de equipos calificados: Ejemplo: equipos producción y sistemas.**

Equipo y modelo	Código equipo	Fecha aprobación IQ y código	Fecha aprobación OQ y código	Fecha última mantención y código del certificado	Fecha última calibración y código del certificado
Mezclado rotatorio	MX0012	IQMX05-12 12-12-11	OQMX05-12 28-12-11	MNT-MX-1-12 03-03-12	CAL-MAN-MX-1-12 02-04-12

Requisitos Documentación

- **Documentación de validaciones**
- Validación métodos analíticos

Método	Codificación Informe	Fecha aprobación de informe
Valoración atorvastatina en producto terminado	INF-VAL-002	03-03-11
Disolución atorvastatina en producto terminado	INF-DIS-003	07-03-11

Requisitos Documentación

- **Documentación de validaciones**
- Validación de limpieza

Equipo	Código	Fecha aprobación informe	Código del informe

Requisitos Documentación

Informe

Se debe incluir:

✓Última resolución de fórmula aprobada.

✓Fórmula patrón aprobada y Maestro de fabricación.

✓Tamaño de lote aprobado.

✓Lotes validados con fecha de inicio y término.

Requisitos Documentación

Informe:

Estructura:

- Codificación del Informe.
- Listado de firmas de responsables.
- Fecha de aprobación del informe.
- Introducción.
- Objetivos y alcance.
- Pre-requisitos (calificación equipos, sistemas críticos, fecha última calibración, fecha última mantención, validación metodología analítica)

Requisitos Documentación

Informe:

- Materias primas (proveedores, caracterización, boletines de análisis de origen y local).
- Flujograma.
- Descripción del Proceso de fabricación.
- Metodología de validación (tipo de validación, N° de lotes y fecha de inicio y término de fabricación, Tamaño de lote)
- Plan de muestreo.
- Tabla de datos (trazabilidad de los datos)

Requisitos Documentación

Informe:

Presentación de Resultados

- Resultados tabulados .
- Tratamiento estadístico.
- Discusión
- Observaciones
- Conclusión

Requisitos Documentación

Informe:

Tabulación de resultados

Etapa	PCP (parámetros críticos del proceso)	ACC (atributos críticos de calidad)	Prueba a realizar	CA (Criterios de aceptación)	Análisis estadístico Intra lote/interlote	Resultados
Mezclado	Orden adición de componentes Tiempo de mezclado Velocidad de mezclado Nivel de llenado	Homogeneidad del PA Sustancias relacionadas	Uniformidad de contenido Determinación de sustancias relacionadas	85-115% SR individuales 0,5% SR totales < 2%		CONFORME NO CUMPLE Desvíos (indicar anexo con las tablas de resultados y evaluación de los desvíos)

Uniformidad de contenido
Análisis interlote x etapas

	Mezclado			Lubricación	Compresión		
	L-0001	L-0002	L-0003				
	98,1						
	100,2						
	99,2						
ANOVA C.A.	FC < FT →aceptar H0 FC 8,61/ FT 23,67 Se aprueba H0, es decir no existe diferencias significativas en la uniformidad de contenido en la etapa de mezclado entre los 3 lotes VER ANEXO 2 : CÁLCULO F						

Requisitos Documentación

Informe:

- Boletines de análisis de materias primas y producto terminado.
- Planillas de fabricación de los 3 lotes validados.
- Desviaciones del proceso y su repercusión (si es que las hay), de acuerdo con el procedimiento de control de cambios.

Requisitos Documentación

Informe:

- **Conclusión final.**

ANEXOS

- Análisis estadístico intra-lote

Tablas datos crudos por etapa y por prueba

Estadística descriptiva

Histogramas (definir distribución datos)

Capacidad

Cartas de control (definir límites de control superior e inferior)

¿Está mi proceso dentro de control?

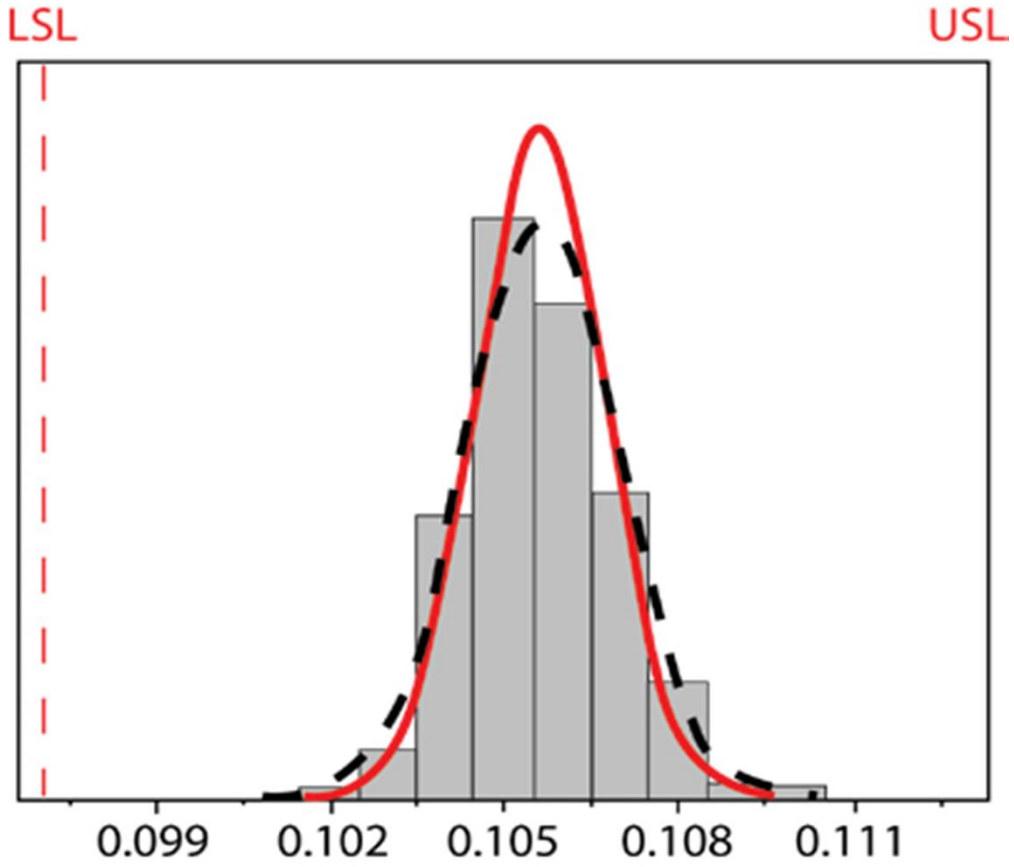
Tratamiento estadístico

Estadística descriptiva:

- **Promedio**
- **Desviación estándar**
- **Coeficiente de variación**

Tratamiento estadístico

Evaluar distribución de los datos.



Tratamiento estadístico

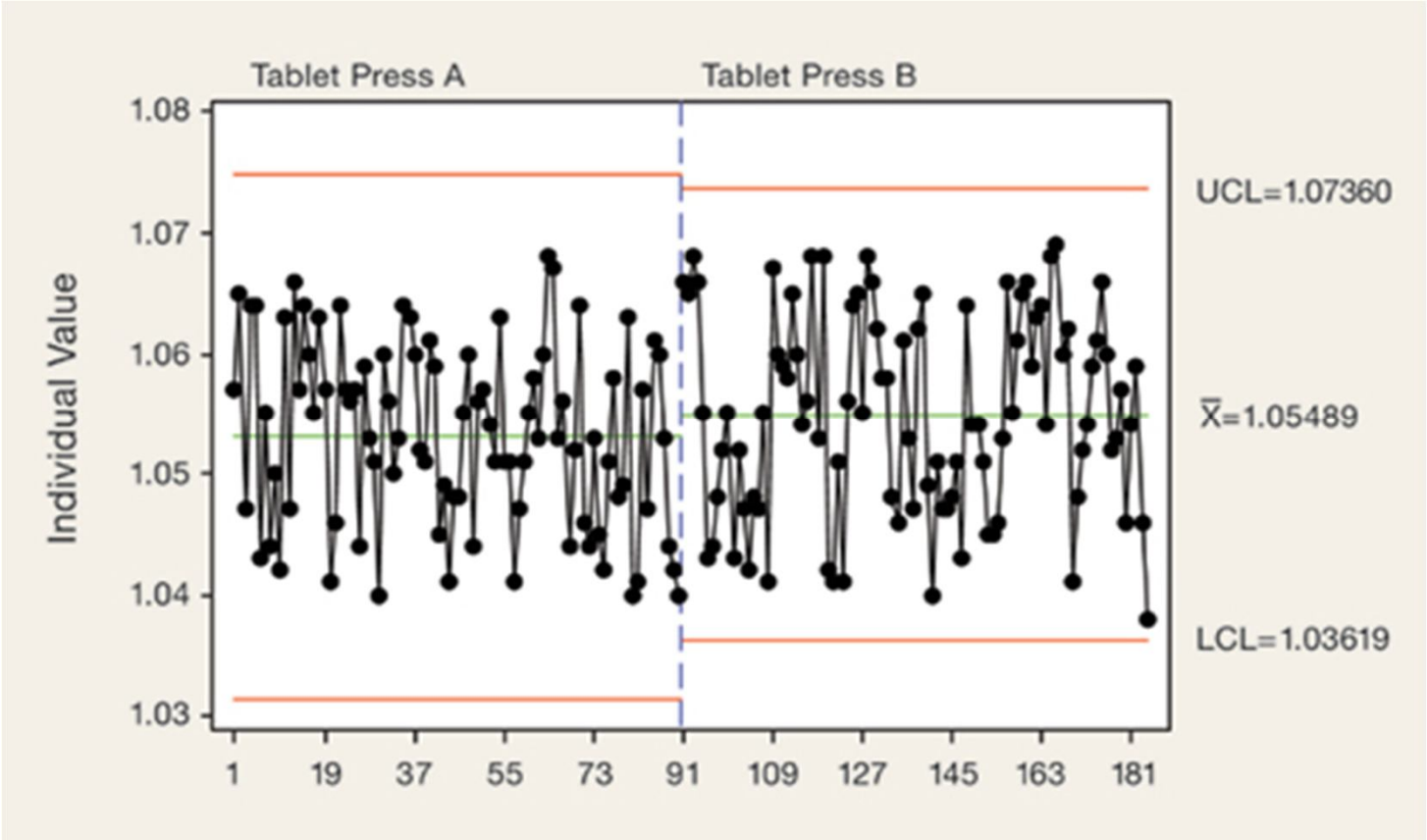
Estudio de capacidad del proceso

Table I: Summary of process performance index (Ppk value) interpretation.

g	e
Excellent	> 1.5
Good	1.33 to 1.50
Acceptable	1.00 to 1.33
Poor	< 1.0

Tratamiento estadístico

Carta de control de proceso



Tratamiento estadístico

Inter-lote:

- Estudio de capacidad
- Análisis de varianza (ANOVA).

DIARIO OFICIAL
Stgo – Chile

Ministerio de Salud

20/09/2012

ESTABLECE MEDIOS ALTERNATIVOS PARA ACREDITAR LA VALIDACIÓN DE LOS PROCESOS PRODUCTIVOS DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE DEBEN DEMOSTRAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Núm. 2.274 exenta.- Santiago, 4 de septiembre de 2012.- Vistos estos antecedentes: La providencia núm. 2.170, de 13 de agosto de 2012, de Dirección; el memorándum núm. 781, de 8 de agosto de 2012, del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; y

Considerando:

Primero: Que agencias regulatorias de países desarrollados requieren para el registro sanitario la presentación de validaciones en escala piloto, sustentadas en un apropiado respaldo y consistente desarrollo posterior a la solicitud del registro de productos innovadores, con un estudio prolijo durante la fase de desarrollo de la formulación y en la etapa de fabricación se realiza siempre la validación del proceso;

Segundo: Que, asimismo, las agencias de países desarrollados tienen como base la información proporcionada por el Documento Técnico Común o CDT que contiene información relevante para la evaluación y en formato homologado internacionalmente por estas agencias, a lo que debería propender Chile en el mediano plazo;

Tercero: Que la Norma Técnica Núm. 131 que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile, aprobada por decreto supremo exento Núm. 27, de 18 de enero de 2012, del Ministerio de Salud, publicada en el Diario Oficial de 28 de enero de 2012, reconoce -además de los laboratorios autorizados por el Instituto de Salud Pública en Chile o en centros ubicados en el extranjero que sean reconocidos y acreditados por esta misma autoridad- a los centros reconocidos por la Organización Mundial de la Salud, la Agencia Europea de Medicamentos, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, la Dirección General de Medicamentos del Ministerio de Salud de Canadá, la Agencia Española de Medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo, el Instituto Nacional Japonés de Ciencias de la Salud, la Agencia para el Control de Medicamentos del Reino Unido, la Agencia de Productos Medicamentosos de Suecia y la Agencia de Productos Medicamentosos de Suiza (1.15 Norma Técnica Núm. 131);

Cuarto: Que, además, la Norma Técnica en cita establece que, para el caso de los productos farmacéuticos importados, la certificación de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura de las plantas es competencia de la autoridad regulatoria correspondiente, y que esta certificación sustenta la validación del proceso productivo y verifica el cumplimiento cabal de las Buenas Prácticas de Manufactura bajo estas jurisdicciones, siempre y cuando los productos farmacéuticos sean comercializados en los países regulados por las agencias mencionadas; y

Teniendo presente: Lo dispuesto en la Ley Orgánica Constitucional de Bases Generales de la Administración del Estado; en la Ley Núm. 19.880, que establece bases de los procedimientos administrativos que rigen los actos de los órganos de la Administración del Estado; en los títulos I y II del Libro Cuarto del Código Sanitario; en el decreto supremo Núm. 3, de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano; en los artículos 59 letra b), 60 y 61 letra b) del decreto con fuerza de ley Núm. 1, de 2005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto ley N° 2.763, de 1979 y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469; y 4° letra b), 10° letra b) y 52° del decreto supremo Núm. 1.222, de 1996, de la misma Secretaría de Estado, que aprueba el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile; en el decreto supremo Núm. 122, de 28 de diciembre de 2010; así como lo establecido en la resolución Núm. 1.600, de 2008, de la Contraloría General de la República; dicto la siguiente:

Resolución:

Uno. Establécese que el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos aceptará como medios suficientes para acreditar la validación de los procesos productivos de los productos farmacéuticos que deben demostrar equivalencia terapéutica, los documentos que certifiquen el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura emitidos por cualesquiera de las siguientes agencias regulatorias:

a. Agencia Europea de Medicamentos (EMEA).
b. Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.
c. Dirección General de Medicamentos del Ministerio de Salud de Canadá.
d. Agencia Española de Medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo.
e. Instituto Nacional Japonés de Ciencias de la Salud.
f. Agencia para el Control de Medicamentos del Reino Unido.
g. Agencia de Productos Medicamentosos de Suecia.
h. Agencia de Productos Medicamentosos de Suiza.
i. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA).

Dos. El mencionado criterio técnico se aplicará para los trámites pendientes y en forma retroactiva para todas aquellas solicitudes que hubieren sido denegadas por falta de información que avale la validación del proceso productivo, previa solicitud escrita del interesado.

Tres. El Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia y el Subdepartamento de Inspecciones realizarán reuniones técnicas periódicas en las cuales se evaluarán estos antecedentes en forma conjunta. Los acuerdos quedarán refrendados en las actas respectivas, las cuales serán mencionadas en la resolución que autorice o rechace el estudio de equivalencia terapéutica.

Anótese, comuníquese y publíquese en el Diario Oficial.- María Teresa Valenzuela Bravo, Directora.

Referencias

Ronald D. Snee, "Crucial Considerations in Monitoring Process Performance and Quality, Pharmaceutical Technology, October 2010.

Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection co-operation scheme Recomendations on validation master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation. September 2007.

Who expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Annex 4: Supplementary guidelines on good manufacturing practices: Validation. Fortieth report. World Healt Organization Geneva. Who technical report series 937 Geneva 2006.

Gracias

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile